Beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln: Herausforderungen für Patient:innen, Datenqualität und faire Preise

Antje Haas, Thomas Mayer, Anja Tebinka-Olbrich, Maximilian Blindzellner, Elisa Beggerow und Andreas Nickel

Inhaltsverzeichnis

- 8.1 Einleitung – 107**
- 8.2 Überblick über beschleunigte
Zulassungsverfahren – 108**
 - 8.2.1 „Conditional marketing authorisation“ – 108
 - 8.2.2 „Approval under exceptional circumstances“ – 110
 - 8.2.3 Orphan Drugs – 110
 - 8.2.4 Zugang versus Datenqualität – Balance finden – 112
- 8.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit beschleunigter
Zulassung – 113**
 - 8.3.1 Die Herausforderung des „unmet evidence need“ – 113
 - 8.3.2 Frühe Studienplanung – 113
 - 8.3.3 Anreize für Studien nach Zulassung – 114
 - 8.3.4 Studiendesigns für Studien nach Zulassung – 115

8.4	Erstattung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung – 116
8.4.1	Erstattungsbetragsverhandlungen bei Orphan Drugs – 116
8.4.2	Umkehrung des Verhältnisses von Evidenz und Preis – 117
8.4.3	„Managed entry agreements“ – 118
8.4.4	Anpassung des Erstattungsbetrages – 119
8.5	Fazit – 120
	Literatur – 120

■ ■ Zusammenfassung

Beschleunigte Zulassungen stellen die Nutzenbewertung und Erstattung von Arzneimitteln vor besondere Herausforderungen. Der Artikel setzt sich in Form eines narrativen Reviews mit den Auswirkungen dieser Zulassungen auf Patient:innen, Angehörige der Gesundheitsberufe und die Solidargemeinschaft sowie mit den möglichen Lösungsstrategien auseinander. Die Autor:innen geben dazu anhand aktueller Literatur zunächst einen Überblick über die Zulassung von Arzneimitteln mit „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ sowie Orphan Drugs. Anschließend stellen sie den Einfluss beschleunigter Zulassungen auf die Nutzenbewertung dar und bewerten diesen. Zum Schluss beschreiben sie in diesem Zusammenhang Herausforderungen im Hinblick auf Arzneimittelpreise.

8.1 Einleitung

Die Regulation des Marktzugangs von Arzneimitteln ist historisch durch die Abwägung von Unternehmerfreiheit und Patientensicherheit gekennzeichnet. Lange Jahre konnten Arzneimittel ohne Nachweis ihrer Wirksamkeit oder Sicherheit vertrieben werden. Erst nach der Contergan®-Katastrophe in den 50er und 60er Jahren wurde in der Bundesrepublik Deutschland 1978 erstmals eine Zulassungspflicht für Arzneimittel eingeführt. Durch die Zulassung sollen Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel sichergestellt werden. Seit Gründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Jahr 1995 verlagert sich der Zulassungsprozess zunehmend auf die europäische Ebene. Obwohl auch das beginnende 21. Jahrhundert mit Cerivastatin (Lipobay®), Rofecoxib (Vioxx®) und anderen durch Arzneimittel-Skandale gezeichnet war (Suja et al. 2015), ist durch beschleunigte Zulassungen weltweit ein Wandel in der Regulierung des Arzneimittelmarkts zu beobachten. Ein entscheidender Teil der Evidenzgenerierung wird dabei von

der Phase vor der Zulassung auf die Phase nach der Zulassung verlagert – für mehr als die Hälfte aller Arzneimittel fehlen zum Zeitpunkt der Zulassung vergleichende Daten gegenüber Therapiealternativen (Naci et al. 2020). So wird die Zulassung auf der Grundlage niedrigerer Evidenzstandards ermöglicht. Im Gegenzug tragen Patient:innen das Risiko, mit schwächer wirksamen oder weniger sicheren Arzneimitteln behandelt zu werden.

Die ersten beschleunigten Zulassungen in der EU datieren zurück bis in die 1990er Jahre. Unter der Voraussetzung eines hohen „unmet medical need“ – zu Deutsch ungedeckten medizinischen Bedarfs – sollte es pharmazeutischen Unternehmen ermöglicht werden, Arzneimittel bereits vertreiben zu können, wenn deren Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht ausreichend belegt sind (Baird et al. 2014). Doch welche Erkrankungen sind von „unmet medical need“ betroffen und welche nicht? Die Begrifflichkeit „unmet medical need“ ist nicht präzise definiert (Banzi et al. 2015; EC 2019; Vreman et al. 2019), sodass die Deutungshoheit weitgehend den pharmazeutischen Unternehmen überlassen ist.

Zu den beschleunigten Zulassungen werden hier „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ sowie Orphan Drugs gezählt. Eine „conditional marketing authorisation“ zielt darauf ab, „vielversprechende“ Arzneimittel schneller als gewöhnlich, d. h. bereits vor Verfügbarkeit aussagekräftiger Daten zuzulassen. „Approval under exceptional circumstances“ dient dazu, Arzneimittel zu Verfügung zu stellen, obwohl eine aussagekräftige Datenlage voraussichtlich nie erreicht werden wird. Orphan Drugs sollen eine geringe Prävalenz der behandelten Erkrankung oder fehlende Gewinnaussichten aufweisen.

In den letzten Jahren ist die Bedeutung beschleunigter Zulassungen stetig gewachsen (EC 2019; EMA 2016). ■ Abb. 8.1 stellt den Anteil von Wirkstoffen mit mindestens einer bestehenden Form der beschleunigten Zulassung an allen Neuzulassungen der EMA dar.

Abb. 8.1 Anteil der Arzneimittel mit mindestens einer bestehenden Form der beschleunigten Zulassung an allen durch die EMA erteilten Neuzulassungen nach Datum der Zulassung in % (Quelle: Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ► www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data; zugegriffen: 02. März 2021). Bei bspw. Umwandlung einer bedingten Zulassung in eine reguläre Zulassung oder der Aufhebung des Orphan-Drug-Status wird das Arzneimittel von der EMA als regulär zugelassen angegeben

Einiges spricht dafür, dass diese Sonderformen der Zulassung zukünftig gar zur Regel werden könnten: Die EMA strebt mit dem Pilotprojekt „adaptive pathways“ einen iterativen Zulassungsprozess an. Danach soll ein Arzneimittel zunächst anhand sehr eingeschränkter Studiendaten für eine Patient:innenpopulation mit hohem „unmet medical need“ zugelassen werden und erst sukzessive sein Anwendungsgebiet vergrößern. Das Konzept der „adaptive pathways“ wird bereits mit den bestehenden Instrumenten der beschleunigten Zulassung umgesetzt (Ermisch et al. 2016).

8.2 Überblick über beschleunigte Zulassungsverfahren

Zunächst werden die regulatorischen Kriterien für die Erteilung der jeweiligen beschleunigten Zulassungen dargestellt. Es wird auch auf die wissenschaftliche Kritik an einigen Entwicklungen eingegangen. Die Verteilung der

einzelnen Zulassungsformen ergeben sich aus **Abb. 8.2**.

8.2.1 „Conditional marketing authorisation“

Im Jahr 2005 wurden EU-weit sogenannte bedingte Zulassungen („conditional marketing authorisation“, CMA) eingeführt. Sie sollen für Arzneimittel infrage kommen, bei denen die Notwendigkeit einer sofortigen Verfügbarkeit die Risiken begrenzter klinischer Informationen überwiegt (Banzi et al. 2017).

Voraussetzung für eine CMA ist zunächst, dass es sich um ein Arzneimittel für eine schwer belastende oder lebensbedrohliche Krankheit handelt. Alternativ kommen auch Arzneimittel für Krisensituationen oder Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) für eine bedingte Zulassung in Betracht. Laut eigener Auswertungen der EMA betreffen tatsächlich fast die Hälfte

8.2 · Überblick über beschleunigte Zulassungsverfahren

Abb. 8.2 Anteil der Arzneimittel mit „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ und Orphan Drugs an allen durch die EMA erteilten Neuzulassungen nach Datum der Zulassung in % (Quelle: Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ► www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data; zugegriffen: 02. März 2021). Sind für ein Arzneimittel mehrere Formen der beschleunigten Zulassung einschlägig, wurde dieses Arzneimittel für alle jeweiligen Zulassungstypen berücksichtigt. Bei bspw. Umwandlung einer bedingten Zulassung in eine reguläre Zulassung oder der Aufhebung des Orphan-Drug-Status wird das Arzneimittel von der EMA als regulär zugelassen angegeben

te der unter CMA zugelassenen Arzneimittel Orphan Drugs. Mehr als die Hälfte aller CMA sind der Onkologie zuzurechnen (EMA 2016).

