

## HINTERGRUND

Für Orphan Drugs gelten zahlreiche Vereinfachungen in der frühen Nutzenbewertung, nicht aber für andere regulatorische Sonderfälle. Drei Sonderfälle der Zulassung durch die Zulassungsbehörde (EMA) lassen sich unterscheiden:

### Bedingte Zulassung

...wird erteilt, wenn ein Arzneimittelhersteller noch nicht in der Lage ist, die für eine volle Zulassung geforderten Daten vorzulegen, das Arzneimittel aber eine wichtige Versorgungslücke schließt. Eine bedingte Zulassung wird jährlich überprüft und jeweils um ein Jahr verlängert.

### Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen

...wird erteilt, wenn es prinzipiell unmöglich ist, die für eine volle Zulassung geforderten Studiendaten vorzulegen. Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen wird ebenso jährlich überprüft.

### Zulassung als Kinderarzneimittel

...wird erteilt, wenn der Hersteller ein von der Zulassungsbehörde genau definiertes pädiatrisches Prüfprogramm durchführt.

Für alle Sonderfälle gilt:

Die Zulassungsbehörde hat festgestellt, dass die verfügbare medizinische Evidenz eingeschränkt ist und nicht verbessert werden kann.

Für die frühe Nutzenbewertung gilt es, von G-BA und IQWiG geforderte Evidenz vorzulegen.

## UNTERSUCHUNGSFRAGE

Berücksichtigen G-BA und IQWiG, dass in den genannten regulatorischen Sonderfällen nur eine eingeschränkte Evidenz vorliegt?

## METHODE

Am 19.02.2015 führt die EMA insgesamt 20 Wirkstoffe mit den hier genannten regulatorischen Sonderfällen, die nicht zur Behandlung seltener Erkrankungen dienen:

- 7 Wirkstoffe mit einer bedingten Zulassung,
- 11 Wirkstoffe mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen,
- 2 Wirkstoffe mit einer Zulassung als Kinderarzneimittel.

Davon haben 7 Wirkstoffe bereits das Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim G-BA durchlaufen (von bisher insgesamt 98 abgeschlossen Nutzenbewertungsverfahren ohne Orphan Drugs).

Alle Verfahren wurden daraufhin überprüft, welche Evidenz der Zulassung zugrunde lag und wie diese Evidenz durch das IQWiG und den G-BA bewertet wurde.

## ERGEBNISSE – IQWiG UND G-BA

### Bedingte Zulassung

WIRKSTOFF	VORGELEGTE EVIDENZ	BEWERTUNG DES IQWiG	BEWERTUNG DES G-BA*	BEFRISTUNG DES G-BA
Crizotinib ( <i>Xalkori</i> ®)	RCT	kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2 Jahre
Vandetanib ( <i>Caprelsa</i> ®)	RCT	kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	3 Jahre
Vismodegib ( <i>Erivedge</i> ®)	Fallserie	kein Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	2 Jahre
Pixantron ( <i>Pixuvri</i> ®)	RCT	kein Zusatznutzen	kein Zusatznutzen	keine
Fampridin ( <i>Fampyra</i> ®)	RCT	kein Zusatznutzen	kein Zusatznutzen	keine

Zusatznutzen vergeben auf Basis einer prospektiven Fallserie und des Endpunktes „vollständiges Ansprechen“

Kein Zusatznutzen vergeben, da Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend umgesetzt wurden und das Dossier damit formal unvollständig war

### Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen

WIRKSTOFF	VORGELEGTE EVIDENZ	BEWERTUNG DES IQWiG	BEWERTUNG DES G-BA*	BEFRISTUNG DES G-BA
Lomitapid ( <i>Lojuxta</i> ®)	Fallserie	kein Zusatznutzen	kein Zusatznutzen	1 Jahr

Kein Zusatznutzen vergeben, da das Dossier des Herstellers formal unvollständig war

### Zulassung als Kinderarzneimittel

WIRKSTOFF	VORGELEGTE EVIDENZ	BEWERTUNG DES IQWiG	BEWERTUNG DES G-BA*	BEFRISTUNG DES G-BA
Propranolol ( <i>Hemangirol</i> ®)	RCT	erheblicher Zusatznutzen	erheblicher Zusatznutzen	keine

G-BA berücksichtigt die besonderen Limitationen einer Arzneimittelstudie mit Kindern und vergibt die höchste Bewertungskategorie

\* Die Bewertung des G-BA bezieht sich auf das Teilanwendungsgebiet mit der jeweils höchsten Bewertungskategorie

## DISKUSSION

- Aufgrund der regulatorischen Sondersituation stellt die Zulassungsbehörde (EMA) fest, dass die Evidenz (das Datenmaterial) eingeschränkt ist.
- Da die arzneimittelrechtliche Zulassung eine Bindungswirkung entfaltet, müssen mögliche Defizite im Studiendesign, die ein niedrigeres Evidenzniveau oder eingeschränkte Endpunkte bedingen, bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.
- Aber: Andere formale Anforderungen wie z. B. formale Vollständigkeit, Umsetzung der vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapie, medizinische Anforderungen an die Effektunterschiede bleiben hingegen bestehen.
- Folge: Eine Ablehnung der vorgelagten Evidenz aus formalen Gründen ist möglich, nicht aber aus inhaltlichen Gründen
- Zur Befristung zeigt sich:
  - Sie erfolgt durch den G-BA regelmäßig, insbesondere wenn der Zulassungsbehörde noch weitere Studiendaten vorgelegt werden müssen.
  - Die Begründung des G-BA ist dann die regulatorische Sondersituation.
  - Unterbleibt eine Befristung durch den G-BA, begründet er dies jedoch nicht.

## FAZIT

- Bei den hier dargestellten regulatorischen Sonderfällen ist ein Zusatznutzen nicht qua Gesetz garantiert.
- Der Sonderstatus erlaubt eine Bewertung auf niedrigerer Evidenzstufe oder Endpunkten, die bei einer „normalen“ Bewertung nicht zur Begründung eines Zusatznutzens genügen.
- Hinsichtlich der Befristung von Beschlüssen ist nicht immer erkennbar, unter welchen Umständen der G-BA eine Befristung vornimmt und wann nicht.
- Die vorliegende Auswertung basiert auf einer eingeschränkten Datenbasis von 7 Nutzenbewertungsbeschlüssen.

## REFERENZEN

Übersicht über die Zulassungsentscheidungen der EMA  
(URL: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Find medicine > Human medicines)

Dokumente der 7 Nutzenbewertungen des IQWiG und der Beschlüsse des G-BA  
(URL: [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung))