

Adaptive Pathways – steht ein Paradigmenwechsel in der Arzneimittelzulassung und Arzneimittelsicherheit bevor?

Zusammenfassung

Unter Adaptive Pathways wird, abhängig von Ergebnissen aus wenigen oder sehr kleinen klinischen Prüfungen der Phasen II und III, eine frühzeitige und schrittweise Zulassung von Arzneimitteln verstanden. Erkenntnisse aus der darauf folgenden praktischen Anwendung sollen später zu einem breiteren Kenntnisstand über Nutzen und Schaden führen. Begründet wird die Einführung dieses Konzepts mit Interessen von Patienten, Fachkreisen und Arzneimittelherstellern.

Das Konzept betrifft Arzneimittelzulassungen an sich sowie andere Wissenschaften, ethische Fragen, Patienteninteressen, Risikoperzeption und -akzeptanz sowie die Folgen für Versorgungssysteme. Es erfordert eine intensive Beobachtung der Anwendungspraxis und setzt erhebliche Änderungen der rechtlichen, wissenschaftlichen und logistischen Rahmenbedingungen voraus.

Das Konzept der Adaptive Pathways bedeutet eine Abkehr vom Grundsatz, dass nur wissenschaftlich ausreichend geprüfte Arzneimittel eine Zulassung erhalten können, und es wird Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit insgesamt haben. Es ist auch verzichtbar, weil Grundlagen für rasche und frühzeitige Zulassungen in begründeten Fällen in der EU bereits bestehen. Die kontroverse Diskussion um die Einführung des Konzepts der Adaptive Pathways muss dringend und transparent fortgeführt werden.

Hagemann, U.

Abstract

Adaptive pathways is understood as a premature and stepwise licensing of medicinal products depending on results from few or small clinical trials in phase I or II. Findings from subsequent practical use would lead to a broader knowledge of benefit and harm. Establishing this concept is motivated by interests of patients, clinicians and the pharmaceutical industry.

This concept concerns marketing authorisations as such as well as other sciences, ethics, patients' interests, risk perception and acceptance and consequences for health care delivery systems. It needs intense monitoring of the medical practice concerned and requires significant changes in the legal, scientific and logistic determining factors.

The concept of adaptive pathways implies a turning away from the basic principle that only sufficiently developed and investigated medicinal products can get a license. It will have consequences altogether for drug safety. It is dispensable because the basis for a rapid and early licensing of medicinal products in special cases is established in the EU. The controversial discussion about establishing the concept of adaptive pathways must be continued urgently and transparently.

Seit einiger Zeit wird auf Ebene von Arzneimittelbehörden in der Europäischen Union (EU) und in den USA, in Institutionen und Verbänden der pharmazeutischen Industrie sowie in der Fachliteratur über ein neues Konzept für eine raschere Zulassung neuartiger Arzneimittel (auch: „advanced therapies“) diskutiert. Bereits 2007 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bei der European Medicines Agency (EMA) in London ein „Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials with adaptive design“ erarbeitet und publiziert (1). Die Diskussion über dieses neue Konzept ist ohne großes öffentliches Echo weit vorangeschritten und sie ist bisher weitgehend

ohne Beteiligung der eigentlich betroffenen Personengruppen geführt worden. Diese sind, nahezu mit gleichem Gewicht: Patienten, Ärzte und Apotheker sowie Krankenversicherungen als Finanziere. Vor allem von den Betreibern und Befürwortern eines Konzepts der Adaptive Pathways werden vielfältige, geradezu altruistisch anmutende Argumente angeführt, um einen weitreichenden Konzeptwechsel für die Zulassung von Arzneimitteln, der mit Adaptive Pathways verbunden ist, zu rechtfertigen, voranzubringen und abzuschließen. Die EMA hat dazu im Jahre 2014 ein Pilotprojekt initiiert (2), um anhand fiktiver Beispiele die Anforderungen und Konsequenzen eines Adaptive Pathway mit allen beteiligten Gruppen zu diskutieren.

Was wird unter Adaptive Pathways verstanden?