Damit die EMA eine CMA bewilligt, müssen mehrere Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss entsprechend den Kriterien der EMA positiv sein. Zudem muss der Zulassungsinhaber in der Lage sein, die aus Zulassungssicht fehlenden Daten nachzuliefern. Schließlich muss ein „unmet medical need“ gedeckt werden. Eine letzte Voraussetzung für die CMA ist, dass der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit des Arzneimittels für die öffentliche Gesundheit die Risiken fehlender Daten überwiegt (s. ► Abschn. 8.2.4).

Eine CMA wird vorerst für ein Jahr ausgesprochen und muss jährlich erneuert werden. Wenn alle Auflagen erfüllt sind, wird sie in eine reguläre Zulassung umgewandelt. Die Erfüllung der Auflagen wird durch die EMA

derzeit unzureichend durchgesetzt. Auflagen werden oft nur verspätet und/oder unvollständig erfüllt (Banzi et al. 2015, 2017; Boon et al. 2010). In einer Auswertung der EMA anlässlich des zehnjährigen Jubiläums der CMA wird angegeben, dass sich die Umwandlung in eine Vollzulassung für die Mehrzahl der Arzneimittel (54 %) verzögerte, im Mittel um 2,4 Jahre (EMA 2016). Ein Widerruf der Zulassung setzt zudem den Nachweis eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die Zulassungsbehörde voraus. Dies bedeutet letztlich eine Umkehr der Beweislast. So sind zum Teil Arzneimittel mit CMA weiterhin verfügbar, obgleich die auferlegten konfirmatorischen Studien negativ verliefen, so geschehen beispielsweise bei Ataluren (McDonald et al. 2017) und Pixantron (Pettengell et al. 2020). Es fehlen effektive Sanktionen.

Die Anzahl der Wirkstoffe, für die eine CMA beantragt wurde, steigt stetig (EMA

2016). Erstaunlich ist, dass nur eine Minderheit der Unternehmen von vornherein eine CMA plant (Hoekman und Boon 2019). In der Mehrheit der Fälle beantragen dagegen Unternehmen, in der Regel solche mit größerer Erfahrung im Bereich der Zulassung von Arzneimitteln, erst im Verlauf des Zulassungsprozesses eine CMA. Dies geschieht dann, wenn sich abzeichnet, dass die vorhandenen Daten für eine „reguläre“ Zulassung nicht ausreichen (Hoekman und Boon 2019) – gewissermaßen als „Notnagel“. Welches Unternehmen will schon eingestehen, dass es die Zulassungsdaten selbst als nicht ausreichend ansieht? Für einige ist dieser Umstand Ausdruck einer Ausnutzung der ambigen regulatorischen Rahmenbedingungen für eine interessengetriebene Verhandlungsstrategie (Hoekman et al. 2016; Hoekman und Boon 2019).

8.2.2 „Approval under exceptional circumstances“

Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen („approval under exceptional circumstances“, AEC) ist bereits seit 1993 in der EU gesetzlich verankert. Sie betrifft Fälle, bei denen es den Antragstellenden unzumutbar ist, umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorzulegen. Dies kann vorliegen, wenn die zu behandelnde Erkrankung extrem selten ist oder wenn die Erfassung vollständiger Informationen aus wissenschaftlicher Sicht unmöglich oder unethisch ist. Die wenigen gesetzlichen Grundlagen für die AEC erlauben einen weiten Bewertungsspielraum (van der Vossen et al. 2013).

Anders als eine CMA führt die AEC damit in der Regel nicht zur Umwandlung in eine reguläre Zulassung. Gleichwohl werden auch bei AEC Anforderungen an die Erhebung zusätzlicher Daten gestellt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis jährlich durch die EMA überprüft. Außerdem können für diese Arzneimittel durch die Zulassung besondere Anforderungen für eine qualitative Leistungs-

bringung festgelegt werden. Schließlich sollen Fachinformation und Gebrauchsanweisung explizit darauf hinweisen, dass für das Arzneimittel in einigen Bereichen nur inadäquate Informationen vorliegen.

8.2.3 Orphan Drugs

Nach Angaben der EMA sind ca. 30 Mio. Bürger:innen der Europäischen Union von einer seltenen Erkrankung („orphan disease“) betroffen. Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) existieren weltweit etwa 6.000–8.000 seltene Erkrankungen (Ludwig 2019). Die Bandbreite ist enorm und reicht von genetischen Erkrankungen bis zu seltenen Krebsarten. Die Entwicklung von Arzneimitteln im Bereich der seltenen Erkrankungen wurde lange Zeit vernachlässigt. Als Gründe werden fehlende Grundlagenforschung, klinische Heterogenität vieler Erkrankungen und mangelnde Rentabilität der Arzneimittelforschung genannt (Côté und Keating 2012). In Europa entschloss man sich im Jahr 2000, auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) durch Schaffung von wirtschaftlichen Anreizen für die pharmazeutische Industrie anzugehen. Ziel sollte es sein, mehr Patient:innen mit seltenen Erkrankungen wirksame und sichere Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen.

Nachfolgend werden gesetzliche Privilegien bei der Entwicklung von Orphan Drugs auf europäischer Ebene sowie in Deutschland dargestellt.

Gesetzliche Privilegien von Orphan Drugs

Auf europäischer Ebene

- Automatischer Zugang zum zentralisierten Zulassungsverfahren
- Zehnjährige Marktexklusivität für jede (neu) zugelassene Indikation

- Verlängerung der Marktexklusivität auf zwölf Jahre, wenn ein pädiatrischer Untersuchungsplan (PIP) abgeschlossen wird
- Direkte Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans, administrative und prozedurale Unterstützung durch die EMA
- Reduzierte Gebühren für regulatorische Prozesse
- Zugang zu spezifischen öffentlichen Förderungsprogrammen für Orphan Drugs

In Deutschland

- Unwiderlegliche Fiktion des Zusatznutzens im Nutzenbewertungsverfahren (bis zu einer Umsatzschwelle von 50 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten)
- Keine vergleichende Nutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ebenfalls bis zur o.g. Umsatzschwelle von 50 Mio. €)
- Dadurch privilegierte Erstattungsverhandlungen, mit der Möglichkeit, höhere Preise zu erzielen

Voraussetzung für eine Zulassung als Orphan Drug ist der Einsatz des Arzneimittels zur Prävention, Diagnose oder Behandlung einer lebensbedrohlichen oder anderweitig schweren Erkrankung. Außerdem dürfen entweder keine alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen oder das neue Arzneimittel muss im Vergleich zu diesen einen erheblichen Nutzen aufweisen oder einen bedeutenden Beitrag zur Patient:innenversorgung leisten.

Zudem dürfen entweder

1. nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von der Erkrankung betroffen sein (Prävalenzkriterium) oder
2. das Arzneimittel voraussichtlich nicht genügend Gewinn einbringen, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen (Umsatzkriterium).

Für kein einziges der bislang zugelassenen Orphan Drugs wurde dargelegt, dass die Investitionen nicht durch die Gewinne gerechtfertigt werden (EC 2019; Marselis und Hordijk 2020). Im Gegenteil: Eine Reihe von Orphan Drugs zählen als sogenannte „*nichebuster*“ zu den umsatzstärksten Arzneimitteln der Welt (Kakkar und Dahiya 2014; Marselis und Hordijk 2020). Auch für diese Arzneimittel, die keinerlei Förderung bedurft hätten, ist es derzeit seitens der EMA nicht möglich, die Orphan Drug-Privilegien wieder zurückzunehmen.

Der Erfolg der Industrieförderung im Bereich Orphan Drugs für die Versorgung von Patient:innen mit seltenen Leiden wird mittlerweile zunehmend kritisch betrachtet. Auch über 20 Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie sind nur für 1–2 % der seltenen Erkrankungen Arzneimittel verfügbar (Ludwig 2019; Sydow und Throm 2019). Die Europäische Kommission geht davon aus, dass die meisten Arzneimittel auch ohne Orphan-Privilegien auf den Markt gebracht worden wären (EC 2019; Marselis und Hordijk 2020). Auch das Ziel, allen Patient:innen neue Behandlungsoptionen tatsächlich zur Verfügung zu stellen, steht zunehmend in Frage. Denn der Zugang zu Orphan Drugs in der EU ist sehr ungleich verteilt: In einigen EU-Ländern mit eher niedriger Wirtschaftskraft werden viele Orphan Drugs nicht oder sehr spät vertrieben oder sind aufgrund ihres hohen Preises für die meisten Patient:innen unerschwinglich (Detiček et al. 2018; EC 2019; Newton et al. 2021; Szege-di et al. 2018). In manchen Ländern der EU sind weniger als ein Drittel der europaweit zugelassenen Orphan Drugs verfügbar (Detiček et al. 2018; EC 2019; Pejčic et al. 2018). Auch die wissenschaftliche Datenlage ist für Orphan Drugs oftmals sehr eingeschränkt (EC 2019; Ludwig 2019).

