

Diskrepanzen zwischen Zulassung und früher Nutzenbewertung

Prof. Dr. Karl Broich



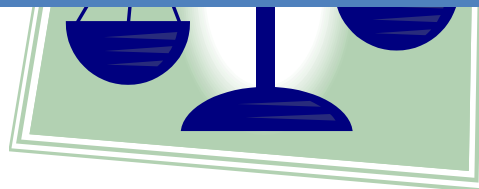
Gliederung

- **Aufgaben der Zulassung**
- **Aktuelle und neue Zulassungswege**
- **Rolle des BfArM national/europäisch bei der Zusatznutzenbewertung**



Das BfArM prüft anhand der Zulassungsunterlagen und gemäß dem Stand

EU- weite Harmonisierung



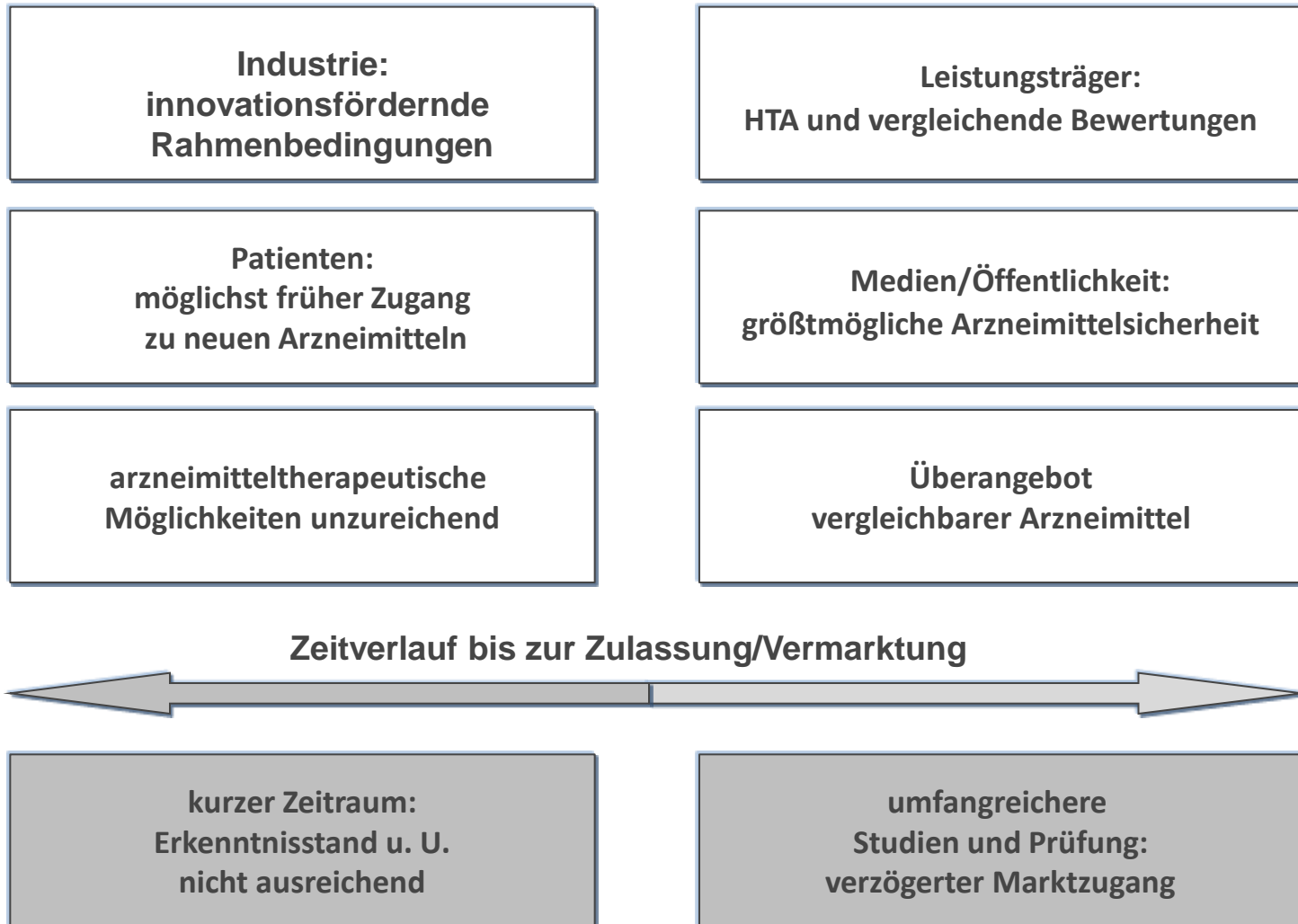
Rechtliche Grundlage

*Patientenrelevanter (Zusatz-) Nutzen**

