



An heterogenen Patientengruppen sollten Arzneimittel den Nachweis ihrer Wirksamkeit erbringen.

Foto: iStockphoto.com

Thema **AMNOG**

Pflicht zur späten Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung hat das Wissen über neue Arzneimittel deutlich erhöht. Doch nun gelangen immer mehr Medikamente in einem beschleunigten Verfahren auf den Markt. Das so entstehende Wissensdefizit muss durch eine späte Nutzenbewertung ausgeglichen werden.

Gerd Glaeske, Wolf-Dieter Ludwig, Lothar Weißbach

Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) wurde im Jahr 2011 ein Verfahren eingeführt, mit dem im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung neu auf den Markt gekommene Arzneimittel ihren Zusatznutzen im Vergleich zur bisher bestehenden Standardtherapie nachweisen müssen (*siehe Kasten*). Das AMNOG hat in Deutschland zu einer deutlich besseren Transparenz hinsichtlich der Ergebnisse von klinischen Studien geführt, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden. Von diesem Informationsgewinn profitieren nicht nur die an der frühen Nutzenbewertung beteiligten Institutionen, sondern auch die Gesundheitsberufe (1). Das ist eine sehr positive Entwicklung. Die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) machen zudem eine gesamtgesellschaftliche

Diskussion über angemessene Preise für neue Arzneimittel möglich.

Mehr als sechs Jahre nach dem Inkrafttreten des AMNOG ist es nun dennoch an der Zeit, den Stellenwert der frühen Nutzenbewertung, insbesondere für die medikamentöse Versorgung in der Onkologie, kritisch zu hinterfragen. Denn der G-BA, ebenso wie die verordnenden Ärzte, stehen heute vor einem relevanten medizinischen, aber auch ethischen Problem: Häufig fehlen wichtige Informationen, die für eine Bewertung des Zusatznutzens dieser Medikamente dringend gebraucht werden. Dies hat mehrere Gründe, auf die im Folgenden kurz eingegangen wird.

Verzerrung der Ergebnisse

Für eine Bewertung des Zusatznutzens von Onkologika liegen häufig nur die Ergebnisse einer einzigen zulassungsrelevanten Studie vor

(2). Auf dieser Basis lässt sich der Nutzen eines onkologischen Arzneimittels, wie er im 5. Kapitel der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA beschrieben ist, aber häufig nicht ausreichend bestimmen. Dort heißt es in § 3: „Der Nutzen eines Arzneimittels ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3).

Die Ergebnisse von Zulassungsstudien in der Onkologie sind nur sehr eingeschränkt geeignet, einen patientenorientierten Zusatznutzen zu belegen, da sie vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vor allem dazu genutzt werden, um die im Arzneimittelgesetz geforderten

Universität Bremen,
SOCIUM
Forschungszentrum
Ungleichheit und
Sozialpolitik: Prof. Dr.
rer. nat. Glaeske
Arzneimittelkommission
der deutschen Ärz-
teschaft: Prof. Dr. med.
Ludwig, Vorsitzender
Männergesundheits-
zentrum an der
Meoclinic, Berlin: Prof.
Dr. med. Weißbach

Kriterien des Nachweises der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität zu erfüllen (4, 5). Folgende Gründe schmälern vor allem den Wert dieser Ergebnisse (6, 7, 5):

- Das Design der Studien (beispielsweise die Arzneimittel im Vergleichsarm) entspricht nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung.
- Wegen der strengen Einschlusskriterien haben einige Patienten keinen Zugang zu diesen Studien (beispielsweise ältere Patienten, Patienten mit Komorbiditäten, mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion und/oder in schlechtem Allgemeinzustand).
- Die Studien untersuchen nicht patientenrelevante Endpunkte wie Ansprechraten oder das progressionsfreie Überleben anstelle des Gesamtüberlebens als primären Endpunkt (8, 5).
- Die Studiendauer ist oft auf nur wenige Wochen bis Monate begrenzt, und die Studien haben nur eine kurze Nachbeobachtungszeit; mitunter fehlen auch Angaben zur medianen Beobachtungsdauer.
- Zwischenanalysen mit Crossover in die experimentelle Gruppe werden sehr früh durchgeführt, sodass die neue Therapieoption nur kurze Zeit in der Kontrollgruppe angewendet wurde. Dadurch kann eine gleichwertige Ergebnisabschätzung in den beiden Gruppen verzerrt werden, was zur Überschätzung des The-

rapieeffekts in der experimentellen Gruppe führen kann.