Unter Adaptive Pathways wird eine schrittweise Zulassung von (vor allem neuartigen) Arzneimitteln verstanden, schrittweise insofern, als abhängig von Ergebnissen aus zunächst wenigen oder sehr kleinen klinischen Prüfungen der Phasen II und III zur Wirksamkeit sehr eng definierte Anwendungsgebiete zugelassen werden. In weiteren Schritten soll eine Ausweitung der Anwendungsgebiete auf der Basis von Daten und Erkenntnissen aus der praktischen Anwendung dieser Arzneimittel erfolgen können. Mit wachsendem Erkenntnisstand über Nutzen und Schaden eines so zugelassenen Arzneimittels, der sich über einen längeren Zeitraum ergeben kann, soll sich dann ein „rundes Bild“, also ein gefestigter Kenntnisstand ergeben, sowohl hinsichtlich definierter Patientengruppen und Indikationen als auch hinsichtlich Nutzen und Schaden eines auf diese Weise in die Anwendung eingebrachten Arzneimittels.

Der bis vor einiger Zeit verwendete Begriff „adaptive licensing“, mit dem dieses Konzept beschrieben werden sollte, ist auf Vorschlag der EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) durch „adaptive pathways“ ersetzt, eingeführt und jetzt allgemein akzeptiert worden (3). Damit soll deutlich gemacht werden, dass es sich bei diesem Konzeptwandel nicht nur um eine Frage der Arzneimittelzulassung handelt, sondern dass Wissenschaften (Medizin, Epidemiologie, Versorgungsforschung etc.), Ethik, Patienteninteresse und Risikoperzeption sowie die Folgen für Versorgungssysteme und die Finanzierbarkeit neuer Therapien eingeschlossen sind.

Das Konzept der Adaptive Pathways gibt Grund für schwerwiegende Bedenken. Mit dem Konzept der Adaptive Pathways werden nämlich über Jahrzehnte entwickelte und begründete Anforderungen an die Zulassung wirksamer und sicherer Arzneimittel zur Disposition gestellt.

Was sollen die Vorteile und der Nutzen des Adaptive Pathway sein und für wen?

In Artikeln von Eichler et al. (4; 5) werden im Wesentlichen zwei große Gruppen von Befürwortern genannt: die „Drivers“, also diejenigen, die die Konzeptentwicklung voranbringen, und die „Enablers“, die eine Umsetzung bewerkstelligen können.

Als „Driver“ werden folgende Entwicklungen, Institutionen oder Personen verstanden:

- voranschreitende „Fragmentierung“ von Patientengruppen z. B. durch Identifizierung seltener genetischer Unterschiede, die Ursache einer Erkrankung sind; Grundlagen-

forschung in den Biowissenschaften befördert diese Entwicklung entscheidend. Damit wird eine frühe Erkennung von bestimmten Erkrankungen und Erkrankungsrisiken möglich mit der Überlegung, sehr früh, d. h. eventuell schon weit vor dem Auftreten einer Symptomatik, eine spezifische Therapie zu beginnen,

- schwierige finanzielle Situation der Gesundheitsversorgungssysteme und wachsender Einfluss derjenigen, die das System finanzieren (Versicherte, Staat),
- Interesse der Investoren bzw. der pharmazeutischen Industrie wegen einer finanziellen Absicherung und Planung für die Arzneimittelentwicklung.

„Fragmentierung“ von Erkrankungen und Differenzierung von Diagnosen

Eine objektive Herausforderung ist die so genannte Fragmentierung von Erkrankungen auf der Grundlage von genetisch bedingten Varianten mit ihren Biomarkern. Sie sind die Grundlage einer „personalisierten“ Arzneimitteltherapie. Mit der Entwicklung bzw. Synthese spezifischer Wirkstoffe, die biochemische Reaktionen als Folge der genetischen Variante beeinflussen (u. a. monoklonale Antikörper, Inhibitoren), wird eine intensive Diagnostik nötig, um Patienten mit der genetischen Variante zu identifizieren und dann zu behandeln, und es werden methodische Probleme bei der Planung und späteren Durchführung klinischer Prüfungen offensichtlich (z. B. kleine Patientengruppen, fehlende Kontrollgruppen).