**Keine EU- weite
Harmonisierung**

*Arzneimittelnutzenverordnung; Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1 Nr 68/
Verfahrensordnung; Verfahrensordnung § 35a des GBA: www.gba.de

Erwägungen im Kontext des Verfahrens



Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung

- (aus § 5 Abs. 3 Satz 2)

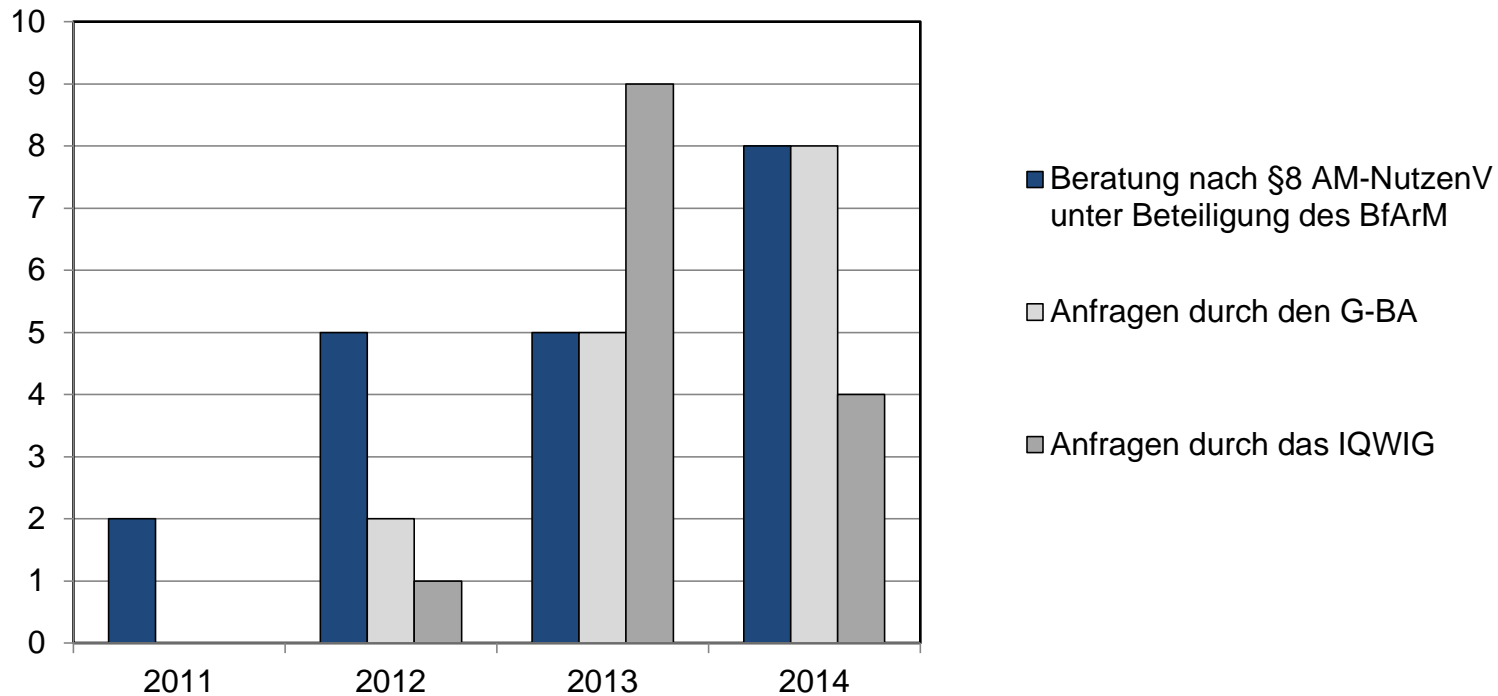
Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

- (aus § 7 Abs. 2 Satz 6)

Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht widersprechen.