Es haben sich Strategien der pharmazeutischen Unternehmen entwickelt, die bestehenden Anreize möglichst gewinnbringend zu nutzen (EC 2019). Eine Praktik ist das sogenannte „*slicing*“ (Ludwig 2019). Dabei werden Arzneimittel nur für bestimmte Teilmen-gen eigentlich häufiger Erkrankungen zugelas-

sen, die dann unter die Prävalenzschwelle von 5/10.000 Menschen fallen. Krankheiten werden damit durch eine wissenschaftlich genauere Charakterisierung quasi orphanisiert und Unternehmen profitieren so von den Vorteilen eines Orphan-Drug-Status. In den USA betrifft das „slicing“ mittels Biomarkern etwa jedes sechste Orphan Drug (Kesselheim et al. 2017). Aber auch in Europa, wo die EMA diesbezüglich etwas strengere Kriterien anlegt, wird ein solches Vorgehen beobachtet (ESIP 2019; Ludwig 2019; Tsigkos et al. 2014). Eine weitere Herausforderung liegt darin, dass Orphan Drugs zunehmend für Erkrankungen zugelassen werden, für die bereits eine Reihe von Therapieoptionen zur Verfügung stehen („clustering“). Nur mehr eines von fünf Orphan Drugs betrifft Erkrankungen ohne zugelassene Therapiealternative (EC 2019). Zusammengekommen konzentrieren sich die Investitionen der pharmazeutischen Unternehmen nicht unbedingt auf Erkrankungen mit dem größten ungedeckten Bedarf (EC 2019).

Dem Marktbereich Orphan Drugs wird weiter ein hochdynamisches Umsatzwachstum vorausgesagt, das etwa doppelt so hoch liegt wie das Wachstum im Arzneimittel-Gesamtmarkt (Ludwig 2019; Pomeranz 2019; Pomeranz et al. 2020). Manche Autoren sprechen mittlerweile gar von einem „pro orphan drug bias“ (Danzon 2018). Um das Instrument der Orphan Drugs zielgenauer auf den Patient:innen-Nutzen auszurichten, stehen Reformen der europäischen Gesetzgebung zu Arzneimitteln für seltene Leiden an.

8.2.4 Zugang versus Datenqualität – Balance finden

Die beschriebenen Zulassungsarten verbindet regelmäßig eines: Arzneimittel werden mit weniger aussagekräftigen Daten zugelassen als regulär erforderlich und können somit früher vermarktet werden. Dadurch verlängert sich der effektive und wirtschaftlich nutzbare Patentschutz. Die Kosten für Forschung und Ent-

wicklung dieser Arzneimittel verringern sich (Jayasundara et al. 2019; Prasad und Mailankody 2017). Die frühere Zulassung führt jedoch nicht in allen EU-Ländern zu einer früheren Verfügbarkeit dieser Arzneimittel für Patient:innen. Es besteht das Risiko, durch eine beschleunigte Zulassung schwerwiegende Nebenwirkungen nicht zu entdecken (Downing et al. 2017; Mostaghim et al. 2017) oder Patient:innen mit nur schwach wirksamen Arzneimitteln zu therapieren besteht, wie im Beispiel von Ataluren (McDonald et al. 2017). In einigen Fällen führt neue Evidenz zur Rücknahme der Zulassung – beispielsweise im Fall von Olaratumab (Tap et al. 2020).

Worin besteht das jeweilige Mindestmaß an Datenqualität für eine Zulassung? Diese Abwägung ist eine gesellschaftliche und zutiefst ethische Frage. Sie besitzt multiple Dimensionen: Zunehmend wird anerkannt, dass die bloße Zulassung eines Arzneimittels nicht bedeutet, dass Patient:innen auch Zugang dazu haben (EC 2019; McKendrick et al. 2017). In manchen Fällen kann die frühe Vermarktung aber auch eine aussagekräftige wissenschaftliche Untersuchung gänzlich verhindern (Banzi et al. 2017). Beispielsweise wurde nach beschleunigter Zulassung des Tuberkulostatikums Bedaquilin die ursprünglich konfirmatorische Phase-III-Studie TMC207-C210 aufgrund von „Änderungen des Entwicklungsplans des Zulassungsinhabers“ gestoppt (Banzi et al. 2015). Dabei liefern Studien wichtige Beiträge zur wissenschaftlichen Erkenntnis und damit für die Sicherheit späterer Patient:innen. Vieles spricht daher dafür, Patient:innen mit diesen Erkrankungen den Einschluss in klinische Studien zu erleichtern. Auch ist die Verfügbarkeit neuer, unzureichend untersuchter Arzneimittel unter Studienbedingungen für Patient:innen deshalb vorteilhafter, weil sie durch Probandenversicherungen im Falle möglicher Folgeschäden Entschädigung erhalten. Weiterhin dienen hohe Anforderungen für die Arzneimittelzulassung dazu, das Vertrauen der Bevölkerung in die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu schützen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass

etwa die Hälfte der Studien der Phase III scheitern und nicht zur Zulassung führen. Gründe sind meist fehlende Wirksamkeit oder unzureichende Sicherheit der Arzneimittel (Kola und Landis 2004; Takebe et al. 2018). Tatsächlich sind beschleunigt zugelassene Arzneimittel häufiger von nebenwirkungsbedingten Veränderungen des Zulassungstextes betroffen (Mostaghim et al. 2017). Schließlich darf das Mindestmaß der Datenqualität für die Zulassung eines Arzneimittels auch nicht allein von der Seltenheit einer Erkrankung bestimmt werden. Denn eine solidarische Gesellschaft muss allen ihren Mitgliedern eine faire Chance auf wirksame und sichere Behandlung im Fall von Krankheit einräumen, unabhängig davon, ob es sich um eine häufige oder seltene Erkrankung handelt (Deutscher Ethikrat 2018).

8.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung

Im Weiteren wird auf die Probleme eingegangen, die sich aus beschleunigten Zulassungen für die Nutzenbewertung ergeben und es werden Lösungsstrategien beschrieben, um diesen zu begegnen.

8.3.1 Die Herausforderung des „unmet evidence need“

Die Aufgabe von Zulassungsbehörden besteht darin, Nutzen und Risiken eines Arzneimittels gegeneinander abzuwägen. Der Vergleich zu vorhandenen Arzneimitteln ist dabei nicht maßgeblich: Auch gleichwertige, schwächer wirksame oder schlechter verträgliche Produkte sollen zugelassen werden, wie Vertreter der Behörden in der Vergangenheit explizit betont haben (Eichler et al. 2019).

Im Gegensatz dazu besteht der Wesenskern des „health technology assessment“ (HTA) und konkret der Nutzenbewertung darin, mehrere Arzneimittel hinsichtlich ihres Nutzens

für Patient:innen miteinander zu vergleichen. Zulassungsstudien können oft gleichzeitig die Anforderungen der HTA-Institute erfüllen. Für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung gilt dies jedoch eher nicht: Zulassungsentscheidungen werden hier meist anhand von Studien ohne Vergleichsarm getroffen. Obwohl für 72 % der Orphan Drugs (EC 2019) und 63 % der Arzneimittel mit bedingter Zulassung (EMA 2016) therapeutische Alternativen verfügbar sind, werden zur Zulassung nur für etwa 10 % vergleichende Studien gegenüber einer dieser Alternativen durchgeführt (EMA 2016; Joppi et al. 2013). Darüber hinaus liefern deren Zulassungsstudien oft nur Ergebnisse zu Surrogat-Endpunkten aus Labormedizin oder Bildgebung – selten sind sie darauf gerichtet zu erheben, wie Patient:innen selbst ihren Krankheitszustand oder ihre Lebensqualität einschätzen oder ob sie aufgrund der neuen Therapie länger leben (Winstone et al. 2015). Für die stetig wachsende Zahl der Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung ist die Datenlage zur Zulassung somit häufig nicht ausreichend, um deren Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Therapien zu bewerten (Vreman et al. 2020a; Pinilla-Dominguez et al. 2020).

HTA-Berichte anhand qualitativer Studiendaten erfüllen keinen Selbstzweck und haben auch nicht bloß die Aufgabe, der Bestimmung eines angemessenen Preises zu dienen. Vor allem helfen sie Patient:innen und Ärzt:innen, eine individuelle, informierte Entscheidungen zwischen alternativen Therapien zu treffen. Patient:innen, Ärzt:innen, HTA-Institute und damit auch die gesamte Gesellschaft stehen vor der Herausforderung, diese für sie notwendigen Informationen schnellstmöglich zu erlangen (Cipriani et al. 2020; Naci et al. 2020; Singh et al. 2020).

