Fokus: Pädiatrische Zulassungen

Kinderarzneimittel und Besonderheiten von pädiatrischen Studien im AMNOG

Die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Kinderarzneimitteln unterliegen in der EU einer speziellen Förderung und Regulierung bei der Zulassung. Im Rahmen des Marktzuganges durchlaufen nach dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 neue Arzneimittel die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Der Zusatznutzen wird durch den Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bewertet, anschließend werden die Erstattungsbeträge mit dem GKV-Spitzenverband verhandelt. Der Nutzenbewertung unterliegen auch solche Arzneimittel, die ein neues Anwendungsgebiet erhalten. Dazu gehören u. a. Erweiterungen des Anwendungsgebietes für pädiatrische Patient:innen. Auch Arzneimittel mit einer sog. PUMA-Zulassung (Paediatric Use Marketing Authorisation) sind vom AMNOG betroffen. Im Folgenden werden die bisherigen praktischen Erfahrungen mit der AMNOG-Nutzenbewertung für Arzneimittel mit solchen Zulassungen beschrieben. Im Fokus steht hierbei insbesondere die Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien.

>> Von zentraler Bedeutung für die Entwicklung und Zulassung von Kinderarzneimitteln ist die seit dem Jahr 2007 geltende Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. Die Verordnung bezweckt, die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu fördern. Zugleich soll gewährleistet werden, dass die Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und genehmigt werden. Seit dem 26.07.2008 muss dabei für neu zuzulassende Arzneimittel regelhaft auch ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) mit einem Entwicklungsprogramm für eine Anwendung an Kindern vorgelegt werden. Ein PIP muss vom Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) bei der EMA genehmigt werden und ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen, wobei eine Zurückstellung oder Freistellung beantragt werden kann (BfArM 2023). Eine weitere besondere Form der Arzneimittelzulassung ist nach dieser Verordnung die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (PUMA, Paediatric Use Marketing Authorisation). Eine solche, ausschließlich auf die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerung beschränkte, Zulassung kann für patentfreie Arzneimittel erteilt werden, welche bereits für Erwachsene zugelassen sind. Diese Zulassung kann auch die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen umfassen.

Integrale Erwägungsgründe der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 sind zugleich, dass die o. g. Ziele verwirklicht werden sollten, „ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen und ohne die Genehmigung eines Arzneimittels für andere Altersgruppen zu verzögern." Diesbezüglich muss bei der Arbeit des PDCO geprüft werden, „ob die Studien einen potenziell signifikanten therapeutischen Nutzen für die daran teilnehmenden pädiatrischen Patienten bzw. für die pädiatrischen Bevölkerungsgruppen im Allgemeinen haben". Der Grundsatz der Vermeidung unnötiger klinischer oder anderer Prüfungen mit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe ist hier von zentraler Bedeutung und daher auch Gegenstand des Artikel 1 der Verordnung. Zugleich wird festgehalten, dass pädiatrische klinische Prüfungen eine spezifische Expertise und eine spezifische Methodik erfordern können.

Von Relevanz im Kontext dieser Analyse ist insb. auch die Möglichkeit der Nutzung von pädiatrischen Extrapolationen bei der Zulassung. Gemeint ist damit der Prozess der Evidenzgenerierung und -übertragung hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit, wenn davon ausgegangen werden kann, dass der Krankheitsverlauf und die zu erwartende Reaktion auf ein Arzneimittel in der pädiatrischen und der Referenzpopulation (Erwachsene oder ältere Kinder) hinreichend ähnlich sind (EMA 2017, EMA 2018). Ebenso relevant ist hierfür die Nutzung von Modellen und Simulationstechniken für die Ableitung der Erkenntnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung für pädiatrische Arzneimittel

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sind Arzneimittel mit einer PUMA-Zulassung von der AMNOG-Bewertung umfasst. Dies ist im 5. Kapitel § 2 Abs. 1 VerfO unmittelbar geregelt. Demnach gelten „Arzneimittel, für die gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist", als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Auch neue Anwendungsgebiete für pädiatrische Patient:innen, die über einen PIP zugelassen wurden, unterliegen gemäß dem 5. Kapitel § 2 Abs. 2 VerfO der weiten Definition für neue Anwendungsgebiete und damit ebenfalls der AMNOG-Pflicht (G-BA 2023).

Für den Umgang mit Kinderarzneimitteln liegt seit dem Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes (AMVSG) am 13.05.2017 lediglich eine rechtliche Vorgabe nach § 5 Abs. 5a AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) vor. Sie regelt für den G-BA die Vorgabe einer Prüfung eines Evidenztransfers bei PUMA-Arzneimitteln. Demnach „prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann. Er kann in diesen Fällen einen Zusatznutzen anerkennen, sofern die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist." Ferner heißt es, dass der G-BA das Nähere in seiner Verfahrensordnung

regelt. Beim Blick in die VerfO des G-BA finden sich jedoch keine Regelungen, die eine Vorgehensweise zur Übertragung der Evidenz abbilden würden.

Bei der gesetzlichen Begründung zum AMVSG wird hervorgehoben, dass aufgrund der besonderen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien mit Kindern es insbesondere bei PUMA-Arzneimitteln vorkommen kann, dass nicht für alle zugelassenen Patientengruppen ausreichende Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens vorliegt. Mit der Vorgabe zur Prüfung eines Evidenztransfers wird hier daher den „Besonderheiten von Arzneimitteln mit Genehmigung für die pädiatrische Verwendung Rechnung getragen", so die Begründung. Zugleich wird anerkannt, dass für „Studien an Kindern besondere Anforderungen gelten und grundsätzlich die Anzahl der Studienteilnehmer gering zu halten ist" (BMG 2016). Der limitierende Wortlaut der Vorgaben und der Begründung lässt darauf schließen, dass damit offenkundig der besondere Sachverhalt aus der Nutzenbewertung zum PUMA-Arzneimittel Propranolol (Hemangiol®) aus dem Jahr 2015 adressiert werden sollte. Darin hat der G-BA eine Extrapolation der Ergebnisse zwischen verschiedenen Patientengruppen eines Beschlusses mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung vorgenommen. Ebenso folgte der G-BA darin der Einschätzung der Zulassungsbehörde zur Extrapolation auch unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien hinsichtlich der Vermeidung unnötiger Studien sowie der ggf. erforderlichen spezifischen Expertise und Methodik (G-BA 2015).

Zwar gibt die AM-NutzenV lediglich für PUMA-Arzneimittel vor, eine Übertragung der Evidenz zu prüfen, dennoch behält es sich der G-BA bis heute in seiner Praxis vor, die Möglichkeit eines Evidenztransfers auch für pädiatrische Erweiterungen des Anwendungsgebietes zu prüfen. Dies wurde u. a. aus der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vandetanib am 6.7.2017 (und damit wenige Tage nach dem Inkrafttreten des AMVSG) deutlich (G-BA 2017). Das Verfahren mit einer Indikationserweiterung für Kinder im Alter von 5 Jahren und älter in der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms skizzierte das mögliche Muster für das Vorgehen eines Evidenztransfers.

Für die Zielpopulation der Erwachsenen sah der G-BA zuvor einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen. Als Mindestvoraussetzung für einen darauf basierenden Evidenztransfer wurden die Feststellungen der EMA hinsichtlich der identischen Ursache der Erkrankung, der Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes sowie vergleichbarer pharmakokinetischer Parameter sowie einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit auf Basis der Studiendaten aus der randomisiert-kontrollierten Erwachsenstudie und der einarmigen Kinderstudie herangezogen (G-BA 2017). Ein weiteres maßgebliches Kriterium war demnach die identisch vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder sowie Erwachsene. Zugleich würdigte der G-BA bei seiner Anerkennung der Evidenz auf Grundlage einer niedrigeren (als RCT) Evidenzstufe auch die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen Studien u. a. hinsichtlich der sehr geringen Patientenzahl. Unter Abwägung weiterer Faktoren wie die fehlende Verfügbarkeit von Therapiealternativen, der Schweregrad und die Seltenheit der Erkrankung sah der G-BA im Rahmen eines Evidenztransfers einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die AMNOG-Bilanz für Kinderarzneimittel

Unter den oben skizzierten rechtlichen und methodischen Voraussetzungen für die Nutzenbewertung von Kinderarzneimitteln stellt sich inzwischen die Frage, wie solche Arzneimittel in der Bilanz des AMNOG abschneiden bzw. wie die verankerte Möglichkeit des Evidenztransfers genutzt wird. Hierfür wurden in der AMNOG-Verfahrensdatenbank des vfa alle abgeschlossenen Verfahren erfasst. Zum Stand vom 24.11.2023 waren in der Datenbank 82 abgeschlossene Verfahren zu pädiatrischen Indikationserweiterungen (PIP) und 6 Verfahren zu PUMA-Zulassungen enthalten, die sich insg. auf 54 Arzneimittel bezogen. Zu den häufigsten Therapiegebieten gehörten die Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen (32 Verfahren), Infektionskrankheiten (27), Erkrankungen des Nervensystems (10) sowie onkologische Erkrankungen und Neubildungen (6). Die GKV-Zielpopulation für die PUMA-Verfahren lag nach Angaben des G-BA zwischen 980 und einem geschätzten Höchstwert von 86000 Patient:innen.

Bei den PIP-Indikationserweiterungen lag die Spannweite zwischen 1 und 20200 Patient:innen bei einem Median von 125. Ein hoher Anteil dieser Verfahren betraf also nur eine kleine Zielpopulation.

Für die Interpretation dieser sowie nachfolgender Zahlen ist anzumerken, dass unter den 88 Verfahren sich allein 25 Verfahren auf die Behandlung der zystischen Fibrose in neuen PIP-Anwendungsgebieten mit dem Wirk-

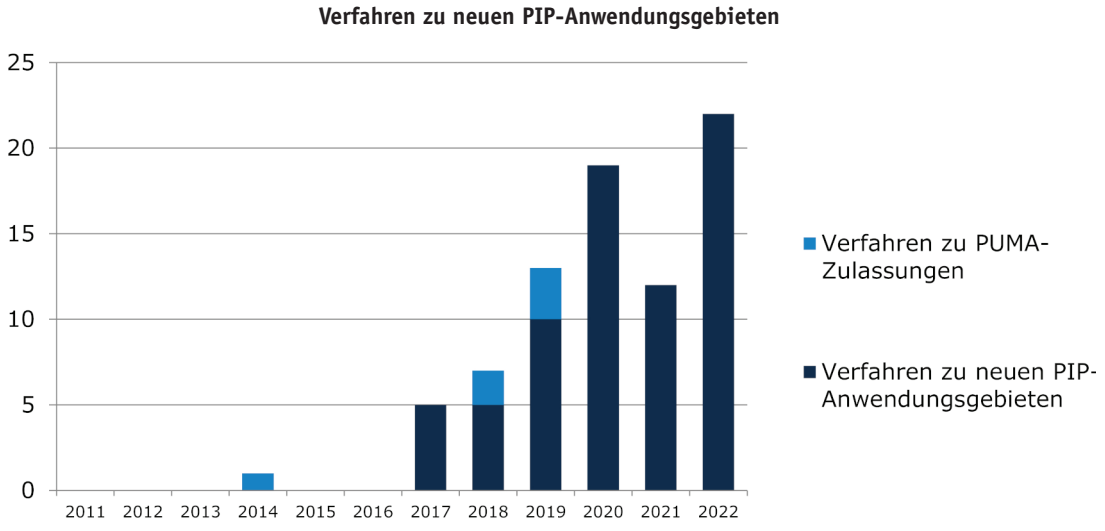


Abb. 1: Verfahren zu neuen PIP-Anwendungsgebieten im Zeitverlauf (nach Beginn des AMNOG-Verfahrens).

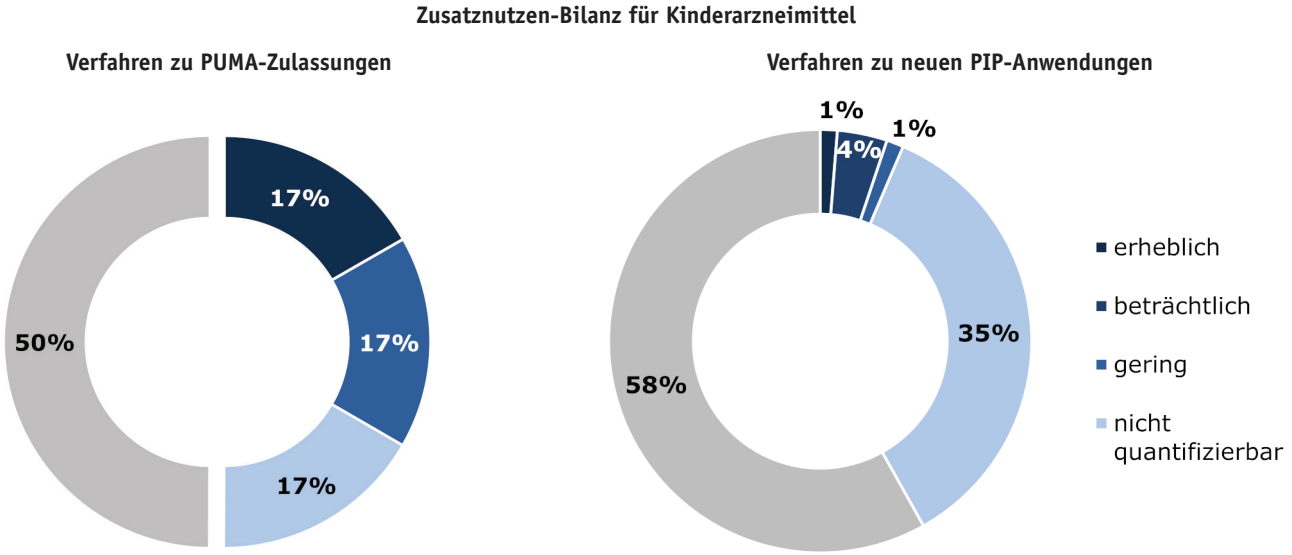


Abb. 2: Zusatznutzen-Bilanz für Kinderarzneimittel.

