



# **Neue Medikamente im Spannungsfeld zwischen Zulassung und Nutzenbewertung –**

## **Wie gehen Hersteller damit um?**

**Torsten Strohmeyer – Leiter Forschung und Medizin  
Stefanie Wetzka, Thomas Hammerschmidt, Robert Welte –  
Abteilung Neue Produkte und Health Outcomes**

**GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**

# Spannungsfelder Zulassung – (frühe!) Nutzenbewertung

- Endpunkte und Surrogatparameter
- Quantifizierung des Nutzens vs. Nutzen/Risiko-Verhältnis
  - Kontrolle (Placebo?!)
- Robustheit der Datenlage (Hinweis, Beleg)
  - Orphan Drug Zulassung = Zusatznutzen
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungsrealität

---

**Heute:**  
**Diskrepanz zwischen**  
**zugelassenem Anwendungsgebiet und Evidenz**  
**(bei neuen AM und möglichen Vergleichstherapien)**

# Fragestellung

## Hintergrund:

Zahlreiche formal negative Bewertungen aufgrund von Diskrepanzen zwischen Zulassungsstatus und zugrunde liegender Evidenz

## Fragestellung:

- **Wie tragen die vom pU vorgelegten Studien (best available evidence) und die erteilte Zulassung im Anwendungsgebiet zum genannten Konflikt bei?**
- **Lassen sich explizite Spannungsfelder identifizieren und darstellen?**

## Methode:

- Systematische Sichtung bislang durchgeführter Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V
- Kategorisierung der Erkenntnisse in Szenarien.

# Diskrepanz Zulassungsindikation vs. Zulassungsstudien vs. ZVT

## Problemaufriss:

- Nutzenbewertung streng innerhalb zugelassener Indikation von Medikament und ZVT.
- Zulassungsstudien = Basis der Nutzenbewertung

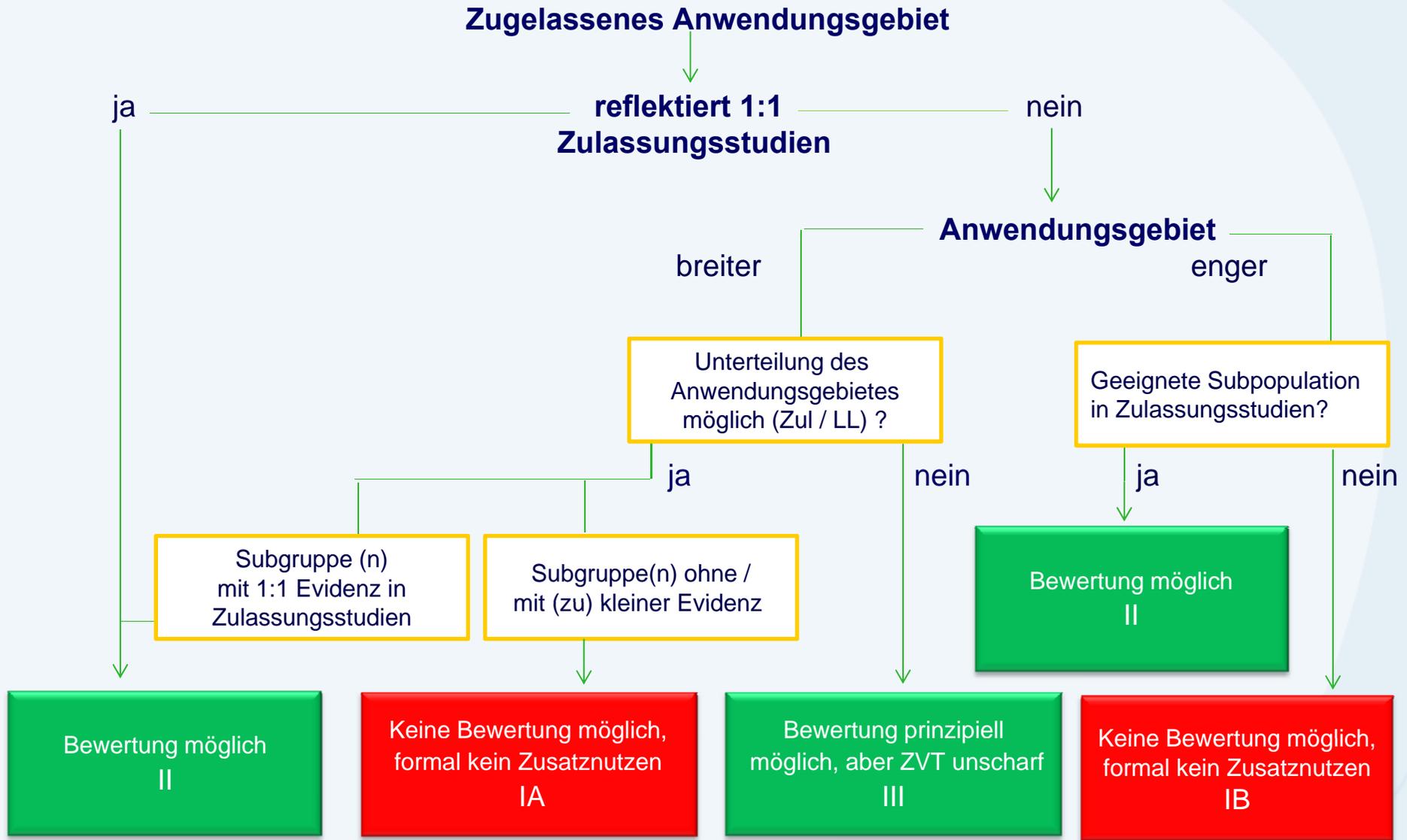
(1) Konflikte: Diskrepanz Zulassungsindikation vs. zulassungsbegründender Evidenz **des neuen AM**