„Unmet medical needs“

An prominenter Stelle der Diskussion wird der Begriff „unmet medical needs“ verwendet, um die Situation eines Patienten mit einer bestimmten, oft lebensbedrohenden Erkrankung zu charakterisieren, für die es zurzeit keine oder keine zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeit gibt. Die Befürworter weisen darauf hin, dass es für eine Reihe von Erkrankungen keine oder nicht ausreichend wirksame und sichere pharmakotherapeutische Optionen gebe. Betroffene Patienten, auch solche mit seltenen Erkrankungen, hätten aber einen Anspruch auf eine angemessene Behandlung so bald wie möglich. Die Aussage ist richtig, trivial und immer wieder in der medizinischen Wissenschaft diskutiert worden (auch für die Behandlung von Infektionskrankheiten gab es in der Vor-Antibiotika-Ära ein „unmet medical need“!). Vor allem betroffene Patienten würden von pharmazeutischen Firmen und der Medizinwissenschaft, aber auch von Zulassungsbehörden, Krankenkassen und Politikern fordern, dass für die Behandlung ihrer schweren oder seltenen Erkrankung neuartige Arzneimittel außerhalb langwieriger klinischer Prüfungen und so frühzeitig wie möglich zur Verfügung gestellt werden. Allerdings stützen sich diese Behauptungen nicht auf valide Erhebungen bei Patienten (6).

Kosten der Arzneimittelentwicklung

Die Schätzungen über die Kosten der Entwicklung eines neuartigen Arzneimittels werden seit Langem kritisiert. Oft wird die Entwicklung von Arzneimitteln generell als ökonomisch ineffektiv dargestellt und deshalb gefordert, die Anforderungen an die Nachweise von Wirksamkeit, Nutzen und Unbedenklichkeit zu reduzieren. Dabei sollte aber auch bedacht werden, dass in unserem Land ein ungewöhnlicher Überfluss an zugelassenen Arz-

neimitteln aller Therapierichtungen mit einem großen Einsparpotenzial herrscht und somit theoretisch Mittel für medizinisch notwendige und geplante Arzneimittelentwicklungen verfügbar sind. Das Adaptive-Pathways-Konzept hingegen ebnet einen Weg für ein anderes Geschäftsmodell, nämlich weg vom Modell der Blockbuster hin zu einem Modell der „Niche-Buster“.

Finanzierung unserer Gesundheitssysteme

Außerordentlich hohe Preise für neuartige Arzneimittel sind bekannt und stellen Krankenversicherungen vor ernste finanzielle Probleme. Diese sind aber zu einer kosteneffektiven Behandlung der Versicherten verpflichtet. Üblicherweise erstatten Krankenversicherungen keine Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen einer klinischen Prüfung eingesetzt werden. Neuartige Arzneimittel, freigegeben über einen Adaptive Pathway und somit erstattungsfähig, befinden sich aber entsprechend diesem Konzept noch in der Erprobung mit der Erwartung auf wachsenden Erkenntnisgewinn über einen eventuell längeren Zeitraum. Unklar in der bisherigen Diskussion ist im Übrigen auch das Aufkommen für Kosten bei unerwarteten Schädigungen von Patienten, bei denen die neuartigen Arzneimittel angewendet wurden.

Zu den „Enablers“, also denjenigen Entwicklungen und Institutionen, die für eine Umsetzung nötig sind, zählen:

- ein besseres Verständnis von Krankheitsprozessen und ein besseres Wissensmanagement in der Pharmakotherapie,
- innovative Studiendesigns für klinische Prüfungen,
- raschere Umsetzung von neuen Erkenntnissen in Gesundheitssystemen,
- ein Wandel weg von Voraussagen über klinischen Nutzen eines Arzneimittels hin zu einer Beobachtung der tatsächlichen klinischen Effekte und des Nutzens,
- „gezielte Verschreibungen“ und
- – nota bene! – Einbeziehung der Patienten, um ein besseres Verständnis von der Unsicherheit hinsichtlich Nutzen und Schaden eines so zugelassenen Arzneimittels zu erzeugen und dafür Akzeptanz und eine Beteiligung an Entscheidungen zu erreichen.

Voraussetzungen für die Einführung der Adaptive Pathways

Die Einführung des Konzepts der Adaptive Pathways und seiner praktischen Umsetzung würde erhebliche Änderungen der rechtlichen, wissenschaftlichen und logistischen Rahmenbedingungen voraussetzen, und zwar für die Periode vor einer frühen Zulassung wie auch danach. Das betrifft eine Vielzahl epidemiologischer Aspekte, die bei der Planung klinischer Prüfungen mit neuartigen Arzneimitteln (und darüber hinaus) zu berücksichtigen sind. Weitreichende Änderungen der arzneimittelrechtlichen Vorschriften, deren Erarbeitung auf EU-Ebene aufwendig ist, und der Sozialgesetzgebung in den einzelnen Staaten wären notwendig.