8.3.2 Frühe Studienplanung

Als Lösungsstrategie für den beschriebenen „unmet evidence need“ wird teilweise ein als „evidence-by-design“ (Eichler et al. 2019) bezeichnetes Vorgehen vorgeschlagen, in dem

Zulassungsbehörden und HTA-Institute proaktiv und transparent ihre jeweiligen Studienanforderungen an pharmazeutische Unternehmen kommunizieren. Das Ziel besteht darin, Planungssicherheit für die Industrie zu schaffen, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung aussagekräftige Daten für Zulassungs- und HTA-Zwecke vorliegen (Vreman et al. 2020a). Zu diesem Zweck werden derzeit vor allem vertrauliche Studienberatungen mit einzelnen pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt, seit 2010 auch auf europäischer Ebene (Tafari et al. 2016). Solche Beratungsgespräche werden vielfach wegen ihrer Intransparenz kritisiert (ISDB et al. 2014). Zudem sind individuelle Beratungen ineffizient, weil eine Vielzahl von Unternehmen mit den letztlich identischen Informationen versorgt werden. Dieser aufwändige Prozess fruchtet außerdem nicht in ausreichendem Maße: Selbst im Rahmen der gemeinsamen europäischen Studienberatung wurden Empfehlungen einer Mehrheit der HTA-Institute zum Vergleichsarm nur in 38 % aller Fälle umgesetzt (Tafari et al. 2018). Eine Lösung, um dem steigenden Beratungsbedarf der Industrie zu entsprechen und gleichzeitig Effizienz und Transparenz der Beratungen zu steigern, kann in der Verfügbarkeit von öffentlichen Guideline-Dokumenten der HTA-Institute liegen (Ofori-Asenso et al. 2020). Eine verstärkte europäische Zusammenarbeit der mitgliedsstaatlichen HTA-Institute kann zusätzlich als Sprachrohr dienen und in der Öffentlichkeit mit starker Stimme die gemeinsamen, notwendigen Evidenzanforderungen kommunizieren (GKV-SV 2018).

8.3.3 Anreize für Studien nach Zulassung

Eine weitere Möglichkeit, dem „unmet evidence need“ zu begegnen, wird in der raschen Durchführung zusätzlicher Studien gesehen, die im Rahmen eines erneuten HTA („späte Nutzenbewertung“) bewertet werden können

(„post-approval evidence generation“, PAEG) (Vreman et al. 2020c).

Strategische Ausgangssituation für die Forschung in zugelassenen Indikationen

Zur Erörterung dieses Lösungsansatzes ist zunächst die strategische Ausgangslage der pharmazeutischen Unternehmen zu berücksichtigen: 81 % der von der Industrie eigenständig initiierten Studien nach Zulassung untersuchten neue Indikationen oder Indikationserweiterungen anstelle bereits zugelassener Indikationen (Vreman et al. 2020c). Die Durchführung weiterer Studien lohnt sich aus Sicht der Industrie offenbar nur, wenn künftige Mehrumsätze die erforderlichen Investitionen und das Risiko eines negativen Studienergebnisses aufwiegen. Weitere Forschung scheint umso unattraktiver, je umfangreicher die Investitionen und je größer das Risiko des Scheiterns sind. Gerade bei „schwachen“ Produkten, die nicht oder nur marginal besser sind als bestehende Therapiealternativen, fehlen offenbar wirtschaftliche Anreize, weitere wissenschaftlichen Studien durchzuführen.

Legislative Anreize

Um PAEG zu gewährleisten, müssen also zukünftig positive Anreize gesetzt werden, die darauf zielen, höhere Umsätze erst nach erfolgreicher Durchführung der notwendigen Studien zu erlauben.

Als Voraussetzungen für hohe Umsätze werden gemeinhin genannt (Brenna et al. 2020):

1. die Zulassung des Arzneimittels,
2. die Erstattung durch die Solidargemeinschaft,
3. ein Preis mit ausreichender Profitmarge und
4. ein hoher Marktanteil/geringer Wettbewerb.

Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung (ad 1) werden in Deutschland sofort erstattet, sobald sie im Markt verfügbar sind (ad 2). Wenn es sich um Orphan Drugs handelt,

gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, selbst wenn für das Arzneimittel keine tatsächlichen Vorteile nachgewiesen wurden. Orphan Drugs genießen also dank dieses gesetzlich „fingierten“ Zusatznutzens einen profitablen Preis (ad 3) und dank ihrer Marktexklusivität ein weitgehendes Monopol (ad 4). In dieser Ausgangslage haben Unternehmen bereits zum Zeitpunkt des Marktzugangs bestmögliche Ertragsvoraussetzungen. Zusätzliche Studien bedeuteten aus Unternehmenssicht nur vermeidbare Investitionskosten und letztlich Risiken. Dass die Durchführung aussagekräftiger Studien nach Zulassung auch in praxi eine Seltenheit bleibt (Davis et al. 2017; Pease et al. 2017; Salcher-Konrad et al. 2020), kann daher aus ökonomischer Sicht nicht überraschen.

Daraus ergibt sich, dass allein durch ökonomische Anreize effektiv das Decken eines „unmet evidence need“ befördert werden kann. Ausgehend von einem niedrigen Einstiegspreis sollte dann erst mit Verfügbarkeit aussagekräftiger Evidenz eine Preissteigerung möglich werden (Cherla et al. 2021; Cipriani et al. 2020; Gellad und Kesselheim 2017; Pontes et al. 2019; s. dazu ► Abschn. 8.4). Nachträgliche Preissenkungen allein (wie sie derzeit in § 130b Abs. 3 S. 7 ff. SGB V vorgesehen sind) sind nicht ausreichend: Ausgehend von weiterhin extrem hohen Einstandspreisen verstärken sie sogar noch den Fehlanreiz, aussagekräftige Studien möglichst zu verzögern.

8.3.4 Studiendesigns für Studien nach Zulassung

Wenn die ökonomischen Hürden für „post-approval evidence generation“ überwunden wurden, stellt sich schließlich die Frage, welche Methoden sich zur Evidenzgenerierung eignen.

Auflagen der Zulassungsbehörden

Für viele Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung werden bereits durch die Zulas-

sungsbehörden nachträgliche Studien im Rahmen sogenannter „post-authorisation measures“ (PAM) auferlegt. Diese dienen allerdings der Nutzen/Risiko-Abwägung. Für vergleichende Bewertungen des tatsächlichen Nutzens für Patient:innen eignen sie sich oft nicht (Davis et al. 2017; Joppi et al. 2016; Salcher-Konrad et al. 2020; Vreman et al. 2020a, 2020b).

Beobachtungsstudien

Der deutsche Gesetzgeber hat das Problem des „unmet evidence need“ erkannt und mit § 35a Abs. 3b SGB V in einem ersten Schritt das Instrument der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) geschaffen. Zu begrüßen ist zunächst die gesetzliche Vorgabe an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), verbindliche und transparente Vorgaben an Methodik und Endpunkte der geforderten Studien zu machen (vgl. Ruof et al. 2016). Allerdings sind die gesetzlich vorgesehenen Sanktionen durch Preisabschläge (§ 130b Abs. 3 S. 7 ff. SGB V) nicht geeignet, weil sie einen Fehlanreiz erzeugen, im Rahmen des Möglichen die Datenerhebung zu verzögern, um länger von hohen Einstandspreisen zu profitieren (s. o.). Die wesentliche Einschränkung des Instruments liegt schließlich darin, dass lediglich Beobachtungsstudien erfasst werden sollen. Randomisierte Studiendesigns werden sogar explizit ausgeschlossen. Tatsächlich haben aber beide Werkzeuge ihre Berechtigung: Vergleiche anhand von Beobachtungsstudien können geeignet sein, wenn der Nachweis eines sehr großen Unterschiedes erbracht werden soll (Cipriani et al. 2020; Glasziou et al. 2007) und viele Patient:innen erfasst werden können (Dhiman et al. 2019; IQWiG 2020). In der medizinischen Realität bestehen allerdings oft lediglich geringe Effektunterschiede. Betroffen sind zudem häufig nur wenige Patient:innen. In diesen Fällen sind randomisierte Studien weitaus effizienter und kostengünstiger. Es wäre für alle Beteiligten misslich, wenn zur Beantwortung einer Frage allein aufgrund einer gesetzlichen Einschränkung wissenschaftlich ungeeignete Instrumente genutzt

werden müssten: Um einen Nagel in die Wand zu schlagen, benutzt man schließlich auch keinen Schraubenzieher.