+

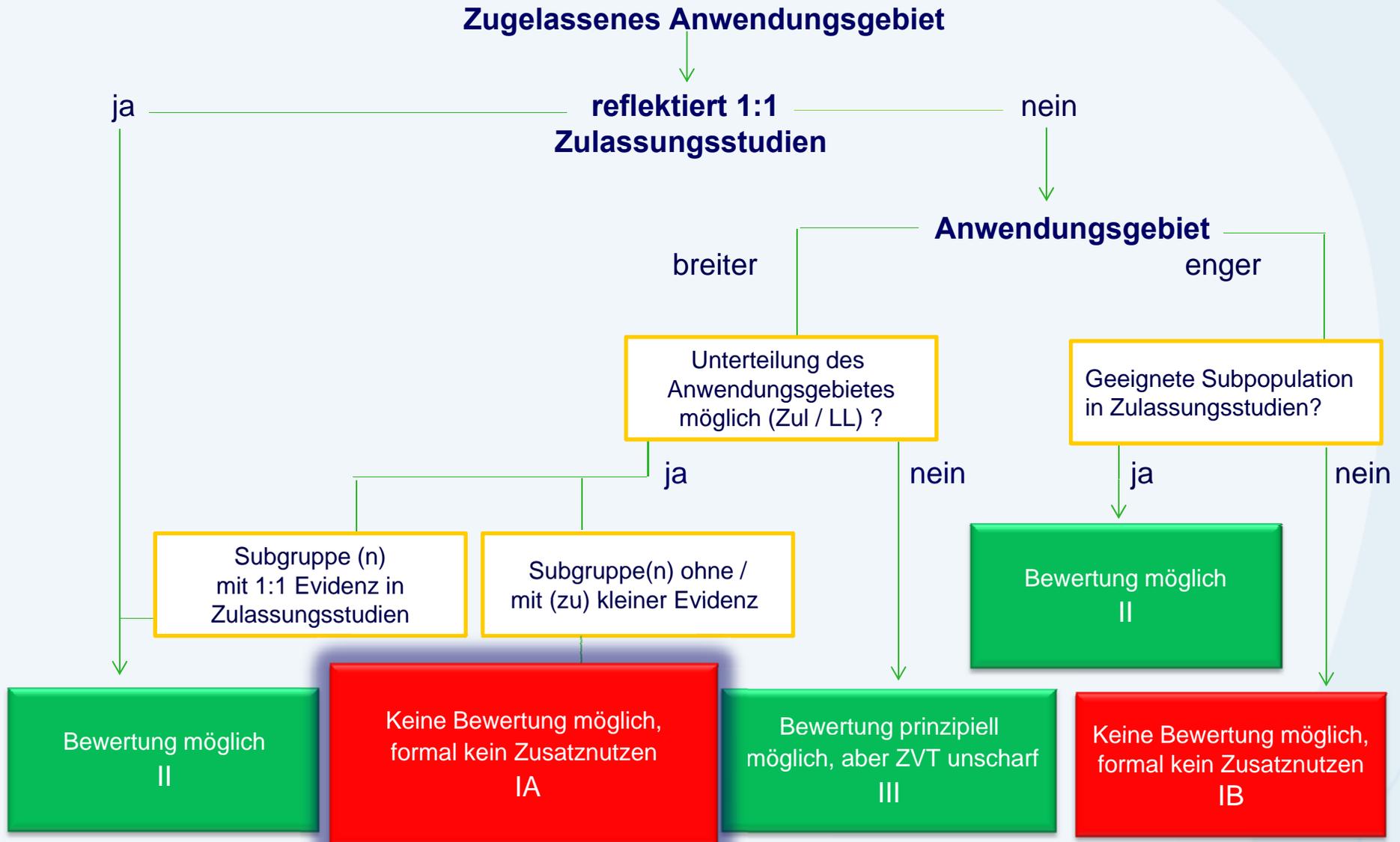
(2) Konflikte: Diskrepanz Zulassung vs. Stand der medizinischen Kenntnis **bei der ZVT**

Kritik: Nutzenbewertung berücksichtigt nicht wissenschaftlichen Diskurs, der zur Festlegung des zugelassenen Anwendungsgebietes geführt hat. → **Szenarien**