stoff Ivacaftor oder Ivacaftor enthaltenden Kombinationen bezogen. In 30 der 88 Verfahren handelte es sich um Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs). In einem Rückblick der letzten Jahre war vor allem bei AMNOG-Verfahren zu neuen pädiatrischen Anwendungsgebieten eine deutliche Zunahme zu verzeichnen (Abb. 1).

Die Zusatznutzen-Bilanz ist in der Abbildung 2 dargestellt. Vor allem der Anteil der PIP-Verfahren mit einem nicht belegten Zusatznutzen von rund 58% fällt dabei ins Auge, da dieser über dem Anteil für alle anderen AMNOG-Verfahren liegt (rund 47%). Auffällig ist zudem der geringe Anteil eines quantifizierbaren Ausmaßes (gering, beträchtlich oder erheblich) in Fällen eines belegten Zusatznutzens von nur ca. 6%. Unter Berücksichtigung der Verfahren ohne Orphan-Drug-Status liegt der Anteil der PIP-Verfahren mit einem nicht belegten Zusatznutzen bei 74% und der Anteil eines quantifizierbaren Zusatznutzens bei nur 4%. Für die PUMA-Zulassungen ist die Aussagekraft der Zusatznutzenausmaße angesichts der geringen Fallzahl (N = 6) weniger aussagekräftig.

In 6 Verfahren zu 5 PUMA-Zulassungen (Propranolol, Glycopyrroniumbromid, Hydrocortison, Melatonin, 2-mal Vigabatrin) lag bei 3 Verfahren ein Dossier mit einer RCT vor. Ein Evidenztransfer wurde in 2 Verfahren (Propranolol, Hydrocortison) überprüft und bei einem (Propranolol) vom G-BA berücksichtigt.

In rund 45% der PIP-Indikationserweiterungen (36 von 82 Verfahren) lag für die Nutzenbewertung eine zulassungsbegründende RCT vor. In 37 Verfahren wurde die Möglichkeit eines Evidenztransfers in der Beschlussbegründung diskutiert und in 18 davon vom G-BA akzeptiert. Diese Befunde bedürfen jedoch für eine sinnvolle Interpretation in der folgenden Diskussion einer gesonderten Betrachtung.

Diskussion der AMNOG-Bewertungspraxis

Bedingungen eines Evidenztransfers

Nach dem positiven Anwendungsfall im Verfahren Vandetanib zeigte sich im weiteren Verlauf, dass die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung für PUMA-Arzneimittel eine hohe Hürde darstellen. Dies war z. B. dem nachfolgenden Verfahren zu Hydrocortison (Alkindi®) zu entnehmen, bei dem kein Evidenztransfer vorgenommen wurde, da keine kontrollierten Studien (auch zu Erwachsenen) gegenüber individuellen Rezepturen mit Hydrocortison vorlagen. Dies, obwohl der G-BA in seinen Abwägungen zugleich würdigt, dass eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern dem durch das PDCO gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept folgen muss, welches sicherstellen soll, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden und eine direkt vergleichende Studie entsprechend nicht Bestandteil der Zulassung war (G-BA 2018a). Zugleich wurde der Mehrwert einer sicheren Dosierung für die Säuglinge und Kinder nicht als Zusatznutzen anerkannt.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragbarkeit solcher Daten stellen in der Beschlusspraxis des G-BA eher eine hinreichende als eine notwendige Bedingung für die Akzeptanz eines Evidenztransfers dar. Für PIP-Indikationserweiterungen können sie ausschlaggebend sein (so z. B. bei zystischer Fibrose), sind es jedoch nicht in allen Fällen (G-BA 2022, G-BA 2023). So kann zwar vom G-BA zur Kenntnis genommen werden, dass die Zulassung auf der Basis einer Extrapolation von pharmakokinetischen und -dynamischen Daten erfolgt, eine Anerkennung des Zusatznutzens ist damit allein nicht möglich (G-BA 2021c). Eine notwendige Bedingung für einen Evidenztransfer mit einer Anerkennung des Zusatznutzens besteht jedoch in einem zuvor belegten Zusatznutzen in der Erwachsenenpopulation. Ein weiteres notwendiges Kriterium für einen Evidenztransfer ist zudem die Anforderung einer identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene sowie für nachfolgende pädiatrische Zulassungserweiterungen (G-BA 2021b). Die Abweichungen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie können dabei nicht nur aus Unterschieden in den Behandlungsstandards und der Verfügbarkeit von zugelassenen Therapien resultieren, sondern auch aus rapiden Veränderungen in der Versorgungspraxis im zeitlichen Abstand der Nutzenbewertungen (G-BA 2018b). Dies ist besonders brisant, da die AMNOG-Verfahren zu pädiatrischen Erweiterungen eines Anwendungsgebiets im Median erst rund 5 Jahre nach dem erstma-