Zulassungen, die auf diesen Ergebnissen basieren, erlauben in der Regel keine ausreichend sicheren Aussagen zum Nutzen der Arzneimittel, zum Spektrum beziehungsweise zur Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse oder zu den patient-reported outcomes (PROs), die im Rahmen der Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden.

Nicht zuletzt sind zudem die methodischen Mängel randomisierter kontrollierter Studien mit zahlreichen Möglichkeiten zur Verzerrung der Ergebnisse (Bias) zu berücksichtigen (9). So führen heute die ganz überwiegend durch pU finanzierten Studien zu Ergebnissen, die für den Versorgungsalltag wenig repräsentativ sind. Gründe dafür sind vor allem der Selektionsbias, also die Auswahl der in die Studie einbezogenen Patienten, und der Publikationsbias, also das Zurückhalten oder Verzögern von negativen Studienergebnissen.

Ökonomisches Interesse

Pharmazeutische Unternehmer haben ein ökonomisches Interesse an einer positiven und rasch erteilten Zulassungsentscheidung. Dabei sind positive Studienergebnisse zum Zeitpunkt des Markteintritts von besonderer Bedeutung, weil eine günstige Einschätzung des neuen Arzneimittels hohe Preise legitimiert und sich in dessen Verschreibungshäufigkeit widerspiegelt. Untersuchun-

gen haben ergeben, dass sich von pU finanzierte klinische Studien meist von Studien unterscheiden, die von der öffentlichen Hand finanziert wurden. Diese Unterschiede beziehen sich in der Onkologie unter anderem auf die Patientenauswahl, das Studiendesign, den Publikationsbias, die Darstellung von Ergebnissen noch nicht abgeschlossener Studien auf Kongressen sowie die Einflussnahme auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Publikationen oder Metaanalysen (7, 5).

Häufig haben einer oder mehrere Autoren von klinischen Studien, die von pU bezahlt wurden, finanzielle Interessenkonflikte, zum Beispiel infolge einer Beraterfunktion für den pU. Aktuelle Untersuchungen verdeutlichen, dass die Autoren solcher Studien die Studienergebnisse häufiger positiv interpretieren als Autoren anderer Studien (10, 11). So ist die beste verfügbare Evidenz zu neuen onkologischen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Zulassung oft unbefriedigend (5, 12).

Zum Zeitpunkt der Zulassung und des Markteintritts gibt es demnach zahlreiche offene Fragen. Sie zu beantworten, ist eine wesentliche Voraussetzung für eine am Patientenwohl orientierte und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Dabei geht es vor allem um folgende Aspekte:

- den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Therapie,
- die geeignete Dosierung,
- die Sequenz beziehungsweise die möglichen Kombinationen von

AMNOG-Verfahren

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) trat zum 1. Januar 2011 in Kraft. Seither müssen die pharmazeutischen Unternehmer für alle Arzneimittel, die sie neu auf den Markt bringen wollen, ein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einreichen, das alle Informationen zu diesem Arzneimittel aus den klinischen Studien enthält. Auf dieser Grundlage erstellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des G-BA ein Gutachten, in dem es den Zusatznutzen des Medikaments im Vergleich zu einer zuvor festgelegten Standardtherapie bewertet und in eine der folgenden Kategorien einordnet: erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar oder kein Zusatznutzen.

Auf der Basis des IQWiG-Gutachtens sowie gegebenenfalls vorliegenden Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) oder der jeweiligen Fachgesellschaften trifft der Gemeinsame Bundesausschuss seine Entscheidung zum Zusatznutzen. Diese Entscheidung soll als Basis für die Preisverhandlungen dienen, die der Hersteller im Anschluss mit dem GKV-Spitzenverband führt. Der auf diese Weise verhandelte – oder, bei Scheitern der Verhandlungen, von der Schiedsstelle festgelegte – Preis wird ab dem zweiten Jahr nach Markteintritt von den Krankenkassen bezahlt. Im ersten Jahr gilt der Preis, den der Hersteller selbst festlegen konnte.

Wirkstoffen, beispielsweise in der medikamentösen Erst- oder Zweitlinientherapie,

- die Berücksichtigung von PROs, inklusive der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomkontrolle (13) sowie
- gesundheitsökonomische Aspekte.