# Konflikt 1: Neues AM - Diskrepanz Zulassungsindikation vs. Zulassungsstudien



# Konflikt 1: Neues AM - Diskrepanz Zulassungsindikation vs. Zulassungsstudien



## Szenario – IA

### Beispiel: Abirateron (Zytiga®) Janssen-Cilag

**Indikationsgebiete:** Metastasiertes, kastrationsres. Prostata-CA, das während oder nach Docetaxel-Therapie resistent ist

*[Behandlung des metastasierten, kastrationsres. androgenrest. Prostata-CA, bei dem Chemotherapie noch nicht indiziert ist]\**

**Subgruppen:**

1. Docetaxel refraktär (ZVT: BSC)
2. Docetaxel-Retherapie (ZVT: Docetaxel Retherapie)

**Problem:** Nur 1. Subgruppe in den Zulassungsstudien

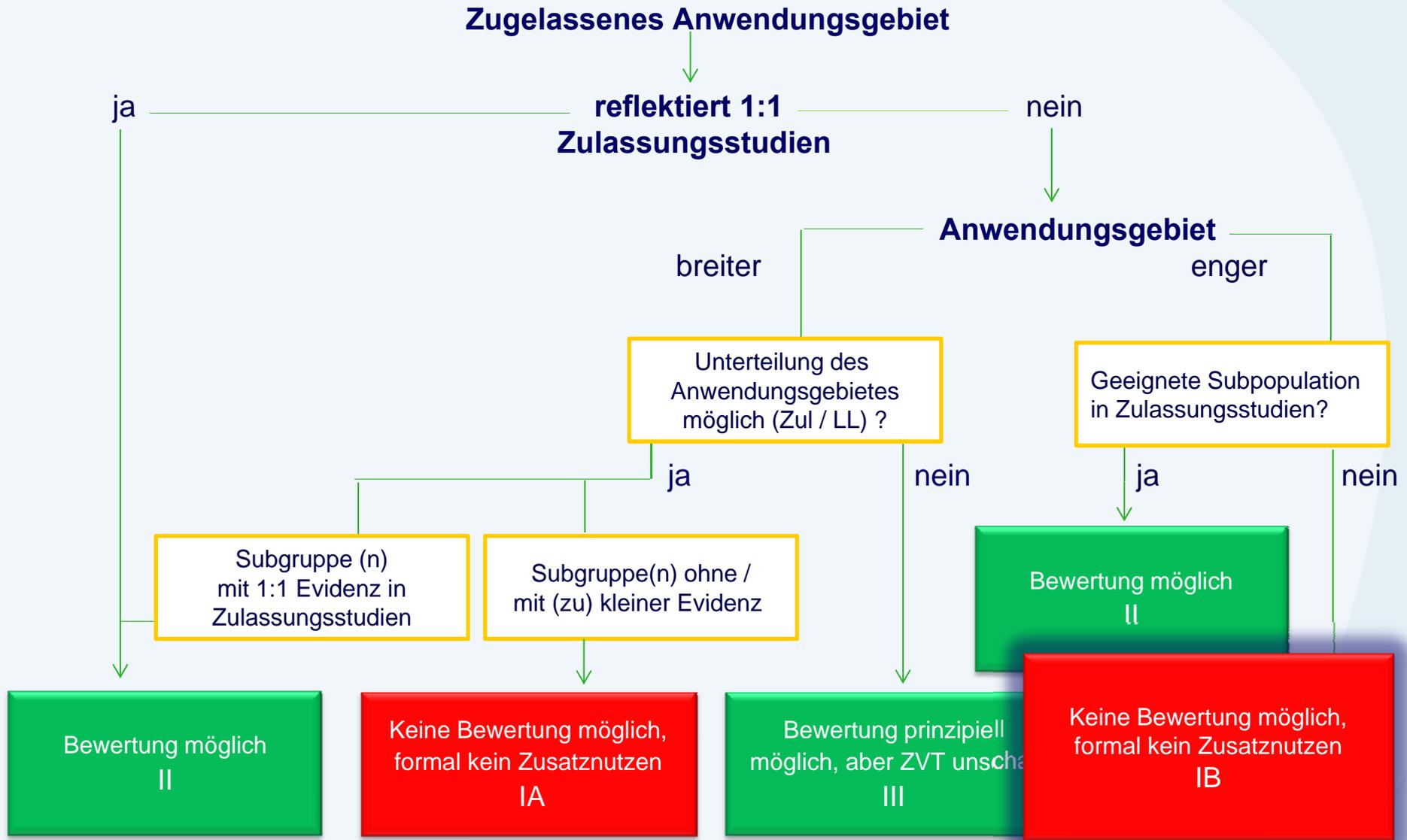
**Anspruch des pU:**

1. **Subgruppe:** erheblich
2. **Subgruppe:** beträchtlich

**IQWiG-Entscheidung** 1. **Subgruppe:** beträchtlich  
**= G-BA Entscheidung** 2. **Subgruppe:** nicht belegt

\* Nicht weiter betrachtet

# Konflikt 1: Neues AM - Diskrepanz Zulassungsindikation vs. Zulassungsstudien



# Szenario IB

## Beispiel: Fingolimod (Gilenya®), Novartis

**Indikationsgebiet:** hochaktive Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis (**RRMS**) mit hoher Krankheitslast trotz Behandlung mit IFN- $\beta$  sowie rasch fortschreitende schwere RRMS (ohne IFN- $\beta$ )