ligen Inverkehrbringen eines Arzneimittels anlaufen. Hinzu kommen weitere Hürden hinsichtlich der Darlegung zur Vergleichbarkeit der Erkrankungsverläufe oder übliche Anforderungen an die Eignung methodischer Auswertungen oder Vollständigkeit aller patientenrelevanter Endpunkte.

Limitationen der Ergebnisse zum Evidenztransfer

In den zurückliegenden Verfahren zeigt sich, dass ein Evidenztransfer in 18 Verfahren, aber nur in 3 Therapiegebieten (zystische Fibrose, chronische Hepatitis C und atopische Dermatitis) vom G-BA akzeptiert wurde. Zu beachten ist jedoch, dass es sich dabei allein um 11 Verfahren zum Wirkstoff Ivacaftor oder Ivacaftor enthaltenden Kombinationen handelt, bei denen in einer vergleichbaren Konstellation für kleinere Erweiterungen der zugelassenen Altersstufen und Genotypen eine Übertragung der Evidenz (teils beim Vorliegen einer RCT) vorgenommen wurde. In 4 weiteren Fällen handelt es sich um die Therapie der chronischen Hepatitis C, die im AMNOG auch bei Erwachsenen aufgrund dramatischer Effekte und der Berücksichtigung einarmiger Studien eine Ausnahme darstellt. Bei 2 weiteren Verfahren zum Wirkstoff Dupilumab zur Behandlung atopischer Dermatitis lagen für die Bewertung in der jeweiligen pädiatrischen Altersgruppe zulassungsbegründende RCTs vor (G-BA 2021e, G-BA 2023). Diese RCTs hätten grundsätzlich auch ohne Evidenztransfer zum Zusatznutzen führen können, wurden vom G-BA jedoch insb. aufgrund der unterschrittenen Standardanforderung an die Studiendauer bei chronischen Erkrankungen im AMNOG von mind. 24 Wochen nur ergänzend herangezogen. In einem der Verfahren wurde der Evidenztransfer zudem nur auf eine Patientengruppe beschränkt, bei der das Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt (G-BA 2023). Außerhalb dieser Fälle wurde damit nur in einem (oben bereits dargestellten) Verfahren zu Vandetanib im Jahr 2017 ein Evidenztransfer auf der Grundlage einer nicht randomisierten Evidenz für die Kinder vorgenommen (G-BA 2017).

Eine Limitation der Analyse ist, dass keine Verfahren systematisch erfasst wurden, bei denen aufgrund der jeweiligen Erkrankung nur Kinder und Jugendliche (z. B. juvenile Psoriasis-Arthritis) oder neben Erwachsenen zum Teil auch eine pädiatrische Teilpopulation unter 18 Jahren (z. B. Hodgkin-Lymphom, Melanom) von der Zulassung umfasst waren. Die letzteren kommen zwar häufiger vor, stellen jedoch keine pädiatrische Indikationserweiterung im engeren Sinn dar. Zugleich erschweren solche Verfahren eine Analyse zum Umgang mit pädiatrischen Patienten erheblich, da sie (z. B. bei Zulassungen ab 12 Jahren) nur selten als eigenständige Fragestellung vom G-BA im Beschluss ausgewiesen werden. In einigen Fällen kann jedoch auch für solche Verfahren ein Evidenztransfer von Bedeutung sein (G-BA 2021a). Eine weitere Limitation kann sich aus den antizipierten G-BA-Anforderungen an die Evidenz und den Evidenztransfer ergeben, da in einigen Fällen die pharmazeutischen Unternehmen einen Zusatznutzennachweis für pädiatrische Anwendungsgebiete mit dem Verweis auf die formalen Ansprüche gar nicht erst anstreben.