Es erhebt sich zudem, wie von Befürwortern des Adaptive-Pathways-Konzepts ausgeführt, die Frage der Machbarkeit einer selektiven („gezielten“) Verordnung bzw. Erstattung der Kosten für diese Arzneimittel für bestimmte Patienten. Diese Arzneimittel ständen nicht mehr allen Patienten mit einer definierten Erkrankung zur Verfügung, und zwar wegen der

hohen Preise und weiterer Kosten. Eine dann notwendige Kontrolle von Verschreibungen von Ärzten wird nur mit einem hohen Aufwand sicherzustellen sein und absehbar Konflikte mit den Verordnern auslösen.

Was sind die Probleme und offenen Fragen, die mit dem Adaptive-Pathways-Konzept verbunden sind?

Wie Beispiele aus der Vergangenheit zeigen, kann der patientenbezogene Nutzen eines Arzneimittels (hinsichtlich Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität) mit einem neuartigen Wirkstoff für relativ häufige Erkrankungen oder einem neuen Wirkprinzip oft erst durch weitere klinische Prüfungen oder Beobachtungsstudien nach deren Zulassung erbracht werden. Dafür gibt es vor allem methodische, finanzielle, aber auch ethische Gründe. Die Zulassung von Arzneimitteln erfolgt bisher im Wesentlichen auf der Grundlage von Ergebnissen aus mehr oder weniger großen klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit (nicht unbedingt zum Nutzen) und unter Abwägung der zu diesem Zeitpunkt bekannten Risiken, also bei einem „günstigen Nutzen-Schaden-Verhältnis“. Zugelassene Arzneimittel unterliegen immer einer „lebenslangen“ Beobachtung und Beurteilung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Pharmakovigilanz durch die Zulassungsbehörden und die pharmazeutischen Firmen.

Das Adaptive-Pathways-Konzept würde den Weg für eine frühzeitige, eigentlich eine vorzeitige, Zulassung von Arzneimitteln ebnen, also eine Zulassung für ein Arzneimittel, das bei Einführung in die Therapie nicht umfassend mit solidem Nachweis eines günstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses geprüft worden ist. In diesem Konzept soll und würde die Rolle von Beobachtungsstudien und die Entwicklung entsprechender Studienpläne enorm wachsen, aber kontrollierte klinische Studien nicht ersetzen können. Ebenso würde die Nutzung von elektronisch verfügbaren klinischen Daten behandelter Patienten („patient records“) ausgeweitet werden. Sie soll eine bessere Erfassung von patientenbezogenen Informationen ermöglichen.

Von den Befürwortern eines Adaptive Pathway wird durchaus das Dilemma zwischen tatsächlich bestehender Unsicherheit hinsichtlich des Wissens über Wirksamkeit und Nutzen eines frühzeitig verfügbaren Arzneimittels und dem Verständnis darüber sowie dem Grad und der Akzeptanz dieser Unsicherheit durch den Patienten erkannt.

Das Adaptive-Pathways-Konzept erfordert intensive Beobachtung

Um diese Unsicherheit über das Nutzen-Schaden-Verhältnis von durch Adaptive-Pathways-Verfahren zugelassenen Arzneimitteln in den Griff zu bekommen, sollen solche Arzneimittelzulassungen von Beginn an mit einem umfangreichen und detaillierten Überwachungsprogramm versehen werden (mit einem sogenannten Risk-Management-Plan), das zuvor geplant und offizieller Bestandteil der vorzeitigen Zulassung wäre.

Die Durchführung umfangreicher und detaillierter Risk-Management-Pläne wird auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen. Sie gehören zwar schon jetzt zum etablierten Instrumentarium in der Pharmakovigilanz, auch für Arzneimittel, die ohne Adaptive Pathways zugelassen wurden. Je komplexer und differenzierter Risk-Management-Pläne sind – und sie werden für neuartige Arzneimittel komplex sein – umso aufwendiger wird ihre Durch-

führung und Überwachung sein. Die Beobachtung müsste sich nicht nur auf die einzelnen Therapieverläufe erstrecken, sondern auch auf den Prozess der Erkenntnisgewinnung für die Folgeentscheidungen im Adaptive-Pathways-Konzept. Es wird also bei der guten Durchführung und Kontrolle der Maßnahmen im Rahmen der Risk-Management-Pläne auch um erhebliche personelle und finanzielle Ressourcen in den EU-Arzneimittelbehörden und pharmazeutischen Unternehmen gehen. Nicht alle EU-Mitgliedstaaten haben entsprechende Ressourcen.