Diese Fragen müssen nach der Zulassung in versorgungsnahen Studien und im Vergleich zu den bisher verwendeten Therapieoptionen beantwortet werden (14, 15, 16). Während die klinischen Studien die Wirksamkeit eines Arzneimittels im Rahmen von engen Ein- und Ausschlusskriterien testen (efficacy), sollen Studien im Versorgungsgeschehen den Nachweis der Wirksamkeit und die Sicherheit im Versorgungsalltag untersuchen (effectiveness), also an heterogenen Patientengruppen mit breiten Ein- und Ausschlusskriterien. Genaue Vorgaben zur Auswahl der Studienteilnehmer und klare Anforderungen an die Qualifikation der Behandler und ihre Infrastruktur sichern dabei die Qualität der Studien (zum Beispiel durch ein adäquates Dokumentations- und Evaluationsystem).

Beschleunigte Zulassung

Dass heute zum Zeitpunkt der Zulassung so wenige Informationen über onkologische Wirkstoffe vorliegen, ist besorgniserregend. Hinzu kommt, dass die Evidenzlage durch beschleunigte Zulassungsverfahren derzeit noch weiter eingeschränkt wird. In den USA und in Europa haben die zuständigen regulatorischen Behörden in den letzten Jahren verschiedene Verfahren eingeführt, die eine Beschleunigung der Zulassung neuer Arzneimittel erlauben, um Patienten mit schweren oder seltenen Erkrankungen einen rascheren Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen (17, 5).

Der Trend, insbesondere onkologische Wirkstoffe im Rahmen dieser beschleunigten Zulassungsverfahren auf den Markt zu bringen, hält in den USA und Europa seit mehreren Jahren an (5). Diese Verfahren werden zu Recht kritisiert (18, 19, 20), da die Anforderungen an die beschleunigte Zulassung neuer Arznei-

mittel sukzessiv abgesenkt wurden und von pU nicht nur für Arzneimittel einer neuen Wirkstoffgruppe beansprucht werden, sondern mitunter auch für weniger innovative Arzneimittel mit fraglichem therapeutischen Stellenwert (21).

Für neue Arzneimittel, die nach beschleunigten Verfahren zugelassen wurden, liegen meist nur sehr begrenzte Erkenntnisse zu ihrer Wirksamkeit und Sicherheit vor. Hierüber müssen Ärzte und Patienten rechtzeitig informiert werden. Außerdem sollte nach beschleunigter Zulassung verstärkt – vor allem von den Zulassungsbehörden – darauf geachtet werden, dass randomisierte kontrollierte Studien oder zumindest prospektive vergleichende Kohortenstudien zu Nutzen und Risiken rechtzeitig begonnen und auch abgeschlossen werden (13).

Die Qualität der wissenschaftlichen Datengrundlage bei der Zulassung wird vermutlich in den kommenden Jahren weiter abnehmen angesichts des von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) 2016 eingeführten Verfahrens „Priority



Foto: dpa

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Verfahren eingeführt, mit denen neue Arzneimittel beschleunigt auf den Markt gelangen können – mit abgesenkten Anforderungen an die Hersteller, Informationen über die Medikamente vorzulegen.

Medicines“ (PRIME) (22) und den derzeit noch in Pilotprojekten untersuchten „adaptive pathways“ (5). Eine aktuelle Studie (23) hat die EMA-Zulassungen von onkologischen Arzneimitteln untersucht, die in den Jahren 2009 bis 2013 auf den Markt gekommen sind. Sie kommt zu dem Schluss, dass die meisten dieser 48 Arzneimittel ohne Nachweis eines Vorteils für die Überlebenszeit oder für die Lebensqualität der Patienten in den Markt eingeführt wurden. Auch über drei Jahre nach dem Markteintritt fehlte meist noch überzeugende Evidenz, dass diese Arzneimittel das Überleben verlängerten oder die Lebensqualität verbesserten. Die Kommentare zu dieser Publikation forderten deshalb nachdrücklich, die Evidenz für neue onkologische Arzneimittel vor dem Markteintritt zu verbessern und den patientenorientierten Nutzen stärker als derzeit zu berücksichtigen (24, 25). Diese Ergebnisse und Überlegungen müssen auch bezüglich der frühen Nutzenbewertung von onkologischen Wirkstoffen im Rahmen des AMNOG berücksichtigt werden.