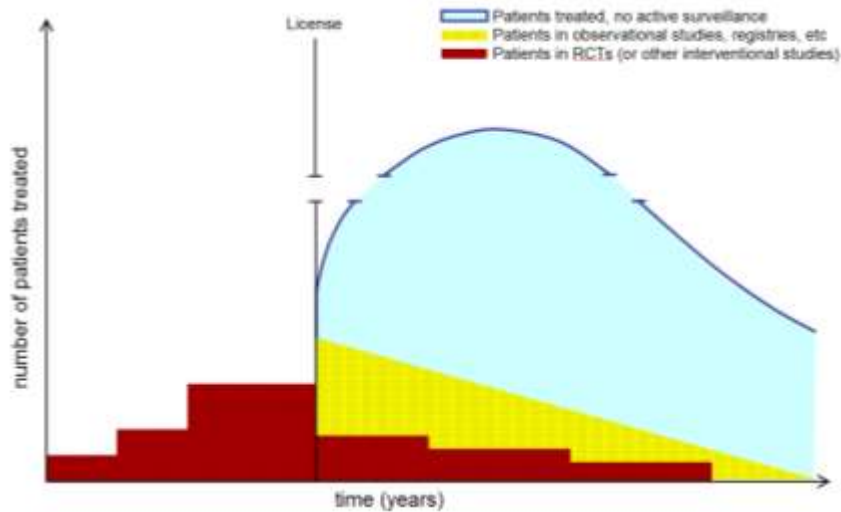


Beratung nach §8 AM-NutzenV mit BfArM Beteiligung



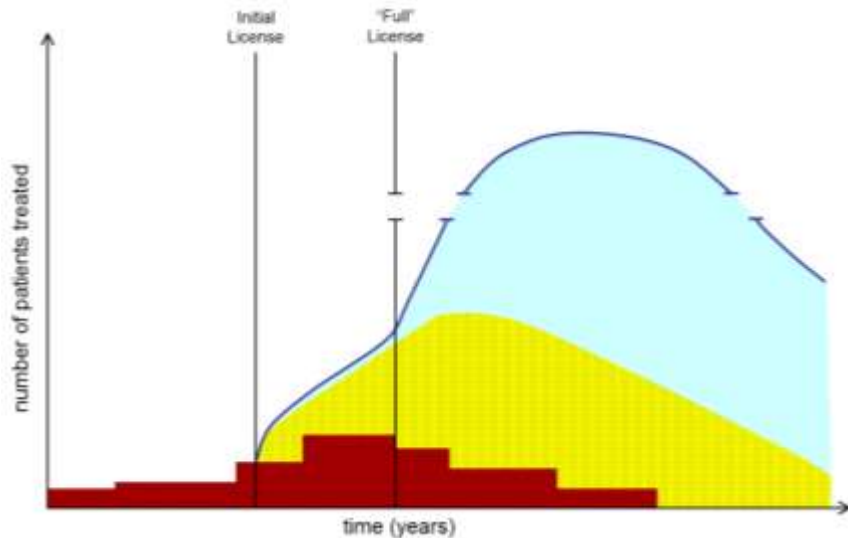
Stand: 31. Dezember 2014

From RCT to toolkit for evidence generation



Current scenario:

Post-licensing treatment experience of many patients does not contribute to evidence generation



Adaptive Licensing:

After initial license, patient experience is captured to contribute to real-world information



Besondere Bedingungen für (vor) Zulassung

- Bedingte Zulassung (conditional approval)
- Zulassung unter außergewöhnlichen Bedingungen (Exceptional circumstances)
- Accelerated assessment
- Adaptive licensing / Adaptive Pathway
- Compassionate use
 - **Mögliche Rechtfertigungen: Seltenheit oder Schwere einer Erkrankung**
 - **Aber: keine automatische Qualifizierung von Orphans**