Weitere Anforderungen an den Zusatznutzen

Die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien für die Anerkennung der Evidenz unterhalb eines RCT werden in den tragenden Gründen des G-BA nur in wenigen Ausnahmefällen erwähnt und berücksichtigt (G-BA 2015, G-BA 2017, G-BA 2022). Dennoch gilt im AMNOG auch für pädiatrische Zulassungen die grundsätzliche Anforderung zur Vorlage von Studien höchster Evidenzstufe (RCT). Für die Ableitung eines Belegs des Zusatznutzens als höchstmögliche Ausprägung der Aussagesicherheit bedarf es in der Regel sogar (wie bei Erwachsenen) zweier RCTs. Diese Anforderung sollte vor allem für die pädiatrischen Populationen hinterfragt werden.

Neben dem hohen Anteil eines nicht belegten Zusatznutzens war in der Analyse auch der sehr geringe Anteil eines quantifizierbaren Zusatznutzens für neue pädiatrische Anwendungsgebiete auffällig. Beim quantifizierbaren Zusatznutzen lagen in allen 6 Verfahren (erwartbar) zulassungsbegründende RCTs vor. Für alle anderen PIP-Indikationserweiterungen mit einem Zusatznutzen wurde dieser vom G-BA als nicht quantifizierbar eingestuft. Die Begründung für das nicht quantifizierbare Ausmaß lag beim Evidenztransfer (mit und ohne supportive RCTs), bei den bestehenden Unsicherheiten eines RCTs (so z. B. durch geringe Patientenzahlen) oder beim Orphan-Drug-Status eines Arzneimittels mit nicht randomisierten Zulassungsdaten (G-BA 2019, G-BA 2021d). Zu bedenken in diesem Zusammenhang sind auch die im GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) seit Ende 2022 verankerten „Leitplanken" mit ihren Auswirkungen auf die Verhandlungen des Erstattungsbetrages. Der Anteil der Verfahren mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen lag bei lediglich 5%. Hierbei stellt sich also die Frage, ob nicht nur die Anforderungen an den Zusatznutzen selbst, sondern auch an die Quantifizierbarkeit den Besonderheiten von Studien in den pädiatrischen Settings gerecht werden.

Eine weitere Anforderung an den Zusatznutzennachweis ist bekanntlich das Vorliegen von Therapievorteilen bei sog. patientenrelevanten Endpunkten. Diesbezüglich ist es nicht erkennbar, dass die Besonderheiten bei der Durchführung pädiatrischer Studien in den AMNOG-Verfahren systematisch berücksichtigt werden. Als Ausnahme von der Regel ist lediglich auf die Berücksichtigung der Endpunkte „Lung Clearance Index" und „Body Mass Index" bei zystischer Fibrose zu verweisen (G-BA 2022).

Verfügbarkeit der Kinderarzneimittel

Hinsichtlich der Verfügbarkeit ist festzustellen, dass von den untersuchten PUMA-Arzneimitteln Vigabatrin (Kigabeq®) zum Zeitpunkt der Analyse außer Vertrieb war. Die von der vorliegenden Analyse umfassten Arzneimittel mit einer PIP-Indikationserweiterung waren in Deutschland verfügbar. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass die AMNOG-Verfahren zu pädiatrischen Erweiterungen eines Anwendungsgebiets mit mehrjährigem Abstand zum erstmaligen Inverkehrbringen der neuen Arzneimittel anlaufen. Die betroffenen Produkte waren damit grundsätzlich zu diesem Zeitpunkt in Deutschland mit einem Erstattungsbetrag verfügbar. Zugleich waren die absolute Größe der neuen pädiatrischen Zielpopulationen und ihr Anteil an der gesamten verhandlungsrelevanten GKV-Zielpopulation eines Arzneimittels in vielen Fällen klein. Dank dieser Ausgangslage führte ein vorwiegend nicht belegter Zusatznutzen für die Kinderindikationen im anschließenden Verhandlungsrahmen bislang nicht zu weiteren Marktrücknahmen. Zu hinterfragen ist jedoch, ob dies ein Maßstab für die Beurteilung der Rahmenbedingungen sein sollte. Eher

deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die pädiatrischen Indikationserweiterungen trotz des starren Rahmens der AMNOG-Nutzenbewertung in der Versorgung verfügbar bleiben. Die eigentliche verankerte Förderung der Entwicklung und Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln wird darin eher konterkariert.