Darüber hinaus wird durch beschleunigte Zulassungen der frühen Nutzenbewertung die Grundlage entzogen – vor allem aufgrund der im Rahmen dieser Verfahren zunehmend akzeptierten unkontrollierten Phase-II-, teilweise sogar Phase-I-Studien. Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird dadurch deutlich schwieriger, und häufig müssen indirekte Vergleiche herangezogen werden. Durch diese Entwicklung lässt sich der patientenbezogene Nutzen eines neuen Arzneimittels zum Zeitpunkt seiner Zulassung nicht sicher bewerten, sodass der Patient über längere Zeit unbekannten Risiken ausgesetzt wird und die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mitunter erst Jahre nach der Zulassung erfolgen kann.

Prognose wird übertroffen

Vor dem Inkrafttreten des AMNOG wurde eine Expertenkommission vom Bundesgesundheitsministerium unter anderem damit beauftragt, die Qualität der medikamentösen onkologischen Versorgung zu be-

werten. Die Kommission, der auch die Autoren dieses Artikels angehörten, prophezeite damals, dass in den nächsten fünf bis sieben Jahren etwa 30 bis 50 neue onkologische Wirkstoffe auf dem Markt zu erwarten seien (26). Diese Prognose ist nicht nur eingetroffen, sondern sie wird wahrscheinlich übertroffen werden (27, 28, 29). Angesichts dieser Zunahme an neuen onkologischen Arzneimitteln mit häufig exorbitanten, nicht am Nutzen orientierten Preisen (30) erheben wir folgende Forderungen zur Weiterentwicklung des AMNOG:

Erstens: Wegen des offensichtlichen Trends zu beschleunigten Zulassungsverfahren muss in weiteren Studien nach der Zulassung der patientenrelevante Nutzen präzise bewertet werden. Der frühen sollte daher regelhaft eine späte Nutzenbewertung folgen. Nach etwa zwei bis drei Jahren könnte dann auf der Basis von Studien aus der Versorgungsforschung das neue Arzneimittel beurteilt werden (31). Diese Studien sollten vor allem patientenrelevante Ergebnisse zu Nutzen und Schaden erheben. Damit können indikationsbezogene Alternativen besser eingeordnet werden. Qualitative Forschungsansätze müssen PROs erheben, in die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzubeziehen sind. Quantitative Analysen, die auch Sekundärdaten der Krankenkassen und der Kassenärztlichen Vereinigungen nutzen, könnten epidemiologische Daten zur Krankheitshäufigkeit und zu Behandlungsmustern anbieten.

Hersteller finanziell beteiligen

In der Zeit der „Unsicherheit“ (vor allem in den ersten Jahren nach der Zulassung) sollten die neuen onkologischen Wirkstoffe nur in qualifizierten Kliniken und Schwerpunktpraxen angewendet werden, die ihre Daten anhand von einheitlich strukturierten, stringenten Protokollen dokumentieren. Diese kritische Zeit sollte durch ein fachlich kompetent besetztes „Clearing House“ aus Ärzten und Methodikern begleitet werden, das beim G-BA angesiedelt ist. Werden vom pU trotz unzureichender Ergebnisse bei der Zulassung

oder einer befristeten frühen Nutzenbewertung keine weiteren relevanten, neu generierten Daten vorgelegt, soll der G-BA das Recht erhalten, das betroffene Arzneimittel von der vertragsärztlichen Versorgung auszuschließen. Um die Akzeptanz dieser Studien zu erhöhen, könnten Krankenkassen (stellvertretend auch der G-BA) die Erstattung neuer onkologischer Arzneimittel von der Bereitschaft des pU abhängig machen, sich finanziell an diesen Studien zu beteiligen.