**Subgruppen:**

- a: RRMS ausreichend mit IFN vortherapiert:  
**Glatirameracetat**
- b: RRMS nicht ausreichend mit IFN vortherapiert:  
**IFN- $\beta$**
- c: rasch fortschreitende schwere RRMS: **IFN- $\beta$**

**Problem:**

- a: Weitgehend therapienaive Studienpopulation
- b: weitgehend ausbehandelte Studienpopulation
- c: nur Patienten in der Studienpopulation c entsprechen Anwendungsgebiet

**Anspruch des pU:** a-c: erheblich

**IQWiG-Entscheidung:** a, b: kein Zusatznutzen, c: geringer Zusatznutzen  
= **GBA-Entscheidung**

# Konflikt 1: Neues AM - Diskrepanz Zulassungsindikation vs. Zulassungsstudien

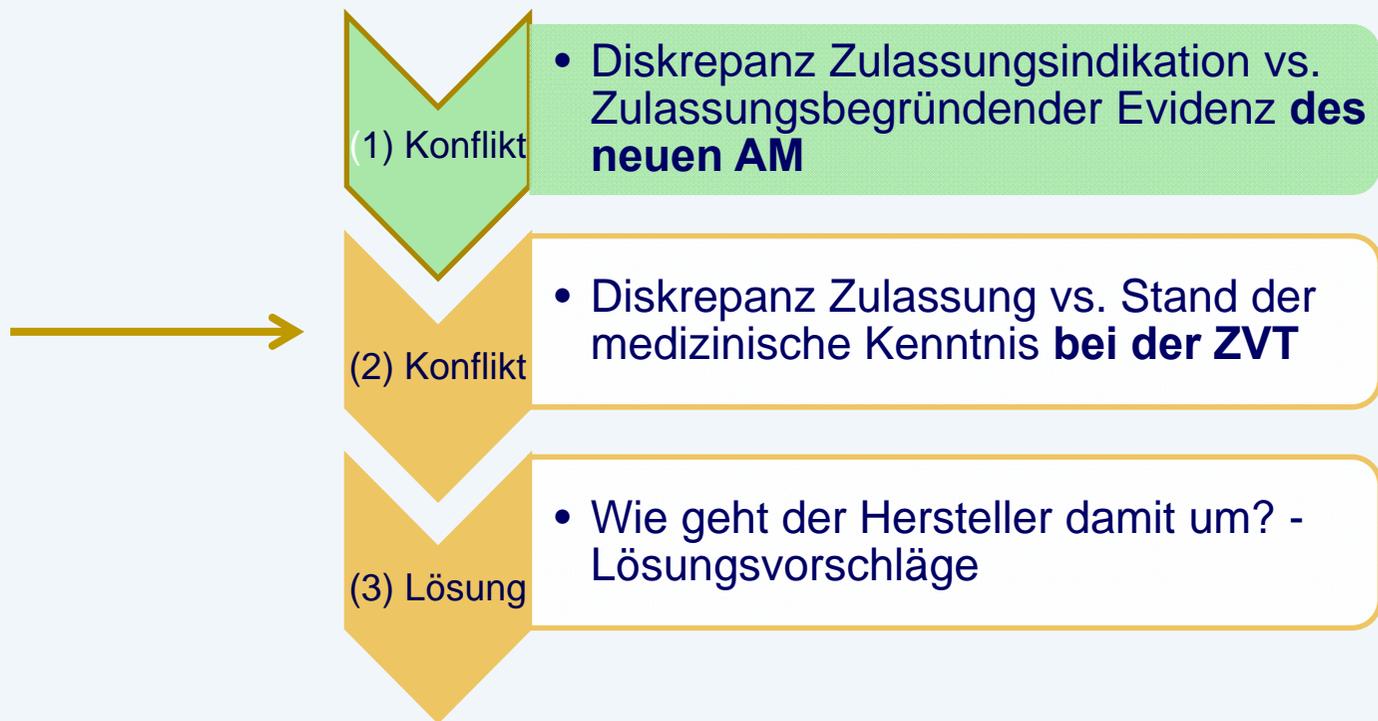
Lösungsvorschläge:

- Berücksichtigung

- ✓ der wissenschaftlichen Debatte, die zum Zulassungstext geführt hat
- ✓ der Daten der Zulassungsstudien, inkl. Extrapolation und Modellierungen
- ✓ der HTA Konsequenzen bei Festlegung des Zulassungstextes, aber Balance zwischen medizinischem Bedarf und Umgang mit Unsicherheit

Enge Kooperation zwischen HTA, Zulassung & Wissenschaft und Praxis (auch bei Abweichungen zwischen Zulassung und Zulassungsstudie hinsichtlich Dosierung, Anwendung)