Registerbasierte, randomisierte Studien

Es spricht vieles dafür, § 35a Abs. 3b SGB V anzupassen und methodenoffen zu gestalten. Erst die Möglichkeit randomisierter Datenerhebungen für beschleunigte Zulassungen kann allen Fallkonstellationen gerecht werden. Die vielversprechendste Entwicklung in diesem Zusammenhang sind registerbasierte, randomisierte Studien (rRCT) (Foroughi et al. 2018; Li et al. 2016; Mathes et al. 2017; McCord et al. 2018). rRCT verbinden die Vorteile pragmatischer Beobachtungsstudien mit der Validität randomisierter Studien (McCord et al. 2018). Auf apparative Endpunktdiagnostik oder Verblindung wird häufig verzichtet. Insbesondere für nach der Zulassung generierte, zusätzliche Evidenz erscheint dies akzeptabel. Es ist ermutigend, dass national und international das enorme Potenzial qualitativer und interoperabler Gesundheitsdaten für die evidenzbasierte Medizin zunehmend erkannt wird. Die Erfahrungen in Skandinavien belegen die Stärken von rRCT bei der Beantwortung versorgungsrelevanter klinischer Fragen mit geringem Aufwand, Dauer und Kosten (Fröbert et al. 2013; Lauer und D'Agostino 2013; Lagerqvist et al. 2014). Aufbauend darauf besteht die Chance, mit rRCT Patient:innen dringend benötigte Erkenntnisse über Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Auch bietet sich die Gelegenheit, durch den Vergleich mehrerer Arzneimittel, von Kombinationen und sequenziellen Therapiestrategien wichtige, bislang fehlende Informationen für die medizinische Versorgung zu generieren. Gleichzeitig stärken diese Maßnahmen den Wissenschafts- und Innovationsstandort an einer entscheidenden Stelle. Voraussetzung ist allerdings der Ausbau einer forschungs-offenen Registerinfrastruktur. Dieser Ausbau sollte von Beginn an europäisch gedacht werden, um Datenaustausch zu ermöglichen, aussage-

kräftige Datenpools aufzubauen und ein Nebeneinander von Insellösungen zu vermeiden. Diese öffentliche Infrastruktur könnte dann durch pharmazeutische Unternehmen, z. B. im Rahmen von Anwendungsbegleitenden Datenerhebungen nach § 35a Abs. 3b SGB V gebührenpflichtig genutzt werden. Im Übrigen ist auch für sämtliche Studien nach Zulassung eine transparente Kommunikation der wesentlichen Anforderungen an Design und Durchführung der Studie seitens der HTA-Institute entscheidend.

8.4 Erstattung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung

Schließlich soll auf die Konsequenzen beschleunigter Zulassungen für die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag eingegangen werden. Mögliche Ansätze zum Umgang mit der Unsicherheit zum Nutzen dieser Arzneimittel werden anhand aktueller Literatur dargestellt.

8.4.1 Erstattungsbetragsverhandlungen bei Orphan Drugs

Die Evidenz für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung ist oft lückenhaft (Pinilla-Dominguez et al. 2020; Vreman et al. 2020a). Für Orphan Drugs, die den größten Anteil der beschleunigten Zulassungen stellen, wird ein Zusatznutzen gesetzlich „fingiert“. Der Anteil an Nutzenbewertungen mit „nicht quantifizierbarem“ Zusatznutzen beträgt folglich bei Orphan Drugs 55 %, bei Non-Orphan Drugs dagegen nur 5 % (s. ► Kap. 17). Dies stellt die Verhandlungsparteien vor das Problem, ohne konkrete Aussage zum Zusatznutzen einen Erstattungsbetrag zu verhandeln. Neben der Monetarisierung des Zusatznutzens selbst sind für Arzneimittel mit Zusatznutzen gemäß § 130b Abs. 9 SGB V die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel sowie die tatsäch-

lichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern zu berücksichtigen. Die Berücksichtigung der Kosten vergleichbarer Arzneimittel bewirkt, dass ein historisch bedingtes hohes Preisniveau automatisch auf neue Arzneimittel übertragen wird – ohne dass jemals die Gleichwertigkeit der Arzneimittel untereinander bewiesen worden wäre. Es befördert zudem die Entkopplung zwischen „teuren“ und „günstigen“ Therapiegebieten und wirkt damit der Gleichbehandlung innovativer Arzneimittel eher entgegen. Der Marktzugang und damit die Preisbildung findet in anderen europäischen Ländern im Vergleich zu Deutschland wesentlich verzögert statt. In Deutschland vergehen im Median 55 Tage zwischen Zulassung und Markverfügbarkeit von Orphan Drugs. In Frankreich und Spanien beträgt diese Zeitspanne bspw. mehr als 1,5 Jahre. Im Durchschnitt liegen in den anderen europäischen Ländern zwischen der Zulassung und der Markverfügbarkeit von Orphan Drugs knapp zwei Jahre (Newton et al. 2021). Dies führt dazu, dass im Verhandlungsprozess für den Erstattungsbetrag zu Orphan Drugs in Deutschland entweder gar keine europäischen Vergleichspreise vorhanden sind oder es sich bei diesen um ebenfalls von den Unternehmen frei gewählte Listenpreise handelt.

Pharmazeutische Unternehmen lehnen es schließlich weitgehend ab, nach den entsprechenden Preisverhandlungen die tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern zu offenbaren. Stattdessen werden – sofern ein Arzneimittel in anderen europäischen Ländern bereits zur Verfügung steht – regelmäßig nur „Schaufenster-Preise“ übermittelt und so das tatsächliche Preisgefüge in Europa mit den (teils vertraulichen) Rabatten verschleiert.

8.4.2 Umkehrung des Verhältnisses von Evidenz und Preis

Traditionell werden Arzneimittelpreise seitens der Unternehmen mit hohen Forschungs- und Entwicklungskosten begründet – insbesondere für aufwändige klinische Studien (Franzen et al. 2020). In den letzten Jahren ist allerdings zu beobachten, dass durch die pharmazeutischen Unternehmen das Verhältnis von Evidenz und Listenpreis praktisch auf den Kopf gestellt wird. Gerade für diejenigen Arzneimittel mit der schwächsten Datenlage werden die höchsten Preise gefordert. Die weltweit teuersten Medikamente – basierend auf ihrem Listenpreis – sind hauptsächlich Orphan Drugs (Mikulic 2020). Dieses Paradoxon wird besonders bei der neuen Gruppe der ATMP („advanced therapy medical products“) deutlich. Bei diesen Gewebe-, Zell- und Gentherapien bestimmt das Heilungsversprechen, also das „Prinzip Hoffnung“, die extrem hohen Preisforderungen. Die tatsächliche Datenlage basiert hingegen oftmals nur auf nicht vergleichenden Studiendaten für niedrige Proband:innenzahlen (Elsallab et al. 2020; Hanna et al. 2016a; de Wilde et al. 2018). Demnach können die Preisforderungen auch nicht mit hohen Forschungs- und Entwicklungskosten begründet werden (Danzon 2018; Jayasundara et al. 2019).

Entwicklung der Arzneimittelausgaben

Die Bedeutung von Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung für die Gesundheitsausgaben wächst zusehends. So sind beispielsweise seit 2007 bis heute die GKV-Ausgaben für Orphan Drugs fast um 500 % angestiegen, während der Gesamtmarkt in diesem Zeitraum nur um 85 % zunahm (Schwabe und Ludwig 2020). Auch die Jahrestherapiekosten neu zugelassener Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung stiegen zwischen 2011 und 2019

jedes Jahr im Durchschnitt um 30.000 € an (Erdmann und Haas 2021). Für die extrem teuren ATMP zeichnet sich ein noch stärker ansteigender Trend ab. Die Therapiekosten liegen hier zum Teil bei mehreren Millionen € – für eine einmalige Behandlung.

Sprengkraft für die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems

Die derzeit zugelassenen ATMP fokussieren sich noch auf relativ kleine Gruppen von Patient:innen. Die Entwicklung geht jedoch weiter und über den Orphan-Drug-Bereich hinaus. Sie wird in absehbarer Zeit Volkskrankheiten erreichen (z. B. Herzinsuffizienz oder altersbedingte Makuladegeneration) (Hanna et al. 2016b; Pugazhendhi et al. 2021). Sollten pharmazeutische Unternehmen auch hier die Preisforderungen an einem Versprechen auf Heilung ausrichten, steht bei einer möglichen Patient:innen-Zahl im Millionenbereich die Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens in Frage.