Welche Studien können behördlich zu welchem Zeitpunkt angeordnet werden?

bei
Zulassung

- Unbedenklichkeitsprüfungen (PASS)
- Wirksamkeitsprüfungen (PAES)

nach
Zulassung

- Unbedenklichkeitsprüfungen (PASS)
- Wirksamkeitsprüfungen (PAES)

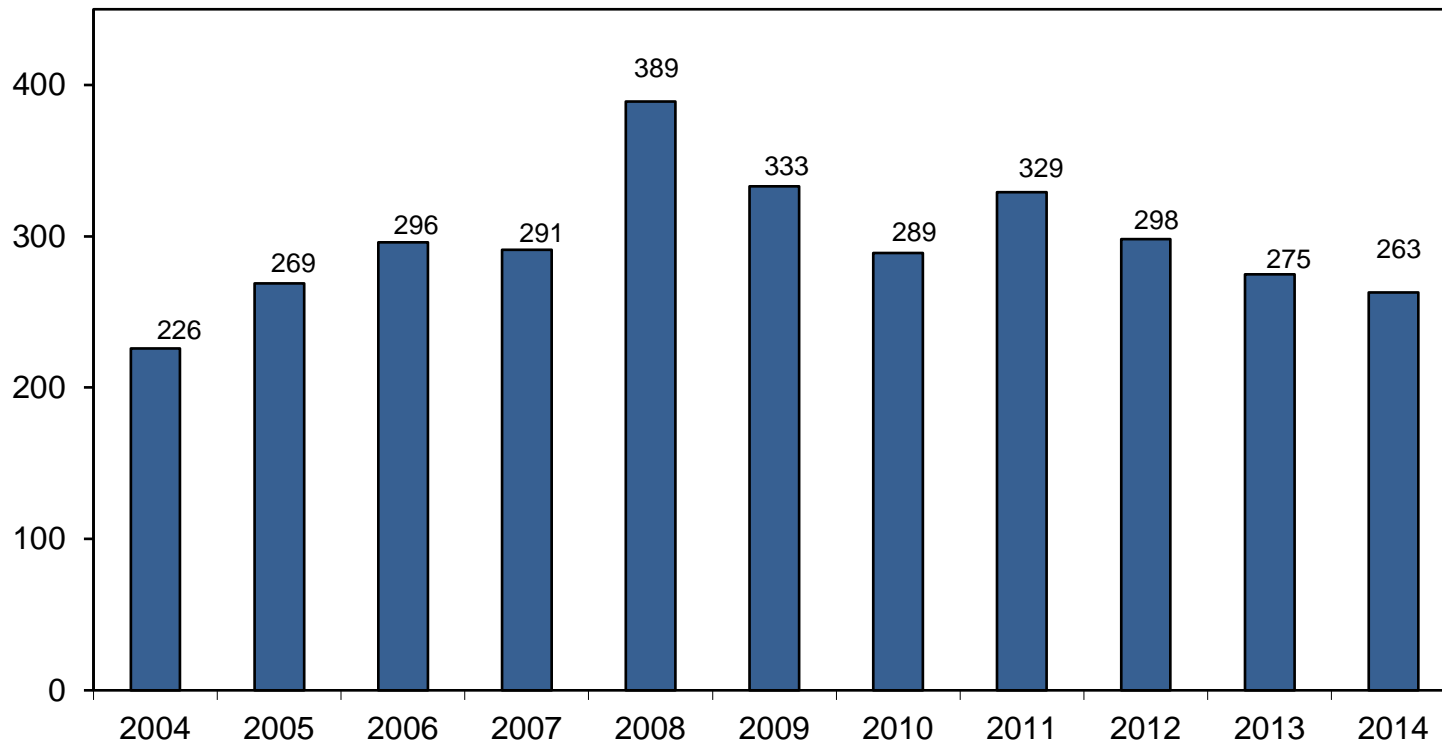
Guidelines

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp&mid=WC0b01ac0580027549



The screenshot shows the EMA website interface. At the top left is the EMA logo with the text 'EUROPEAN MEDICINES AGENCY' and 'SCIENCE MEDICINES HEALTH'. To the right is the European Union flag and a search bar with a 'GO' button. Below the logo is a navigation menu with items: Home, Find medicine, Regulatory (highlighted), Special topics, Document library, News & events, Partners & networks, About us, and Quick links. A breadcrumb trail reads: Home > Regulatory > Human medicines > Scientific guidelines > Clinical efficacy and safety. The main heading is 'Clinical efficacy and safety guidelines introduction', with links for 'Email a friend', 'Print page', and 'Help'. The text states: 'The European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) prepares scientific guidelines, in consultation with the competent authorities of the EU Member States, to help applicants prepare marketing-authorisation applications for medicinal products for human use.' It further explains that guidelines provide a basis for practical harmonisation of requirements for quality, safety, and efficacy. A section titled 'Clinical efficacy and safety guidelines are provided for:' lists various therapeutic areas with expandable arrows: Clinical pharmacology and pharmacokinetics, Alimentary tract and metabolism, Blood and blood forming organs, Blood products (including biotech alternatives), Cardiovascular system, Dermatologicals, Genito-urinary system and sex hormones, Anti-infectives for systemic use, Antineoplastic and immunomodulating agents, Musculo-skeletal system, Nervous system, Respiratory system, General, Herbal medicinal products, Information on medicinal products, and Radiopharmaceuticals and Diagnostic Agents. On the right side of the page, there are four vertical icons: a pill, a syringe, a microscope, and a test tube.