Ausblick

Festzuhalten ist, dass die Problematik der Nutzenbewertung von pädiatrischen Indikationserweiterungen inzwischen zu einem kaum beachteten Normalfall geworden ist. Dabei ist die Relevanz von Kinderarzneimitteln in der jüngsten Vergangenheit in der deutschen Arzneimittelpolitik grundsätzlich stärker in den Fokus gerückt. Nach den akuten Versorgungsproblemen durch Lieferengpässe, wurden mit dem Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) u. a. Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung mit generischen Kinderarzneimitteln getroffen. Bei patentgeschützten Kinderarzneimitteln spielen jedoch die Entwicklung und Verfügbarkeit sowie die Herausforderungen in der Bewertung in den Diskussionen rund um das AMNOG bislang keine prominente Rolle.

Zweckmäßigkeit der Bewertungen

In seiner primären Funktion sollte das AMNOG als Instrument der Preisregulierung einen Beitrag zur Reduktion der Arzneimittelausgaben leisten. Pro Jahr entstehen für die gesetzlichen Krankenkassen damit inzwischen Einsparungen in Höhe von mehreren Milliarden Euro. Zumindest bei pädiatrischen Indikationserweiterungen mit einer sehr kleinen Zielpopulationen stellt sich jedoch die Frage, ob die Durchführung eines umfangreichen AMNOG-Verfahrens für die Versichertengemeinschaft nicht mehr Kosten verursacht als die damit potenziell erzielbaren Einsparungen. Die Zweckmäßigkeit vieler solcher Nutzenbewertungen für die Zielsetzung der Einsparungen in der GKV erscheint aus gesundheitsökonomischer Sicht diskutabel.

Anforderungen an den Evidenztransfer

Das Instrument des Evidenztransfers wurde vom G-BA in den letzten Jahren nur in wenigen speziellen Fällen in nur drei Therapiegebieten angewandt. Dabei zielte die

Literatur

BMG, Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG), URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/gesetz-zur-staerkung-der-arzneimittelversorgung-in-der-gkv-gkv-arzneimittelversorgungsstaerkungsgesetz-amvsg.html, Stand 13.11.2023

BfArM, URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Arzneimittel-fuer-Kinder/_node.html, Stand 13.11.2023

EMA 2017. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. Committee for Human Medicinal Products. EMA/CPMP/ICH/2711/1999.

EMA 2018. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. EMA/189724/2018

G-BA 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Propranolol, vom 19.2.2015.

G-BA 2017. Tragende Gründe 1 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter), vom 6.7.2017.

G-BA 2018a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Hydrocortison, vom 1.11.2018

G-BA 2018b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren), vom 2.8.2018

G-BA 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose), vom 20.6.2019

G-BA 2021a Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, vorbehandelte Patienten, ≥ 3 Jahre), vom 16.9.2021

G-BA 2021b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre), vom 15.7.2021

G-BA 2021c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, fokale Anfälle, 4 bis < 12 Jahre), vom 3.6.2021

G-BA 2021d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: erworbene thrombotische-thrombozytopenische Purpura, 12 bis < 18 Jahre), vom 7.1.2021

G-BA 2021e. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre), vom 1.7.2021

G-BA 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)), vom 4.8.2022

G-BA 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 Monate bis 5 Jahre), vom 21.9.2023

vfa 2023. Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Besondere Therapiesituationen brauchen besondere Bewertung. https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/amnog/amnog-2025-aktuelle-handlungsfelder, Stand 20.11.2023

Intention des Gesetzgebers bei der Vorgabe zum Evidenztransfer nach § 5 Abs. 5a AM-NutzenV auf eine bessere Berücksichtigung der Besonderheiten von Kinderarzneimitteln ab. Die Regelung umfasst jedoch primär den Sonderfall der Evidenzübertragung zwischen Patientengruppen oder Teilindikationen. Für die Übertragung der Evidenz aus einer Erwachsenenpopulation auf eine PIP-Indikationserweiterung gilt eher die Spruchpraxis des G-BA. Die Voraussetzung eines zuvor belegten Zusatznutzens für die ältere Zielgruppe der älteren Population erscheint hierfür auf den ersten Blick nachvollziehbar. Dennoch können für die Zielpopulation der Kinder die Versorgungsrelevanz, der Zusatznutzen und auch die dem zugrunde liegenden Endpunkte einen eigenständigen Stellenwert haben. Zu hinterfragen ist auch die Voraussetzung einer identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sowohl bekannte Unterschiede in der Verfügbarkeit zugelassener Therapieoptionen bei Kindern als auch der mehrjährige Abstand solcher Verfahren zum erstmaligen Inverkehrbringen führen hier absehbar zu häufigeren Abweichungen. Insgesamt sollten die eher starren Anforderungen an die Möglichkeit eines Evidenztransfers einer Überprüfung unterzogen werden.

