



*Im Rahmen der beschleunigten Zulassungsverfahren gibt es nach wie vor verschiedene Mängel – sowohl hinsichtlich der Einhaltung regulatorischer Standards als auch der rechtzeitigen Beantwortung offener Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit von beschleunigt zugelassenen Onkologika.*

© Alexander Raths / Fotolia (Symbolbild mit Fotomodell)

Schwerpunkt „Arzneimittelzulassung und Nutzenbewertung in der Onkologie“

# Beschleunigte Zulassungsverfahren: Status quo, Probleme und Reformbedarf

Wolf-Dieter Ludwig – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die Zulassung von Arzneimitteln unterliegt strengen Regeln, allerdings mit unterschiedlichen Verfahren in den USA und Europa. In diesem Beitrag können Sie Ihr Wissen zu den Rahmenbedingungen der Zulassung und Nutzenbewertung von Onkologika insbesondere in Europa aktualisieren.

Die Zulassungsbehörden in den USA und Europa haben in den letzten 30 Jahren verschiedene Verfahren eingeführt, die eine Beschleunigung der Zulassung neuer Arzneimittel bewirken und somit Patienten mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Erkrankungen einen rechtzeitigen Zugang zu innovativen Arzneimitteln ermöglichen sollen [1, 2, 3].

## Beschleunigte Zulassungen in den USA

Bereits im Jahr 1992 wurde mit dem „Prescription Drug User Act“ (PDUFA) in den USA ein zweistufiges Verfahren für die Begutachtung neuer Arzneimittel durch die Food and Drug Administration (FDA) eingeführt: eine reguläre („Standard Review“) oder prioritäre Begutachtung („Priority Review“). Die

Vorreiterrolle der FDA bei der Etablierung beschleunigter Zulassungsverfahren resultierte vor allem aus dem Druck von Interessengruppen, neue Arzneistoffe zur Behandlung von AIDS rasch den Patienten zur Verfügung zu stellen [3, 4, 5]. Voraussetzung hierfür war neben ausreichender klinischer Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen und beschleunigt zugelassenen Arzneistoffes – in der Regel aus mehr als einer kontrollierten klinischen Prüfung vor der Zulassung – insbesondere die weitere Überprüfung von klinischem Nutzen und Sicherheit außerhalb von randomisierten kontrollierten Studien („real world evidence“) [7, 8].

Diese zunächst in den USA initiierten Programme zur Förderung der Arzneimittelentwicklung und beschleunigten

Zulassung, vor allem in der Onkologie und Infektiologie, wurden mitunter jedoch nicht nur für Arzneistoffe mit einem neuen Wirkprinzip („first-in-class“) beansprucht, sondern häufig auch für weniger innovative Arzneistoffe („me too“) mit noch ungewissem therapeutischen Stellenwert. Angesichts der zum Zeitpunkt der Zulassung meist begrenzten Evidenz sollte deshalb verstärkt darauf geachtet werden, dass nach einer beschleunigten Zulassung prospektive randomisierte kontrollierte Studien oder zumindest Beobachtungsstudien (Stichwort „real world evidence“) zum Nutzen sowie zu den Risiken rechtzeitig begonnen und auch zügig abgeschlossen werden, um die bei Zulassung meist vorhandenen Wissenslücken bei diesen Arzneistoffen, vor allem hinsichtlich ihres therapeutischen Stellenwerts (Wirksamkeit, Sicherheit) zu schließen [4, 5].

Die in den USA von der FDA angebotenen Möglichkeiten für beschleunigte Zulassungen wurden von pharmazeutischen Unternehmern (pU) in den letzten Jahren zunehmend genutzt. So wurden beispielsweise im Jahr 2021 in den USA 50 neue Arzneistoffe von der FDA zugelassen, darunter knapp ein Drittel für Krebserkrankungen und 19 Arzneistoffe nach beschleunigten Verfahren [9]. Diese in den USA im Rahmen von „accelerated approval pathways“ erfolgten Zulassungen sind verbunden mit einer verkürzten Begutachtung – sechs anstelle von 10 Monaten bei normalen Verfahren („Priority-Review Designation“) – sowie intensiver Beratung des pU durch die FDA („Breakthrough-Therapy Designation“) [4, 5]. Darüber hinaus werden in diesen Studien zunehmend Surrogatendpunkte (in der Onkologie z. B. Ansprechrate der Krebserkrankung, progressionsfreies Überleben) akzeptiert als Beleg für den Nutzen der neuen Arzneistoffe anstelle patientenrelevanter Endpunkte (z. B. bessere Verträglichkeit, Überlebenszeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität).

### Beschleunigte Zulassungen in Europa

Die in der Europäischen Union (EU) derzeit existierenden unterschiedlichen Verfahren für beschleunigte Zulassungen neuer Arzneistoffe werden im Folgenden kurz dargestellt.

#### Bedingte Zulassung

Für die Erteilung der Zulassung auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit als bei Standardverfahren wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 ein Verfahren etabliert, das an bestimmte Auflagen geknüpft ist, das CMA (bedingte Zulassung bzw. „conditional marketing authorisation“ = CMA) [10]. Eine CMA wird für Arzneistoffe mit noch unvollständigen klinischen Daten erteilt, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invaliderität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten bestimmt sind bzw. für Orphan-Arzneimittel oder für Arzneistoffe, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen (z. B. Impfstoffe gegen SARS-CoV-2). Bedingungen für die Erteilung einer CMA sind ferner, dass umfangreiche Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit nach der Zulassung eingereicht werden und ein sog. (allerdings nicht eindeutig definierter) ungedeckter medizinischer Bedarf („unmet medical need“) besteht. Eine CMA ist jeweils ein Jahr gültig und wird jährlich überprüft [10]. Der pU ist verpflichtet, die mit der Zulassung erteilten Auflagen (z. B. Vorlage von Ergebnissen aus laufenden oder noch geplanten klinischen Studien und/oder Daten zur Pharmakovigilanz) zu erfüllen, damit die bei beschleunigter Zulassung meist noch

bestehenden Wissenslücken bzw. Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Arzneimittels rasch verringert werden. Sobald umfangreiche Daten zum Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen, kann eine CMA in eine reguläre Zulassung umgewandelt werden.

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Analysen zur bedingten Zulassung werden unterschiedlich interpretiert. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beurteilt die bedingte Zulassung als wichtiges Instrument, um Patienten mit sog. „unmet medical need“ einen schnelleren Zugang – im Durchschnitt nach vier Jahren – zu neuen Arzneistoffen zu ermöglichen. Demgegenüber weisen unabhängige Organisationen bzw. Pharmakologen ausdrücklich auf die Risiken und den unklaren Nutzen für Patienten hin, die aus den bedingten Zulassungen resultieren. Sie fordern zudem, grundsätzlich durch gute Evidenz zu belegen, dass ein rascher Zugang – fast immer mit unvollständigen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit – für Patienten aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten tatsächlich notwendig ist und ihnen auch nützt [11]. Bei einigen der bedingt zugelassenen Arzneimittel sind die von der EMA erteilten Auflagen jedoch auch sieben Jahre nach der Zulassung noch nicht erfüllt. Daraus resultieren einerseits Probleme im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland aufgrund fehlender evidenzbasierter Ergebnisse zum Zusatznutzen, und andererseits eine mitunter erhebliche Unsicherheit für die Ärzteschaft bei der rationalen Verordnung und adäquaten Information der Patienten über den therapeutischen Stellenwert dieser Arzneimittel [11].

#### Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen

Ein weiteres Verfahren der beschleunigten Zulassung, das bereits seit 1995 existiert und durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [12] geregelt wird, ist die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen („exceptional circumstances“, EC) [12, 13]. Sie wird erteilt, wenn es prinzipiell unmöglich ist, die für eine Zulassung gewöhnlich geforderten Studiendaten vorzulegen. Folgende Bedingungen gelten für die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen:

- ▶ Die Anwendungsgebiete, für die der Arzneistoff zugelassen werden soll, sind so selten, dass von dem pU nicht erwartet werden kann, umfangreiche Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung zu stellen.
- ▶ Angesichts des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes können umfangreiche Informationen nicht geliefert werden.
- ▶ Es würde nicht den Prinzipien der medizinischen Ethik entsprechen, derartige Informationen in klinischen Studien zu generieren.

Auch bei diesem Verfahren erfolgt jährlich die erneute Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis nach Markteinführung. Dabei wird überprüft, ob neue Daten vorliegen, die gegen eine Aufrechterhaltung der Zulassung sprechen. Die Marktzulassung wird, ebenso wie beim regulären Verfahren, nach fünf Jahren erneuert. Vorwiegend bei Orphan-Arzneimitteln erfolgte seit 2011 eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen.

#### Beschleunigte Beurteilung

Eine beschleunigte Beurteilung („accelerated assessment“, AA) von Arzneistoffen im zentralen Zulassungsverfahren erfolgt,

wenn diese von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere solchen, die therapeutische Innovationen darstellen [13]. Die beschleunigte Beurteilung wird ebenso wie die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen geregelt durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 14 [14].