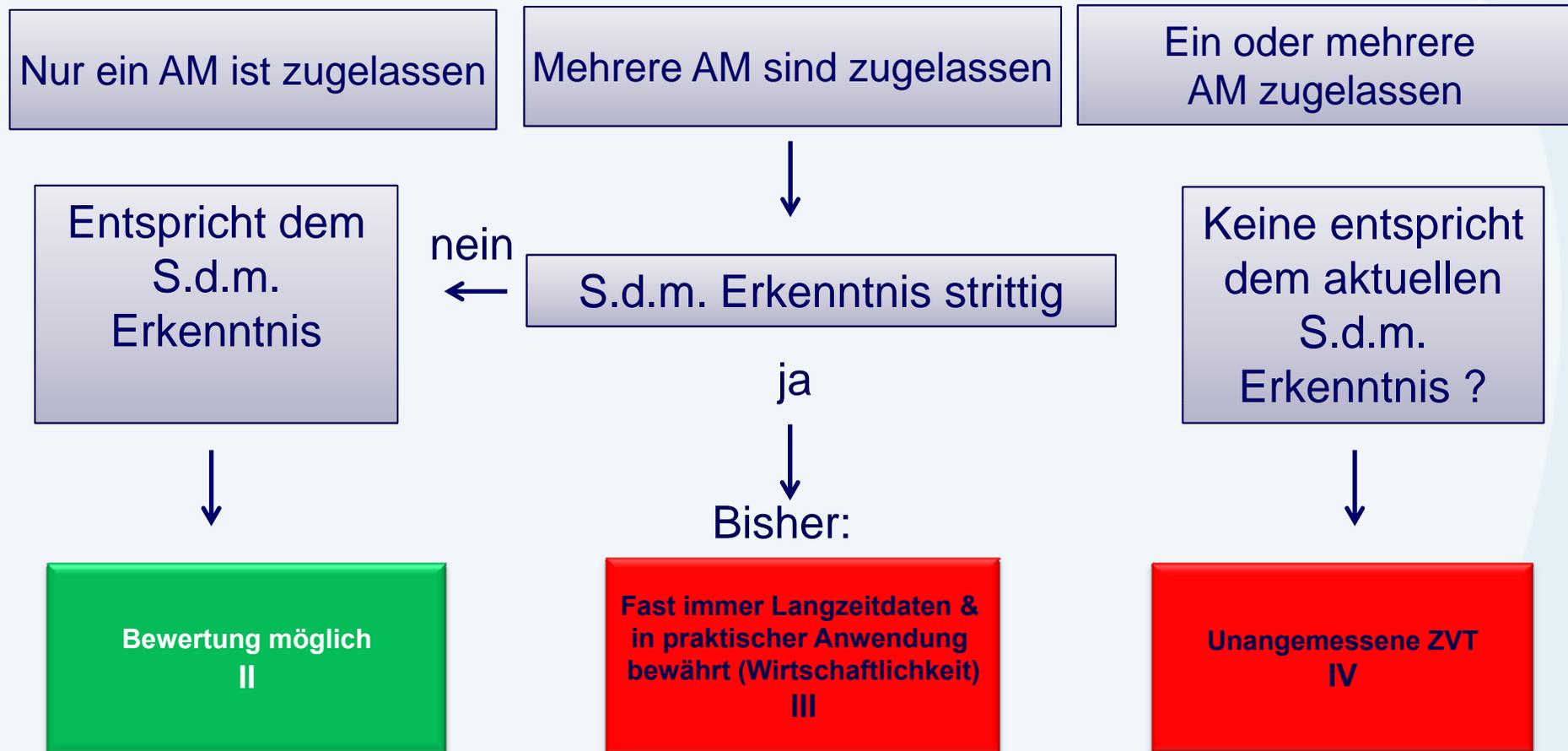


# Konflikt 2: ZVT - Diskrepanz Zulassung vs. Stand der medizinischen Kenntnis



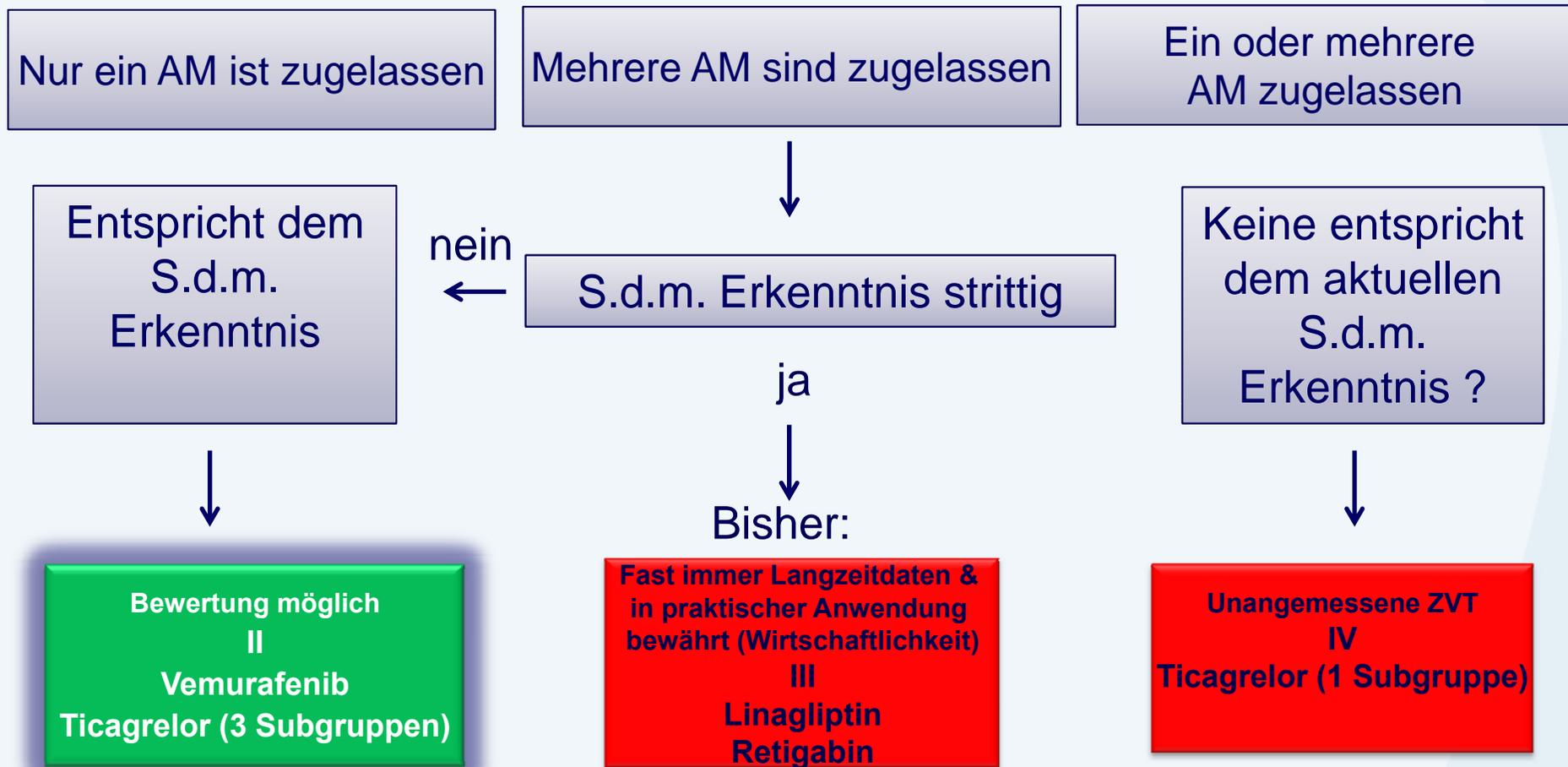
# Konflikt 2: ZVT - Diskrepanz Zulassung vs. Stand der medizinischen Kenntnis

GBA-VFO: ZVT grundsätzlich zugelassen + S.d.m.E.



# Konflikt 2: ZVT - Diskrepanz Zulassung vs. Stand der medizinischen Kenntnis

GBA-VFO: ZVT grundsätzlich zugelassen + S.d.m.E.



## Szenario – II

Mehrere Arzneimittel haben eine Zulassung, die ZVT repräsentiert  
unstrittig den allgemein anerkannten Stand der medizinischen  
Erkenntnisse

**Konsequenz:** unstrittig, Bewertung kann erfolgen

Beispiel: Vemurafenib (Zelboraf®), Roche

<b>Indikationsgebiet:</b>	Melanom
<b>ZVT:</b>	Dacarbazin
<b>Einschätzung:</b>	Dacarbazin ist SoC, Lomustin nicht relevant in der Versorgung
<b>Anspruch des pU:</b>	erheblich
<b>IQWiG-Entscheidung:</b>	beträchtlich
<b>GBA-Entscheidung:</b>	beträchtlich

## Szenario – II

**Mehrere Arzneimittel haben eine Zulassung, die ZVT repräsentiert unstrittig den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse**

**Konsequenz:** unstrittig, Bewertung kann erfolgen

Beispiel: Ticagrelor (Brilique®), AstraZeneca

<b>Indikationsgebiet:</b>	Akutes Koronarsyndrom, Subgruppe: Instabile Angina pectoris (IA) und Myokardinfarkt (NSTEMI)
<b>ZVT:</b>	Clopidogrel + ASS
<b>Einschätzung:</b>	Clopidogrel + ASS (ist ASS unstrittig überlegen)
<b>Anspruch des pU:</b>	erheblich
<b>IQWIG-Entscheidung = GBA-Entscheidung:</b>	beträchtlich

# Konflikt 2: ZVT - Diskrepanz Zulassung vs. Stand der medizinischen Kenntnis

GBA-VFO: ZVT grundsätzlich zugelassen + S.d.m.E.