Weitere Sprengkraft liegt in der Kombination von ATMP mit bereits etablierten oder auch neuen Therapien im jeweiligen Anwendungsgebiet, insbesondere, wenn Daten fehlen, die eine solche Anwendung unterstützen. Ein besonders eindrückliches Beispiel ist die Gentherapie Zolgensma® im Anwendungsgebiet Spinale Muskelatrophie, einer erblich bedingten Krankheit, die v. a. Kinder schwer betrifft. Trotz der extremen Preisforderung von über 2 Mio. € für eine einmalige Behandlung mit Zolgensma® ist eine langfristige Heilung durch das Präparat derzeit nicht belegt. Der zusätzliche Einsatz anderer Arzneimittel wie das ebenfalls hochpreisige Nusinersen oder Risdiplam erscheint daher wahrscheinlich, um diesen Kindern eine potenziell bessere Entwicklung zu ermöglichen. Für einzelne Patient:innen können so über einen Zeitraum von fünf Jahren für die Krankenkasse allein Arzneimittelausgaben von bis zu 4 Mio. € pro Patient:in entstehen. Für weitere neuartige Gentherapien bspw. gegen Hämophilie ist Ähnliches zu erwarten.

8.4.3 „Managed entry agreements“

Vertragliche Lösungsstrategien zur Kompensation von Unsicherheiten im Zusammenhang mit neuen Arzneimitteln werden in der Wissenschaft unter dem Terminus „managed entry agreements“ (MEA) diskutiert (Dabbous et al. 2020; Klemp et al. 2011; Pauwels et al. 2017).

Preis-Mengen-Regelungen

Eine Strategie zum Umgang mit Unsicherheiten bezüglich der behandelten Patient:innenzahl und Zielpopulation sind Preis-Mengen-Regelungen. Diese werden international (Andersson et al. 2020) und auch in Deutschland seit einiger Zeit als Bestandteil von „finance-based managed entry agreements“ genutzt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Instrumente ist ihre einfache Administration (Andersson et al. 2020). Herausforderungen ergeben sich allerdings in Deutschland daraus, dass derzeit nur ambulant verordnete Gesamt-abgabemengen betrachtet werden können, da die verfügbaren Daten nach § 84 Abs. 5 SGB V (GAMSi-Daten) eine Erfassung von Teilindikationen nicht zulassen. Um allerdings auswerten zu können, ob ein Arzneimittel tatsächlich überwiegend für Erkrankungen eingesetzt wird, für die ein Zusatznutzen nachgewiesen wurde, wäre eine wesentlich detailliertere und präzisere Kodierung der Erkrankungen erforderlich (Dabbous et al. 2020). Dies könnte durch eine automatisierte und flächendeckende Nutzung medizinischer Terminologie zur Verschlüsselung medizinischer Information erreicht werden. Diese Versorgungsdaten könnten so bspw. eingesetzt werden, um zu identifizieren, in welchen Anwendungsgebieten ein Arzneimittel in der Realität bevorzugt eingesetzt wird. Auch das Bundessozialgericht (BSG) hat die häufig unsichere Datenlage im frühen Stadium nach Markteinführung, in dem die frühe Nutzenbewertung und die Erstattungsbeitragsverhandlungen liegen, anerkannt und die Nutzung von Versorgungsdaten für die Preisbildung gefordert (BSG 2018).

Erfolgsabhängige Vergütungsmodelle

Diskutiert werden zudem zunehmend erfolgsabhängige Vergütungsmodelle („performance-based managed entry agreements“), bei denen sich der Erstattungsbetrag an konkrete Therapieerfolge anpasst, die anhand von Versorgungsdaten erhoben werden.

Erfolgsabhängige Vergütungsmodelle erscheinen grundsätzlich als Option für Therapien mit unzureichender klinischer Evidenz aus dem Zulassungsverfahren (Lucas 2016). Eine erfolgsabhängige Vergütung fördert allerdings nicht die Erhebung weiterer klinischer Evidenz für Patient:innen und Behandelnde (Dabbous et al. 2020; Garattini und Curto 2016; s. ► Abschn. 8.3.3).

Eine weitere Herausforderung besteht darin, dass der Preis eines Arzneimittels davon abhängig gemacht wird, ob es Patient:innen mit guter oder schlechter Prognose verordnet wird („confounding by indication“). Es könnten damit Anreize für oder gegen Vermarktung und Einsatz des Arzneimittels bei bestimmten Patient:innen entstehen, die zum Teil dem medizinischen Bedarf entgegenlaufen (Pauwels et al. 2017).

Um solche Vergütungsmodelle umzusetzen, müssten zudem im Vertragszeitraum sektorenübergreifende Versorgungsdaten mit ausreichend langem Beobachtungszeitraum zur Verfügung stehen, um sowohl eine Behandlung im stationären als auch den weiteren Therapieverlauf im ambulanten Bereich anonymisiert verfolgen zu können. Die Verknüpfung der Daten aus den in Deutschland getrennten Sektoren der medizinischen Versorgung, verbunden mit einer größeren Informationstiefe zu den Indikationen wäre die Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung erfolgsabhängiger Erstattungsmodelle.

Schließlich müssten, um den Erfolg der Arzneimitteltherapie adäquat erfassen zu können, für das konkrete Anwendungsgebiet auch Informationen zu patientenrelevanten Behandlungszielen qualitätsgesichert verfügbar sein (Toumi et al. 2016).

Mit der Gestaltung, Datenerhebung, Administration und Umsetzung erfolgsabhängiger Verträge können gerade bei seltenen Erkrankungen erhebliche Nebenkosten verbunden sein (Garattini et al. 2015; Klemp et al. 2011; Pauwels et al. 2017). Diese Kosten belasten sowohl die pharmazeutischen Unternehmen als auch die Krankenversicherungen und können den erhofften Vorteil eines solchen Vergütungsmodells überwiegen (Danzon 2018; Michelsen et al. 2020).

Preistransparenz

Vertragsmodelle, die auf intransparenten Preiskomponenten basieren, führen zu einer Vielzahl nachteiliger Sekundäreffekte (Vogler et al. 2012; Vogler und Paterson 2017): Sie verzerren beispielsweise die internationale Preisreferenzierung (Pauwels et al. 2017) und können den Zugang zu bezahlbaren Arzneimitteln sogar verhindern (Vogler und Paterson 2017). Aber auch national führt fehlende Kostentransparenz zu Problemen, beispielsweise beim Vergleich mit vorhandenen Therapiealternativen im Zuge der Erstattungsbetragsverhandlungen oder bei der Auswahl einer wirtschaftlichen Therapiealternative durch behandelnde Ärzt:innen. Notwendig ist demnach, gerade auch bei komplexen Vertragskonstrukten Preistransparenz sicherzustellen, etwa mit Hilfe der Praxissoftware der Ärzt:innen.

8.4.4 Anpassung des Erstattungsbetrages

Eine nachhaltige Finanzierung und Datenerhebung für neue Arzneimittel wird aus Sicht der Autor:innen nur erreicht, wenn Preise durchgängig der Evidenz folgen. Im Falle einer unsicheren Datenlage setzt das voraus, dass schnellstmöglich aussagekräftige vergleichende Daten erhoben werden. Für Arzneimittel-Verträge, die an eine Evidenzgenerierung gekoppelt sind, wird der Begriff „coverage with evidence development“ (CED) verwendet (Tunis und Pearson 2006). Auf Basis neuer Da-

ten erfolgt dann oft eine erneute HTA, im Falle Deutschlands eine „späte“ Nutzenbewertung.

Um die tatsächliche Durchführung der erforderlichen Studien sicherzustellen, müssen geeignete Anreize geschaffen werden. International wird meist die Erstattungsfähigkeit von der Erhebung von Daten abhängig gemacht (Tunis und Pearson 2006). In der Realität gestaltet sich der nachträgliche Entzug der Erstattungsfähigkeit allerdings als schwierig, insbesondere für Orphan Drugs (Bouvy et al. 2018; Parkinson et al. 2015; Simoens et al. 2013). In Deutschland ist eine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit grundsätzlich nicht vorgesehen. Eine weitere und für Patient:innen weniger eingreifende Option besteht darin, den Erstattungsbetrag von der Erhebung weiterer Daten abhängig zu machen. Dies bedeutet, dass in der Niedrigevidenz-Phase ab Marktzugang bis zur vollständigen Nutzenbewertung auf soliderer Evidenzbasis ein Preis gilt, der direkt an die Güte der vorhandenen Evidenz gekoppelt ist. Je geringer die Evidenz für ein Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung ist, desto geringer ist auch zunächst der Erstattungsbetrag. Ein solcher Interimspreis würde geeignete Anreize schaffen, um schnellstmöglich aussagekräftige Daten zu erheben (Cherla et al. 2021; Cipriani et al. 2020; Gellad und Kesselheim 2017; Pontes et al. 2019).