### Priority Medicines

Im April 2016 wurde von der EMA ein weiteres Verfahren eingeführt, das eine beschleunigte Zulassung neuer Arzneistoffe ermöglicht [15]. Dieses als PRIME („PRIority MEDicines“) bezeichnete Verfahren ist ebenfalls für Erkrankungen mit ungedecktem medizinischem Bedarf („unmet medical need“) vorgesehen, bei denen Patienten keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung stehen bzw. das neue Arzneimittel einen therapeutischen Vorteil gegenüber den vorhandenen Alternativen bietet [15]. Aus Sicht von Vertretern der EMA werden nur Arzneistoffe, die tatsächlich benötigt werden und ihren therapeutischen Nutzen in ersten klinischen Studien belegen konnten, über PRIME zugelassen – somit handelt es sich um ein Verfahren, das eher die Ausnahme bleiben sollte, als die Regel sein wird. Auch bei PRIME, vergleichbar mit dem Verfahren der CMA, überwiegen Anträge für neue Arzneimittel zur Behandlung von onkologischen bzw. hämatologischen Krankheiten.

Von der EMA wurden im Jahr 2021 46 neue Arzneistoffe zugelassen, u. a. auch mehrere Orphan-Arzneimittel [16]. Ähnlich wie bei der FDA befinden sich darunter zahlreiche neue Arzneistoffe zur Behandlung von onkologischen und hämatologischen Krankheiten einschließlich Gerinnungsstörungen (n = 17). Hierzu gehören auch die ersten beiden zugelassenen CAR („chimeric antigen receptor“)-T-Zell-Therapien (Tisagenlecleucel und Axicabtagen) als „advanced therapy medicinal products“ (AMTP). Sie wurden als Orphan-Arzneimittel über das PRIME Verfahren beschleunigt zugelassen und erhielten gleichzeitig eine CMA. Eine genaue Übersicht der Arzneistoffe, ihrer Anwendungsgebiete sowie der jeweiligen Zulassungsverfahren finden sich in den Jahresberichten der EMA [16, 17].

### Unterschiede in den USA und Europa

In aktuellen Studien wurden beschleunigt zugelassene Onkologika in den USA und Europa verglichen sowie gleichzeitig die Auswirkungen dieser Zulassungsverfahren auf die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit analysiert [18, 19, 20]. Es fanden sich häufig Unterschiede – sowohl hinsichtlich der für die jeweiligen Arzneistoffe verwendeten Verfahren als auch bei deren Beurteilung. So erhielten bspw. verschiedene neue Onkologika eine reguläre Zulassung von der FDA, obwohl die EMA aufgrund beträchtlicher Unsicherheit hinsichtlich des Nutzens und der Risiken weitere Studien, ebenso wie eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen nach Markteintritt verlangte. Darüber hinaus wurden in diesen Studien auch Mängel im Rahmen der beschleunigten Zulassungsverfahren (FDA: AA bzw. EMA: CMA) dargelegt – sowohl hinsichtlich der Einhaltung regulatorischer Standards als auch der rechtzeitigen Beantwortung offener Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit von beschleunigt zugelassenen Onkologika. Kritisiert wurde insbesondere das meist vom pU bestimmte Design der Zulassungsstudien mit dem Ziel positive Ergebnisse für den neuen Arzneistoff zu generieren (z. B. durch Auswahl suboptimaler Kontrollarme) und die zu häufige Verwendung von Surrogatendpunkten, die einen überzeugenden klinischen Nutzen nur selten belegen können [18, 19, 20].

### Ansatzpunkte für Reformen

Ansatzpunkte für sinnvolle Reformen hinsichtlich beschleunigter Zulassungen von Onkologika ergeben sich aus dem Vergleich der von den beiden weltweit größten regulatorischen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) derzeit verwendeten Verfahren.

Die in den Jahren 2010 bis 2019 zugelassenen Onkologika wurden in kürzlich publizierten Untersuchungen verglichen, hinsichtlich der Dauer der Begutachtung der vom pU für die Zulassung eingereichten Unterlagen sowie des Zeitpunktes der Publikation der jeweiligen Studienergebnisse [18, 20]. Die Zulassung neuer Onkologika zur Behandlung unterschiedlicher Krebsarten erfolgte meistens schneller in den USA als in Europa. Erklärt wird dies vor allem dadurch, dass die pU zunächst die Marktzulassung im sehr profitablen Markt der USA anstreben, weil der Zeitraum der Begutachtung der für die Zulassung eingereichten Unterlagen dort deutlich kürzer ist.