Off-Label-Anwendungen sind wahrscheinlich

Mit der Verfügbarkeit von Arzneimitteln nach einem Adaptive-Pathways-Verfahren sind auch Verschreibungen für eine Off-Label-Anwendung wahrscheinlich, also einer Anwendung in einem Anwendungsgebiet, für das dieses Arzneimittel nicht explizit zugelassen ist. Dieser Effekt ist bekannt aus früheren Zulassungen neuer Wirkstoffe: Zum Beispiel bezogen sich die ersten Zulassungen für niedermolekulare Heparine auf Patienten mit hohem Risiko von Thrombosen bei Hüftgelenkoperationen, aber nicht auf dieses Risiko nach anderen chirurgischen Eingriffen. Das war vor 30 Jahren!

Bei einer Off-Label-Anwendung besteht ein Regressrisiko für eine solche ärztliche Verordnung. Außerdem kämen die Krankenversicherungen in die Situation, in diesen Fällen Arzneimittelerprobungen außerhalb formaler Studien mit dem Ziel von Indikationserweiterungen zu finanzieren. Außerdem ist eine Off-Label-Anwendung immer auch mit haftungsrechtlichen Risiken im Falle eines gesundheitlichen Schadens verbunden.

Risikoperzeption und -akzeptanz

Wieviel Unsicherheit bei der Beurteilung von Nutzen und Schaden neuartiger Arzneimittel, die über Adaptive Pathways verfügbar sind, kann akzeptiert werden? Das ist eine wichtige ethische Frage für Zulassungsbehörden, pharmazeutische Unternehmen und Patienten. Dazu sind eine intensivere Beteiligung von (betroffenen) Patienten und transparente Formen der Partizipation nötig. Es ist aus den Kommunikationswissenschaften bekannt, dass die Perzeption von (verschiedenen) Risiken sehr breit variieren kann. Bisherige Patientenbeteiligung, die auch schon jetzt in einigen Institutionen etabliert ist, zeigt, dass diese heterogene Auffassungen zu Tage bringen und Konflikte bergen kann, nicht nur wenn Patientengruppen von pharmazeutischen Firmen (ko-)finanziert werden.

Auf dem IQWiG-Symposium 2015 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) wurde das Konzept der Adaptive Pathways und die damit auch verbundene Nutzung so genannter „Real world“-Daten ausführlich behandelt. Die Position des IQWiG und die Beiträge sind öffentlich verfügbar (6). Eine Beurteilung der Pläne zum „adaptive licensing“ hat auch das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM) publiziert (7).

Brauchen wir Adaptive Pathways überhaupt?

Das Konzept der Adaptive Pathways bedeutet eine Abkehr vom Grundsatz, dass nur wissenschaftlich ausreichend geprüfte Arzneimittel eine Zulassung für die Anwendung erhalten können – also eine Abkehr von der Reihenfolge: erst prüfen und dann zulassen!

Dieser zurzeit geltende Grundsatz ist eine Schlussfolgerung aus der Contergan-Katastrophe Anfang der 1960er Jahre. Das Konzept der Adaptive Pathways, verbunden mit der Abkehr bzw. der Umkehr von diesem Grundsatz, wird vermutlich Konsequenzen für die Arzneimittelzulassung und -sicherheit insgesamt haben!

Es ist zweifellos richtig, dass es in der Pharmakotherapie „Lücken“ gibt in dem Sinne, dass heute nicht alle, vor allem seltene Erkrankungen, befriedigend behandelt werden können. Darauf haben Arzneimittelbehörden schon vor Jahren reagiert und die gesetzliche Basis für eine rasche Zulassung von Arzneimitteln, die in diesen Fällen Erfolg versprechend scheinen, geschaffen. Drei Verfahren stehen dafür zur Verfügung, alle sind auf EU-Ebene gesetzlich verankert und damit auch in Deutschland anwendbar.

Behandlung seltener Erkrankungen („orphan diseases“ und Orphan Drugs)

Das eine Verfahren bezieht sich auf Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen („orphan diseases“). Die Definition einer seltenen Erkrankung ist etabliert und international akzeptiert. Die Zulassung für ein Orphan Drug, also ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, kann und wird nur von der European Medicines Agency (EMA) in London erteilt werden (8).

Härtefallprogramme

Darüber hinaus bestehen sogenannte „Compassionate use“-Programme (Härtefallprogramme). Sie ermöglichen es, Patienten mit schweren, zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung, im Rahmen eines Programms, das den Zulassungsbehörden angezeigt werden muss, zu behandeln, und zwar mit Arzneimitteln, die noch in der Erprobung, aber noch nicht zugelassen sind (9).