Wissenschaftliche Beratung durch das BfArM



Stand: 31. Dezember 2014

- **Warum?**
 - Frühe Beratung vor Phase III auf regulärer Basis
 - Voraussetzung für angemessene und durchführbare Entwicklungsprogramme
 - Ethisch notwendig um unnötige Studien zu vermeiden
 - Transparenz für alle Beteiligten / vollständiges Dossier
 - Gesetzlich vorgesehen (§35a Abs. 7 SGB V)

 - Realer Dialog / Dialog notwendig
 - BfArM / PEI haben Kompetenz und Erfahrung in der Beratung
 - Vermeidung doppelter Expertise
 - Sicherstellung der richtigen Endpunkte für BfArM/PEI and G-BA/IQWiG
 - Aktive Vergleichstherapie sinnvoll im Hinblick auf „zweckmäßige Vergleichstherapie“
 - Patienten relevante Endpunkte, „harte“ primäre Endpunkte und präzise Interpretation



Deutliche Verbesserungen gefordert

- BfArM routinemässig beteiligen
- Verfügbarkeit des kompletten Dossiers
- häufiger direkte persönliche Diskussion anstelle des schriftlichen Verfahrens
- Beteiligung an Diskussionen im Unterausschuss bei kontroversen Themen
- Frühe gemeinsame Beratungen notwendig
 - Endpunkte, Studiendesign
 - zweckmäßige Vergleichstherapie



Pharmadialog der Bundesregierung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**



Strukturierte Zusammenarbeit zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

- Gemeinsame frühe Beratung als Routineverfahren
 - beim G-BA
 - beim BfArM
- Konvergenz der jeweiligen Anforderungen
- Gegenseitige Hospitation



Zusammenfassung

- **BfArM ist „proaktiver“ Partner verschiedener Stakeholder national und europäisch**
 - Zulassung und Vigilanz
 - Aktive Beratung
- **Zulassung ändert sich:**
 - „early access“-Programme auf limitierter Datenbasis zunehmend in Entwicklung
 - bessere Zusammenarbeit mit G-BA in Bezug auf Endpunkte und zweckmässige Vergleichstherapie
 - gemeinsame Beratung zur frühen Nutzenbewertung wird ausgebaut
- **„BfArM im Dialog“**



BfArM:

**Wissenschaftliche und
regulatorische Kompetenz**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!