8.5 Fazit

Die Entwicklungen der Arzneimittelforschung gehen mehr und mehr in Richtung stratifizierter, „individualisierter“ Therapien. Dabei spielen beschleunigte Zulassungen, „conditional marketing authorisation“, „approval under exceptional circumstances“ sowie Orphan Drugs eine zunehmende Rolle. Einige dieser Arzneimittel sind echte Innovationen. Angesichts beschleunigter Verfahren ist jedoch für eine wachsende Anzahl zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht nachgewiesen, ob sie Patient:innen wirklich nutzen. Trotzdem wer-

den für diese Arzneimittel enorm hohe Preise verlangt. Um sicherzustellen, dass alle Patient:innen nachhaltig mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln versorgt werden können, müssen die Ausgangsbedingungen im Arzneimittelmarkt derart umgestaltet werden, dass diejenigen Unternehmen profitieren, die nachweisen können, dass ihr Arzneimittel den Patient:innen tatsächlich von Nutzen ist.

Literatur

- Andersson E, Svensson J, Persson U et al (2020) Risk sharing in managed entry agreements – a review of the Swedish experience. *Health Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.02.002> (in press)
- Baird LG, Banken R, Eichler H-G et al (2014) Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Ther* 96(5):559–571. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.145>
- Banzi R, Gerardi C, Bertele V et al (2015) Approvals of drugs with uncertain benefit–risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med* 26(8):572–584. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.008>
- Banzi R, Gerardi C, Bertele V et al (2017) Conditional approval of medicines by the EMA. *BMJ* 357:j2062. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2062>
- Boon WPC, Moors EHM, Meijer A et al (2010) Conditional approval and approval under exceptional circumstances as regulatory instruments for stimulating responsible drug innovation in Europe. *Clin Pharmacol Ther* 88(6):848–853. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.207>
- Bouvy JC, Sapede C, Garner S (2018) Managed entry agreements for pharmaceuticals in the context of adaptive pathways in Europe. *Front Pharmacol* 9:280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00280>
- Brenna E, Polistena B, Spandonaro F (2020) The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02855-7>
- Bundessozialgericht (BSG) (2018) Urteil vom 04.07.2018 Az. B3 KR 20/17 R
- Cherla A, Naci H, Kesselheim AS et al (2021) Assessment of coverage in England of cancer drugs qualifying for US Food and Drug Administration accelerated approval. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8441>
- Cipriani A, Ioannidis JPA, Rothwell PM et al (2020) Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *Lancet* 395(10228):998–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33177-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33177-0)

- Côté A, Keating B (2012) What is wrong with orphan drug policies? *Value Health* 15(8):1185–1191. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.09.004>
- Dabbous M, Chachoua L, Caban A et al (2020) Managed entry agreements: policy analysis from the European perspective. *Value Health* 23(4):425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.12.008>
- Danzon PM (2018) Affordability challenges to value-based pricing: mass diseases, orphan diseases, and cures. *Value Health* 21(3):252–257. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.018>
- Davis C, Naci H, Gurpinar E et al (2017) Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ* 359:j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>
- Detiček A, Locatelli I, Kos M (2018) Patient access to medicines for rare diseases in European countries. *Value Health* 21(5):553–560. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.007>
- Deutscher Ethikrat (2018) Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen. Ad-Hoc-Empfehlungen. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/herausforderungen-im-umgang-mit-seltenen-erkrankungen.pdf>. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Dhiman P, Lee H, Kirtley S et al (2019) More consideration was needed when conducting non-randomised studies of interventions. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.09.027> (Journal Pre-proof)
- Downing NS, Shah ND, Aminawung JA et al (2017) Postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010. *JAMA* 317(18):1854–1863. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5150>
- Eichler H-G, Enzmann H, Rasi G (2019) Added therapeutic benefit and drug licensing. *Nat Rev Drug Discov* 18(9):651–652. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00068-x>
- Elsallab M, Bravery CA, Kurtz A et al (2020) Mitigating deficiencies in evidence during regulatory assessments of advanced therapies: a comparative study with other biologicals. *Mol Ther Methods Clin Dev* 18:269–279. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.035>
- Erdmann D, Haas A (2021) Digitalisierte klinische Daten – die Sicht des GKV-Spitzenverbandes. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, Bd. 12. Springer, Berlin, S 42–51
- Ermisch M, Bucsics A, Vella Bonanno P et al (2016) Payers' views of the changes arising through the possible adoption of adaptive pathways. *Front Pharmacol* 7:305. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00305>
- Europäische Arzneimittelagentur (EMA) (2016) Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Europäische Kommission (EC) (2019) Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_study_final-report_en.pdf. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- European Social Insurance Platform (ESIP) (2019) Review of REGULATION (EC) No 141/2000 on Orphan Medicinal Products (OMP). Position paper of the European Social Insurance Platform (ESIP). <https://esip.eu/publications-intranet/?idf=222&preview=572>. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Foroughi S, Wong H-I, Gately L et al (2018) Re-inventing the randomized controlled trial in medical oncology: the registry-based trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 14(6):365–373. <https://doi.org/10.1111/ajco.12992>
- Franzen N, Retèl VP, Schats W et al (2020) Evidence underlying policy proposals for sustainable anticancer drug prices. A systematic review. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6846>
- Frörbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK et al (2013) Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 369(17):1587–1597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789>
- Garattini L, Curto A (2016) Performance-based agreements in Italy: 'trendy outcomes' or mere illusions? *PharmacoEconomics*. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0420-1>
- Garattini L, Curto A, van de Vooren K (2015) Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *Eur J Health Econ* 16(1):1–3. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0585-5>
- Gellad WF, Kesselheim AS (2017) Accelerated approval and expensive drugs – a challenging combination. *N Engl J Med* 376(21):2001–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1700446>
- GKV-Spitzenverband (2018) Europäische HTA – Zusammenarbeit schrittweise ausbauen. https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/09/meldung/09_hta/09_hta.html. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al (2007) When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 334(7589):349–351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>
- Hanna E, Rémuzat C, Auquier P et al (2016a) Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy* 4:31036. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
- Hanna E, Rémuzat C, Auquier P et al (2016b) Gene therapies development: slow progress and promising prospect. *J Mark Access Health Policy* 5(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1265293>

- Hoekman J, Boon W (2019) Changing standards for drug approval: a longitudinal analysis of conditional marketing authorisation in the European Union. *Soc Sci Med* 222:76–83. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.12.025>
- Hoekman J, Klammer TT, Mantel-Teeuwisse AK et al (2016) Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU. *Br J Clin Pharmacol* 82(1):213–226. <https://doi.org/10.1111/bcp.12940>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020) Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 863. https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report_v1-1.pdf. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- International Society of Drug Bulletins (ISDB), Medicines in Europe Forum (MIEF), Health Action International (HAI) Europe, Association Internationale de la Mutualité (AIM) (2014) Parallel scientific advice: the first step towards undermining independent Health Technology Assessment (HTA)? <https://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20140715ScientificAdvice.pdf>. Zugriffen: 14. Apr. 2021
- Jayasundara K, Hollis A, Krahn M et al (2019) Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0990-4>
- Joppi R, Bertele V, Garattini S (2013) Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol* 69(4):1009–1024. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1423-2>
- Joppi R, Gerardi C, Bertele V et al (2016) Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. *BMJ* 353:i2978. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2978>
- Kakkar AK, Dahiya N (2014) The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res* 75(4):231–234. <https://doi.org/10.1002/ddr.21176>
- Kesselheim AS, Treasure CL, Joffe S (2017) Biomarker-defined subsets of common diseases: policy and economic implications of orphan drug act coverage. *PLoS Med* 14(1):e1002190. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002190>
- Klemp M, Frønsdal KB, Facey K (2011) What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 27(1):77–83. <https://doi.org/10.1017/S0266462310001297>
- Kola I, Landis J (2004) Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 3(8):711–715. <https://doi.org/10.1038/nrd1470>
- Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK et al (2014) Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 371(12):1111–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405707>
- Lauer MS, D'Agostino RB (2013) The randomized registry trial – the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 369(17):1579–1581. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1310102>
- Li G, Sajobi TT, Menon BK et al (2016) Registry-based randomized controlled trials: advantages, challenges and areas for future research. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.08.003> (Accepted Manuscript)
- Lucas F (2016) Performance-based managed entry agreements for medicines: much needed, but not feasible? *Value Outcomes Spotlight* 2(6):10–12
- Ludwig W-D (2019) Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Internist* 60(4):399–404. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0578-7>
- Marselis D, Hordijk L (2020) From blockbuster to „nichebuster“: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370:m2983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2983>
- Mathes T, Buehn S, Prengel P et al (2017) Registry-based randomized controlled trials merged the strength of randomized controlled trials and observational studies and give rise to more pragmatic trials. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.09.017> (Accepted Manuscript)
- McCord KA, Al-Shahi Salman R, Treweek S et al (2018) Routinely collected data for randomized trials: promises, barriers, and implications. *Trials* 19(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2394-5>
- McDonald CM, Torricelli ER, Finkel RS et al (2017) Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390:1489–1498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2)
- McKendrick J, Malcolm B, Sheahan K et al (2017) The difference between regulatory and market access decisions on treatment availability for new drugs in six common cancers across Australia, Canada, and Europe. https://www.researchgate.net/publication/324919692_The_difference_between_regulatory_and_market_access_decisions_on_treatment_availability_for_new_drugs_in_six_common_cancers_across_Australia_Canada_and_Europe. Zugriffen: 14. Apr. 2021 (Poster)
- Michelsen S, Nachi S, van Dyck W et al (2020) Barriers and opportunities for implementation of outcome-based spread payments for high-cost, one-shot curative therapies. *Front Pharmacol* 11:594446. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594446>
- Mikulic M (2020) Prices of most expensive drugs U.S. 2020. <https://www.statista.com/statistics/>