Gemeinsame Bewertung

Zweitens: Global agierende pU sollten auch mit global orientierten Nutzenbewertungen konfrontiert werden, wobei die jeweiligen nationalen Strukturen der Gesundheitssysteme zu berücksichtigen sind. Dazu ist es notwendig, Bewertungsstrategien und methodische Rahmenbedingungen gemeinsam zu entwickeln und zu vereinbaren. In einer Entschließung des Europäischen Parlaments vom 2. März 2017 zu den Optionen der EU, den Zugang zu Arzneimitteln zu verbessern, wird in Ziffer 28 hervorgehoben, „dass mit der Einführung gemeinsamer Health Technology Assessments auf EU-Ebene einer Fragmentierung der Bewertungssysteme, Doppelarbeit und der Fehlallokation von Ressourcen in der EU vorgebeugt würde“. In Ziffer 27 wird im Übrigen in gleicher Weise wie im vorliegenden Memorandum die Besorgnis geäußert, „dass häufig nur wenige Daten vorliegen, anhand derer sich der Mehrwert innovativer Arzneimittel bewerten ließe, und dass die vorhandenen Daten es häufig nicht zulassen, sachkundige Preisfestsetzungsentscheidungen zu treffen“ (32).

Drittens: Zu fordern sind darüber hinaus auch in Deutschland Kosten-Nutzen-Bewertungen, wie es sie schon in anderen Gesundheitssystemen gibt (33). Dabei wird der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit den zu erwartenden Kosten beziehungsweise Kosteneinsparungen ins Verhältnis gesetzt. Heute werden vor allem onkologische Wirkstoffe vom pU oft zu deutlich überhöhten Preisen in den Markt eingeführt. Kosten-Nutzen-Bewertungen wür-

den die Auswirkungen dieser Preise auf das Budget prüfen. Sie sollten zudem die gesellschaftliche Perspektive, die direkten und indirekten Kosten, die lebenslangen Krankheitskosten und die Patientenpräferenzen mit Blick auf Angemessenheit und PROs berücksichtigen (34). Erst wenn der gesellschaftliche, therapeutische und patientenrelevante Nutzen gegenüber den bisher verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen eingeschätzt werden kann, lässt sich ein angemessener Preis festlegen, der auch öffentlich gemacht werden sollte (35, 25, 36).

Mit dem AMNOG wurden verschiedene positive Entwicklungen im Rahmen der Bewertung neuer Arzneimittel angestoßen. Es wurde jedoch versäumt, eine obligatorische Nutzenbewertung bei Wirkstoffgruppen wie den Arzneimitteln für onkologische Erkrankungen aufzunehmen, die erst nach einer angemessenen Prüfung im Versorgungsalltag beziehungsweise in weiteren kontrollierten klinischen Studien als „späte Nutzenbewertung“ erfolgen kann. Angesichts der zu erwartenden großen Zahl an Neuzulassungen in der Onkologika werden die heute offensichtlichen Probleme der mitunter wenig aussagekräftigen Zulassungsstudien, der beschleunigten Zulassungsverfahren und der folglich unzureichenden Erkenntnisse als Grundlage einer gerechten Preisgestaltung fortbestehen, wenn im AMNOG-Verfahren nicht die in diesem Memorandum gemachten Vorschläge berücksichtigt werden. Die Versorgungsforschung bietet sich in diesem Zusammenhang als kooperierende Disziplin an. Als vergleichende Nutzenforschung ist sie eine wichtige Komponente der sinnvollen Weiterentwicklung des AMNOG.

■ Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2017; 114(45): A 2086–2

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske
Universität Bremen, SOCIUM Forschungszentrum
Ungleichheit und Sozialpolitik
Mary-Somerville-Straße 3, 28359 Bremen
E-Mail: gglaeske@uni-bremen.de

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4517
oder über QR-Code.



Pflicht zur späten Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung hat das Wissen über neue Arzneimittel deutlich erhöht. Doch nun gelangen immer mehr Medikamente in einem beschleunigten Verfahren auf den Markt. Das so entstehende Wissensdefizit muss durch eine späte Nutzenbewertung ausgeglichen werden.