Berücksichtigung der Besonderheiten von Therapiesituationen

Von zentraler Bedeutung für die Förderung der Entwicklung und Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln ist die Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitationen bei der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien im Rahmen der Zulassung. Diese Besonderheiten wurden zwischenzeitlich auch in der AMNOG-Nutzenbewertung bei der Anwendung eines Evidenztransfers gewürdigt. In der jüngeren Bewertungspraxis finden sich solche Verweise in den tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA eher selten. Zwar variieren die zentralen Zielsetzungen der Zulassung und einer HTA-orientierten Zusatznutzenbewertung, dennoch gilt es zu hinterfragen, ob im Rahmen des AMNOG die Besonderheiten bei der Durchführung pädiatrischer Studien systematisch als Bewertungskriterium gewürdigt werden sollten. Dies gilt auch im Kontext der anderen allgemeinen Vorgaben in der AM-NutzenV. Demnach gibt es Fälle, in denen es „unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern". In diesen besonderen Therapiesituationen sind „Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen". Diese Vorgabe entfaltet in der Praxis keine Konsequenzen, da die Möglichkeit sowie die Angemessenheit von klinischen Studien höchster Evidenzstufe nicht systematisch geprüft werden und die nicht randomisierten Studien regelhaft als nicht verwertbar gelten (vfa 2023). Dies gilt im AMNOG nicht nur für Kinderarzneimittel, sondern auch für Erwachsene. Gerade bei pädiatrischen Zulassungen stellt sich aber die Frage, ob die vorliegende Evidenz nicht regelhaft den Besonderheiten bei der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien (auch hinsichtlich der Vermeidung unnötiger Studien) bereits Rechnung trägt bzw. damit die höchstmögliche Evidenzstufe bereits vorliegt. In solchen besonderen Fällen sollten die Anforderungen an das Studiendesign und an die Aussagesicherheit ebenso einer kritischen Diskussion unterzogen werden. <<

von:
Dr. PH Andrej Rasch (1)

1: Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Zitationshinweis

Rasch, A.: „Kinderarzneimittel und Besonderheiten von pädiatrischen Studien im AMNOG", in „Monitor Versorgungsforschung" (01/24), S. 38–43. http://doi.org/10.24945/MVF.01.24.1866-0533.2577

Univ-Prof. Dr. rer. pol. Dr. sc. nat. (ETH) Klaus H. Nagels († 06.01.2024)



Wir trauern um den Verlust unseres sehr geschätzten Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels, der am vergangenen Samstag von uns gegangen ist. Mit seinem Versterben hinterlässt Prof. Nagels eine Lücke, die nur schwer zu füllen sein wird. Wir werden ihn vermissen. Das schreibt das Team des Lehrstuhls für Medizinmanagement und Versorgungsforschung, den der viel zu früh verstorbene Klaus Nagels leitete. Nagels lehrte seit 2010 als Professor für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften an der Universität Bayreuth in privatrechtlicher Anstellung und vertrat dort bis 2015 seinen Fast-Namensvetter Prof. Dr. Eckhard Nagel, der in diesem Zeitraum das Amt des Ärztlichen Direktors und Vorstandsvorsitzenden des Universitätsklinikums Essen wahrgenommen hatte. Nagels war aber auch schon davor mit dem zwischenzeitlich verstorbenen Gesundheitsökonomen Prof. Peter Oberender im Gespräch über mögliche Forschungskooperationen und dadurch mit Bayreuth seit Ende 2007 verbunden. „Einen großen Teil seiner Motivation schöpfte Nagels aus eigener Erfahrung in der Krankenversorgung", wie „Monitor Versorgungsforschung" erfahren durfte, die 2018 im Rahmen der Serie „Versorgungsforschung made in …" seinen Lehrstuhl vorstellte (MVF 06/18). Bereits Anfang der Achtzigerjahre arbeitete Nagels, so erzählte er, einige Zeit in der Röntgenabteilung der Kinderonkologie der Uniklinik Bonn. Nagels: „Dorthin kamen damals oft Kinder, die Sarkome oder Leukämien hatten, doch konnte bei vielen die jeweilige Erkrankung zu dieser Zeit nicht gestoppt werden. Durch die vielen Besuche der Kinder in der Abteilung für bildgebende Verfahren habe ich das Fortschreiten der Erkrankungen und das Herannahen des Todes miterlebt." Und weiter sagte er gegenüber „Monitor Versorgungsforschung": „Das bleibt im Gedächtnis und treibt mich heute noch an."

Nun hat ihn ein ähnliches Schicksal ereilt. Wir trauern um ihn als Freund und als langjährigen Beirat von „Monitor Versorgungsforschung", der eine Lücke hinterlassen wird. Wir werden ihn seinerseits fest im Gedächtnis behalten.