„Bedingte Zulassung“ von Arzneimitteln („conditional marketing authorisation“)

Seit 2006 ist in der EU auch die gesetzliche Grundlage für „bedingte Zulassungen“ gegeben (10). Auch diese Regelungen erlauben es, neuartige Arzneimittel frühzeitig und unter definierten Bedingungen für Patienten verfügbar zu machen.

Damit bestehen bereits jetzt Möglichkeiten und Instrumente, um in den beschriebenen Fällen den berechtigten Interessen der betroffenen Patienten nachzukommen. Ein Konzept wie das der Adaptive Pathways ist also offenbar verzichtbar.

Was ist dann das Interesse der Befürworter? Es geht um „versteckte Interessen“, nämlich Arzneimittel frühzeitig zu vermarkten, danach in Beobachtungsstudien oder klinischen Prüfungen wirksamkeits- und sicherheitsrelevante Daten zu ermitteln (mit allen methodischen Problemen) sowie die Anwendungsgebiete nach und nach auszuweiten. Damit entfernt man sich von einer evidenzbasierten Zulassungspraxis neuartiger Arzneimittel. In dieser Periode erbringen diese Arzneimittel aber schon in breitem Maße Gewinne für die pharmazeutischen Firmen. Die Grundzüge des Adaptive-Pathways-Konzeptes könnten zu einem späteren Zeitpunkt auf die Zulassung von nicht neuartigen Arzneimitteln ausgeweitet werden. In diesem Zusammenhang sind Pläne der neuen US-Regierung, die in diese Richtung gehen, interessant (11).

Fazit für die Praxis

Unter Adaptive Pathways wird ein Zulassungsverfahren für Arzneimittel für wenige, eng definierte Anwendungsgebiete zur Behandlung von Patienten mit seltenen oder schweren, zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung verstanden. Die Anwendungsgebiete können nach der erstmaligen Zulassung schrittweise auf der Grundlage von Anwendungserfahrungen ausgeweitet werden. Das Konzept

der Adaptive Pathways wird Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit insgesamt haben. Es bestehen schon heute Möglichkeiten, um berechtigten Interessen von Patienten mit derartigen Erkrankungen nachzukommen. Das Konzept des „adaptive licensing“ ist verzichtbar. Die Diskussion um seine Einführung muss dringend und transparent mit den beteiligten Personengruppen und Institutionen fortgeführt werden.

Literatur

- 1 European Medicines Agency (EMA): Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials with adaptive design: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003616 (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). London, 18. Oktober 2007.
- 2 European Medicines Agency (EMA): Pilot project on adaptive licensing: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). London, 19. März 2014.
- 3 European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA): The right prevention and treatment for the right patient at the right time. Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2: <http://www.efpia.eu/documents/101/61/Strategic-Research-Agenda-for-Innovative-Medicines-Initiative-2> (letzter Zugriff: 27. Februar 2017). Brüssel 2014.
- 4 Eichler HG, Oye K, Baird LG et al.: Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 426–437.
- 5 Eichler HG, Baird LG, Barker R et al.: From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234–246.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Herbst-Symposium 2015: Real World Data zur Nutzenbewertung: Welchen Beitrag könnten Register und Routinedaten liefern? <https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen/herbst-symposium/symposium-2015.6883.html> (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). Köln, 27./28. November 2015.
- 7 Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.: Adaptive Licensing gefährdet Patientensicherheit: <http://www.ebm-netzwerk.de/aktuelles/news2016-03-02> (letzter Zugriff: 22. Februar 2017). Berlin, 2. März 2016.
- 8 European Medicines Agency (EMA): Orphan designation: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce. Letzter Zugriff: 2. März 2017.
- 9 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Härtefallprogramme / Compassionate Use: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/compUse/_node.html. Letzter Zugriff: 2. März 2017.
- 10 Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1488358788625&uri=CELEX:32006R0507>. Letzter Zugriff: 2. März 2017.
- 11 Quo vadis FDA in der Ära Trump? *Arzneimittelbrief* 2017; 51: 16DB01.

Interessenkonflikte

Der Autor war bis 2010 Leiter der Abteilung Pharmakovigilanz des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und von 2012 bis 2016 Generalsekretär der International Society of Pharmacovigilance.

Dr. rer. nat. Ulrich Hagemann, Berlin
vigimax@gmx.de