Gerd Glaeske, Wolf-Dieter Ludwig, Lothar Weißbach

LITERATUR

- Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B: Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry report. *BMJ* 2015; 350: h796.
- Lange S: Besonderheiten von onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *ZEFG* 2015; 109: 417–20.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss: Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses. 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V. 2017.
- Ludwig W-D: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg. 29–47.
- Ludwig W-D: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg. 33–53.
- Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS: Clinical trial evidence support-ing FDA approval of novel therapeutic agents, 2005–2012. *JAMA* 2014; 311: 368–77.
- Light DW, Lexchin J: Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ* 2015; 350: h2068.
- Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A: The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1389–98.
- Dechartres A, Trinquart L, Atal I, Moher D, Dickersin K, Boutron I, Perrodeau E, Altman DG, Ravaud R: Evolution of poor reporting and inadequate methods over time in 207920 randomised controlled trials included in Cochrane reviews: research on research study. *BMJ* 2017; 357: j2490 und eine Korrektur einer Abbildung in *BMJ* 2017; 358: j3806.
- Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, Capasso L, Aleksovska K, Rosso A, Scafoli G, De Vito C, Siliquini R, Villari P, Ioannidis JP: Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol.* 2015; 68: 811–20.
- Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, Madden E, Boscardin WJ, Keyhani S: Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *BMJ* 2017; 356: j176.
- Salas-Vega S, Iliopoulos O, Mossialos E: Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 382–90.
- Banerjee AK, Okun S, Edwards R, Wicks P, Smith MY, Mayall SJ, Flaminio B, Cleeland C, Basch E: Patient-reported outcome measures in safety event reporting: PROSPER Consortium guidance. *Drug Saf* 2013; 36: 1129–49.
- Naci H, Wouters OJ, Gupta R, Ioannidis JPA: Timing and characteristics of cumulative evidence available on novel therapeutic agents receiving Food and Drug Administration accelerated approval. *The Milbank Quarterly* 2017a; 95: 261–90.
- Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS: Characteristics of preapproval and postapproval studies for drugs granted accelerated approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA* 2017b; 318: 626–36.
- Pease AM, Krumholz HM, Hines HH, Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Ross JS: Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ* 2017; 357: j1680.
- Baird LG, Banken R, Eichler HG, Kristensen FB, Lee DK, Lim JC, Lim R, Longson C, Pezalla E, Salmonson T, Samaha D, Tunis S, Woodcock J, Hirsch G: Accelerated access to innovative medicines for patients in need. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 559–71.
- Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ: Trend in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987–2014: cohort study. *BMJ* 2015; 351: h4633.
- Hoekman J, Boon WP, Bouvy JC, Ebbens HC, de Jong JP, De Bruin ML: Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98 (5): 534–41.
- Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S: Conditional approval of medicines by the EMA. *BMJ* 2017; 357:j2062 und EMA, Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf (zuletzt aufgesucht am 26. September 2017).
- Fojo T, Mailankody S, Lo A: Unintended consequences of expensive cancer therapeutics-The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity. The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140 (12): 1225–36.
- EMA PRIME (2016b) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500202669.pdf (zuletzt aufgesucht am 10. September 2017).
- Davis C, Naci H, Gupinar E, Poptavska E, Pinto A, Aggarwal A: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–2013. *BMJ* 2017; 359: j4530.
- Prasad V: Do cancer drugs improve survival or quality of life? *BMJ* 2017; 359: j4528.
- Cohen D: Cancer Drugs: high price, uncertain value. *BMJ* 2017; 359: j4543.
- Glaeske G et al.: Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie, erstellt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. 2010. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf.
- IMS Global Oncology Trend Report a Re-

- view of 2015 and Outlook to 2020.
http://www.imshealth.de/ms_MY/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/global-oncology-trend-report-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020 (zuletzt aufgesucht am 27. August 2017).
28. Mullard A: 2015 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 73–6.
 29. Mullard A: 2016 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 73–6.
 30. Mailankody S, Prasad V: Pricing and value of cancer drugs. *JAMA oncology* 2015; 1: 842–843.
 31. Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggengjürgen B, Hasford J, Hoffmann W, Kruse J, Lange S, Schäfer T, Schubert I, Trampisch H-J, Windeler J: Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2009; 71 (10): 685–93.
 32. EU-Parlament: Entschließung des Europäischen Parlaments vom 2. März 2017 zu den Optionen der EU, den Zugang zu Arzneimitteln zu verbessern (2016/2057(INI)). 2017.
 33. Gerber-Grote A, Windeler J: Welchen Beitrag leisten Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen: Erfahrungen aus 7 ausgewählten Ländern. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2014; 108: 355–7.
 34. Djulbegovic B: Value-based cancer care and the excessive cost of drugs. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1301–02.
 35. Neumann PJ, Cohen JT: Measuring the value of prescription drugs. *N Engl J Med* 2015; 373 (27): 2595–97.
 36. Pauwels , Huys I, Vogler S, Casteels, M, Simeons, St: Managed entry agreements for oncology drugs: lessons from the European Experience to inform the future. *Frontiers Pharmacol* 2017; 8: 1–8.