- 765652/ten-most-expensive-drugs-and-their-list-price/. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Mostaghim SR, Gagne JJ, Kesselheim AS (2017) Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ* 358:j3837. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3837>
- Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim AS et al (2020) Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet* 395(10228):986–997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33178-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33178-2)
- Newton M, Scott K, Troein P (2021) EFPIA patients W.A.I.T. indicator 2020 survey. IQVIA. <https://www.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/stream/efpia-patient-w.a.i.t.-indicator.pdf>. Zugegriffen: 2. Juni 2021
- Ofori-Asenso R, Hallgreen CE, de Bruin ML (2020) Improving interactions between health technology assessment bodies and regulatory agencies: a systematic review and cross-sectional survey on processes, progress, outcomes, and challenges. *Front Med* 7:582634. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.582634>
- Parkinson B, Sermet C, Clement F et al (2015) Disinvestment and value-based purchasing strategies for pharmaceuticals: an international review. *Pharmacoeconomics* 33(9):905–924. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0293-8>
- Pauwels K, Huys I, Vogler S et al (2017) Managed entry agreements for oncology drugs: lessons from the European experience to inform the future. *Front Pharmacol* 8:171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>
- Pease AM, Krumholz HM, Downing NS et al (2017) Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ* 357:j1680. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1680>
- Pejic AV, Iskrov G, Jakovljevic MM et al (2018) Access to orphan drugs – comparison across Balkan countries. *Health Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.04.009> (in press)
- Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D et al (2020) Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol* 188:240–248. <https://doi.org/10.1111/bjh.16255>
- Pinilla-Dominguez P, Naci H, Osipenko L et al (2020) NICE's evaluations of medicines authorized by EMA with conditional marketing authorization or under exceptional circumstances. *Int J Technol Assess Health Care*. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000355>
- Pomeranz K (2019) EvaluatePharma® orphan drug report 2019, 6th edn. https://www.evaluate.com/sites/default/files/media/download-files/EvaluatePharma_Orphan_Drug_Report_2019.pdf. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Pomeranz K, Siriwardana K, Davies F (2020) EvaluatePharma® orphan drug report 2020. <https://www.evaluate.com/media/2741/download>. Zugegriffen: 14. Apr. 2021
- Pontes C, Zara C, Torrent-Farnell J et al (2019) Time to review authorisation and funding for new cancer medicines in Europe? Inferences from the case of olaratumab. *Appl Health Econ Health Policy*. <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00527-x>
- Prasad V, Mailankody S (2017) Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 177(11):1569–1575. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>
- Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P et al (2021) Neovascular macular degeneration: a review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy. *Int J Mol Sci* 22(3):1170. <https://doi.org/10.3390/ijms22031170>
- Ruof J, Staab T, Charalabos-Markos D et al (2016) Comparison of post-authorisation measures from regulatory authorities with additional evidence requirements from the HTA body in Germany – are additional data requirements by the Federal Joint Committee justified? *Health Econ Rev* 6(1):46. <https://doi.org/10.1186/s13561-016-0124-4>
- Salcher-Konrad M, Naci H, Davis C (2020) Approval of cancer drugs with uncertain therapeutic value: a comparison of regulatory decisions in Europe and the United States. *Milbank Q* 98(4):1219–1256. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12476>
- Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg) (2020) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin
- Simoens S, Picavet E, Dooms M et al (2013) Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Health Econ Health Policy* 11(1):1–3. <https://doi.org/10.1007/s40258-012-0004-y>
- Singh I, Naci H, Miller J et al (2020) Ethical implications of poor comparative effectiveness evidence: obligations in industry-research partnerships. *Lancet* 395(10228):926–928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30413-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30413-X)
- Suja C, Navaneeth KM, Shuhaib B et al (2015) A review on drug disaster in the history of medicine. *Res J Pharm Tech* 8(4):481–485. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00080.3>
- Sydow S, Throm S (2019) Orphan Drugs aus Sicht der forschenden Pharma- und Biotech-Firmen. *Internist* 60(4):405–410. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0579-6>
- Szegedi M, Zelei T, Arickx F et al (2018) The European challenges of funding orphan medicinal products. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):184. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0927-y>
- Tafuri G, Lucas I, Estevão S et al (2018) The impact of parallel regulatory-health technology assessment

- scientific advice on clinical development. Assessing the uptake of regulatory and health technology assessment recommendations. *Br J Clin Pharmacol* 84(5):1013–1019. <https://doi.org/10.1111/bcp.13524>
- Tafari G, Pagnini M, Moseley J et al (2016) How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *Br J Clin Pharmacol* 82(4):965–973. <https://doi.org/10.1111/bcp.13023>
- Takebe T, Imai R, Ono S (2018) The current status of drug discovery and development as originated in United States academia: the influence of industrial and academic collaboration on drug discovery and development. *Clin Transl Sci* 11(6):597–606. <https://doi.org/10.1111/cts.12577>
- Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P et al (2020) Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas. The ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA* 323(13):1266–1276. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1707>
- Toumi M, Jaroslawski S, Sawada T et al (2016) The use of surrogate and patient-relevant endpoints in outcomes-based market access agreements: current debate. *Appl Health Econ Health Policy*. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0274-x>
- Tsigkos S, Llinares J, Mariz S et al (2014) Use of biomarkers in the context of orphan medicines designation in the European Union. *Orphanet J Rare Dis* 9:13. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-13>
- Tunis SR, Pearson SD (2006) Coverage options for promising technologies: medicare's coverage with evidence development. *Health Aff* 25(5):1218–1230. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.25.5.1218>
- van der Vossen AC, Nachtnebel A, Wild C (2013) Marketing authorisations under exceptional circumstances for oncology drugs: an analysis of approval and reimbursement decisions of four drugs. HTA-Projektbericht 65. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien
- Vogler S, Paterson KR (2017) Can price transparency contribute to more affordable patient access to medicines? *Pharmacoecoon Open* 1(3):145–147. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0028-1>
- Vogler S, Zimmermann N, Hahl C et al (2012) Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. *South Med Rev* 5(1):38–46
- Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A et al (2019) Unmet medical need: an introduction to definitions and stakeholder perceptions. *Value Health* 22(11):1275–1282. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.007>
- Vreman RA, Naci H, Goettsch WG et al (2020a) Decision making under uncertainty: comparing regulatory and health technology assessment reviews of medicines in the United States and Europe. *Clin Pharmacol Ther* 108(2):350–357. <https://doi.org/10.1002/cpt.1835>
- Vreman RA, Bloem LT, van Oirschot S et al (2020b) The role of regulator-imposed post-approval studies in health technology assessments for conditionally approved drugs. *Int J Health Policy Manag*. <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.198>
- Vreman RA, Leufkens HGM, Kesselheim AS (2020c) Getting the right evidence after drug approval. *Front Pharmacol* 11:569535. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569535>
- de Wilde S, Coppens DGM, Hoekman J et al (2018) EU decision-making for marketing authorization of advanced therapy medicinal products: a case study. *Drug Discov Today* 23(7):1328–1333. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.03.008>
- Winstone J, Chadda S, Ralston S et al (2015) Review and comparison of clinical evidence submitted to support European Medicines Agency market authorization of orphan-designated oncological treatments. *Orphanet J Rare Dis* 10:139. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0349-z>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.