## Szenario III

Beispiel: Linagliptin (Trajenta®), Boehringer Ingelheim

**Indikationsgebiet:** Diabetes (Type 2)

**ZVT:** Sulfonylharnstoff (GBA)

**Problem:** SU mit vergleichbarem Anwendungsgebiet, aber  
Gliptine lt. Therapiehinweisen nach SU

**IQWiG-Entscheidung:** Kein Zusatznutzen vs. Sulfonylharnstoff  
**= GBA-Entscheidung**

## Szenario III

### Beispiel: Retigabin (Trobalt®) GlaxoSmithKline

**Indikationsgebiet:** Epilepsie

**ZVT:** GBA: Lamotrigin bzw. Topiramate, (GBA)  
pU: Lacosamid

**Problem:** aus *formalen* Gründen kann ein ZN nicht zuerkannt werden (Abweichen vom festgelegten Komparator, der S.d.m.E. für die Patienten nicht in Frage kommt)

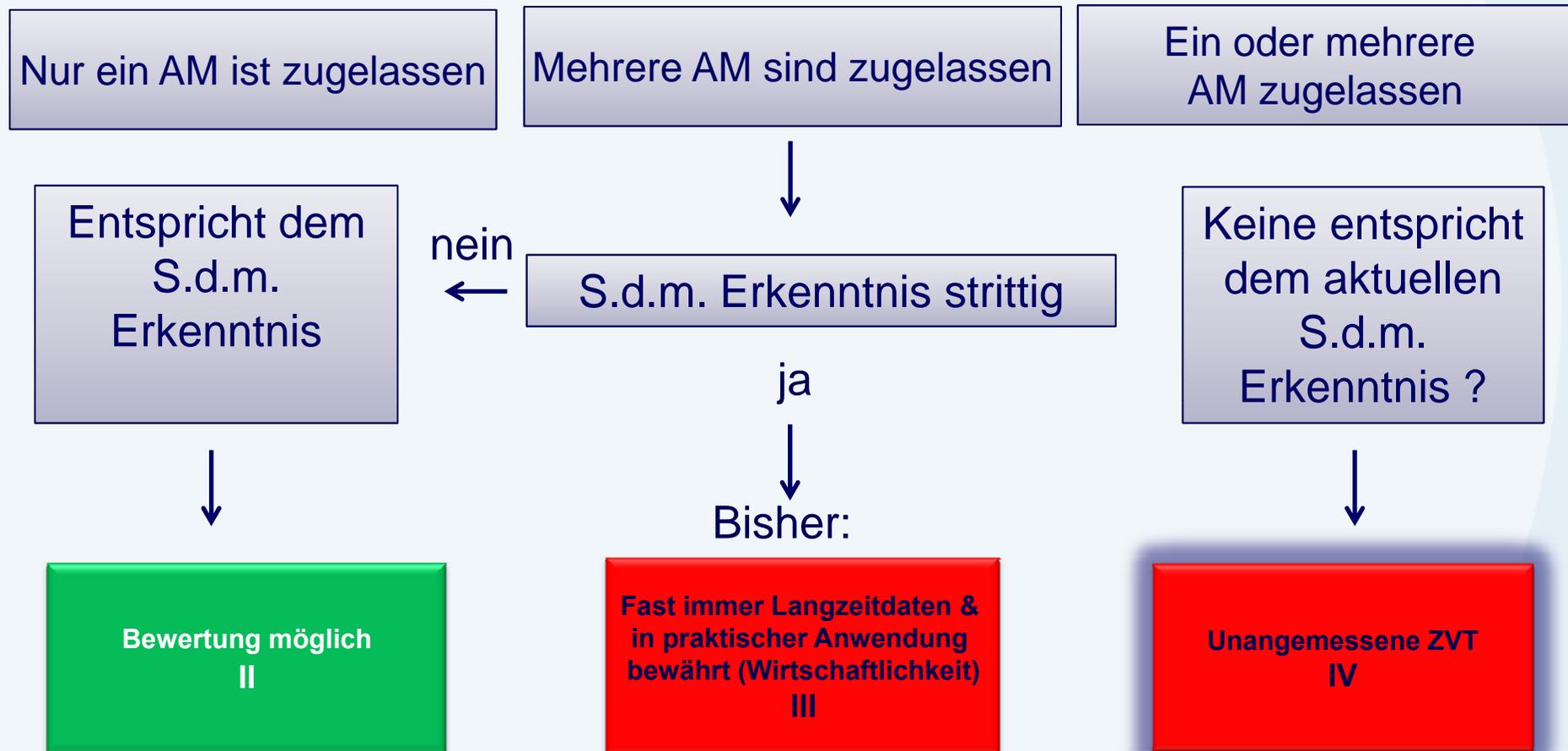
**Anspruch des pU:** nicht quantifizierbar vs. Lacosamid

**IQWiG-Entscheidung:** Kein Zusatznutzen vs. Lamotrigin / Topiramate  
**= GBA-Entscheidung**

→ Die Auswahl der ZVT steuert die frühe Nutzenbewertung enorm. Bei divergierenden Auffassungen erscheint eine neutrale Instanz sinnvoll.