In einem Kommentar zu dieser Studie wurde darauf hingewiesen, dass von insgesamt 89 Onkologika, die zwischen 2010 und 2019 in den USA bzw. Europa zugelassen wurden, 95 % (85/89) zunächst für den US-amerikanischen Markt die Zulassung erhielten [21]. Diese schnellere Zulassung in den USA war jedoch verbunden mit einer Abnahme des Anteils an Onkologika, die das Überleben verlängern [21]. Im Gegenteil, aufgrund der längeren Begutachtung neuer Onkologika durch die EMA waren aussagekräftigere Daten zum Gesamtüberleben vorhanden und die Unsicherheit hinsichtlich des klinischen Nutzens konnte reduziert werden.

Lythgoe MP et al. schlussfolgern deshalb [20]:

1. Schnellere Begutachtung bzw. Zulassung verstärkt die Unsicherheit hinsichtlich der vorhandenen Evidenz für einen therapeutischen Nutzen und das Risiko, unbekannte Nebenwirkungen zu erleiden.
2. Die Durchführung weiterer Studien nach Zulassung wird in den USA nicht konsequent genug überwacht und demzufolge befinden sich mehr Onkologika mit zweifelhaftem Nutzen auf dem US-amerikanischen Markt.

Daher sind erste Reaktionen der FDA auf die berechtigte Kritik an den zu häufig von pU in den USA beantragten beschleunigten Zulassungsverfahren bei Onkologika auch zu begrüßen. So wurde von der FDA u. a. bei beschleunigt zugelassenen Arzneistoffen eine Aberkennung von insgesamt 15 onkologischen Indikationen veranlasst bzw. von den Sponsoren widerrufen, da Ergebnisse der von der FDA geforderten weiteren konfirmatorischen klinischen Studien nicht rechtzeitig vorgelegt bzw. in den nachträglich vorgelegten klinischen Studien überzeugende Evidenz für einen Nutzen dieser Arzneistoffe nicht gezeigt werden konnte [5, 22].

#### Literatur

1. Ludwig W-D. Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2019. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2019. p. 31–60
2. Gyawali B et al. Patient-centered cancer drug development: Clinical trials, regulatory approval, and value assessment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:374–87
3. Kesselheim AS et al. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987–2014: cohort study. *BMJ*. 2015;351:h4633
4. Mullard A. Accelerated approvals under the microscope. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(6):409–11

5. Sachs RE et al. Accelerated approval – Taking the FDA's concerns seriously. *N Engl J Med.* 2022;387(3):199-201
6. Gonsalves G, Zuckerman D. Commentary: Will 20th century patient safeguards be reversed in the 21st century? *BMJ.* 2015;350:h1500
7. Zettler ME. The use of real-world evidence to support post-approval study requirements for oncology drugs. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(6):657-66
8. Purpura CA et al. The role of real-world evidence in FDA-approved new drug and biologics license applications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):135-44
9. Mullard A. 2021 FDA approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(2):83-8
10. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> abgerufen 6. August 2022
11. Banzi R et al. Conditional approval of medicines by the EMA. *BMJ.* 2017;357:j2062
12. Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 14. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726> abgerufen 6. August 2022
13. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>; abgerufen 6. August 2022
14. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>; abgerufen 6. August 2022
15. <https://www.eu-patient.eu/Members/Weekly-Mailing/ema-prime> abgerufen 6. August 2022
16. European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-publishes-annual-report-2021> abgerufen 6. August 2022
17. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programme> abgerufen 6. August 2022
18. Salcher-Konrad M et al. Approval of cancer drugs with uncertain therapeutic value: A comparison of regulatory decisions in Europe and the United States. *Milbank Q.* 2020;98(4):1219-56
19. Wayant C et al. The accelerated approval pathway in oncology: Balancing the benefits and potential harms. *J Cancer Policy.* 2022;32:100323.
20. Lythgoe MP et al. Cancer therapy approval timings, review speed, and publication of pivotal registration trials in US and Europe, 2010-2019 *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2216183.
21. Jenei K. The timing of cancer drug approvals in the United States and Europe. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2216191.
22. Bennett CL, Ballreich J. Oncology Drugs With Accelerated Approval: Is It Time for a Reset? <https://ascopost.com/issues/february-10-2022/oncology-drugs-with-accelerated-approval-is-it-time-for-a-reset/> abgerufen 6. August 2022

---

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig**

Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1 | 10623 Berlin  
wolf-dieter.ludwig@akdae.de

---