# Konflikt 2: ZVT - Diskrepanz Zulassung vs. Stand der medizinischen Kenntnis

GBA-VFO: ZVT grundsätzlich zugelassen + S.d.m.E.



## Szenario IV

**Mehrere Arzneimittel haben eine Zulassung, entsprechen aber nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse**

Beispiel: Ticagrelor (Brilique®), AstraZeneca

<b>Indikationsgebiet:</b>	Akutes Koronarsyndrom, Subgruppe: Myokardinfarkt (STEMI) bei Patienten nach PCI
<b>ZVT:</b>	<b>Prasugrel + ASS</b>
<b>Problem:</b>	<b>therapeutischer Standard</b> Clopidogrel + ASS hat keine Zulassung
<b>Anspruch des pU:</b>	erheblich
<b>IQWiG-Entscheidung:</b>	kein
<b>GBA-Entscheidung:</b>	kein

# Konflikt 2 (B): Bewertung gegen ZVT möglich – es gibt keine zugelassene Medikation



ZVT: Standard of Care / Basistherapie

Beispiele für  
Ablehnung der  
Nutzenbewertung

**V**

Nicht-medikamentöse  
Therapie: Operations-  
Verfahren, Supportive  
Therapie (Krankengym.)

Beispiele für  
erfolgte  
Nutzenbewertung

**VI**

Medikamentöse  
Basistherapie + Placebo

Keine Nutzenbe-  
wertung  
(off-label!)

**VII**

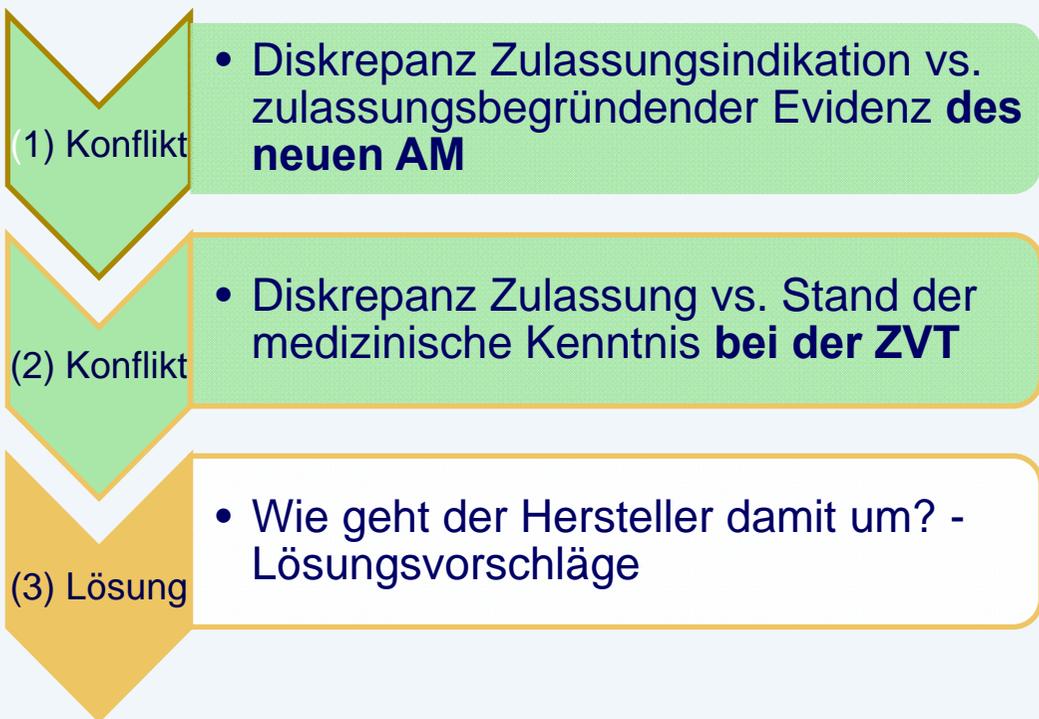
Medikamentöse  
Vergleichstherapie  
(off-label)

## Konflikt 2: ZVT - Diskrepanz Zulassung vs. Stand der medizinischen Kenntnis

Lösungsvorschläge:

- ✓ Wissenschaftliche Argumentation jenseits des Zulassungstextes
- ✓ wissenschaftliche Schiedsstelle
- ✓ Bewertung von Evidenz jenseits der festgelegten ZVT
- ✓ höhere Akzeptanz indirekter Vergleiche





# Schlussfolgerungen



- Primat: Frühe Nutzenbewertung verlangt konstruktiven Umgang mit Unsicherheit!
- (stärkere) Berücksichtigung
  - der wissenschaftlichen Debatte, die zum Zulassungstext geführt hat
  - der Daten der Zulassungsstudien inkl. Extrapolation und Modellierung
  - Stand der medizinischen Erkenntnis
- Bestimmung der Gleichwertigkeit von Vergleichstherapien
  - auf Basis offener, breiterer wissenschaftlicher Debatte
  - Inklusive Zulassungsbehörden, Fachgesellschaften und pharmazeutischen Unternehmer
- Scoping (siehe NICE, EMA) inklusive Design, Machbarkeit etc