

Die Rolle des BfArM bei der Planung, Genehmigung und Akzeptanz von Klinischen Prüfungen und ihren Ergebnissen in der Onkologie

PD Dr. med. Thomas Sudhop



Das BfArM

- **Nationale Zulassungsbehörde mit Sitz in Bonn, u.a. zuständig für:**
 - Zulassung von Humanarzneimitteln (Zuständigkeit gem. § 77 AMG)
 - Nationale Zulassungsverfahren
 - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP)
 - Dezentrales Zulassungsverfahren (DCP)
 - Zentrale Zulassungsverfahren (CP)
 - Nationale Genehmigung Klinischer Prüfungen
 - von Arzneimitteln und / oder Medizinprodukten
 - Wissenschaftliche Beratung von Antragstellern
 - Nationale Beratung
 - Mitarbeit in der *Scientific Advice Working Party* (SAWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)

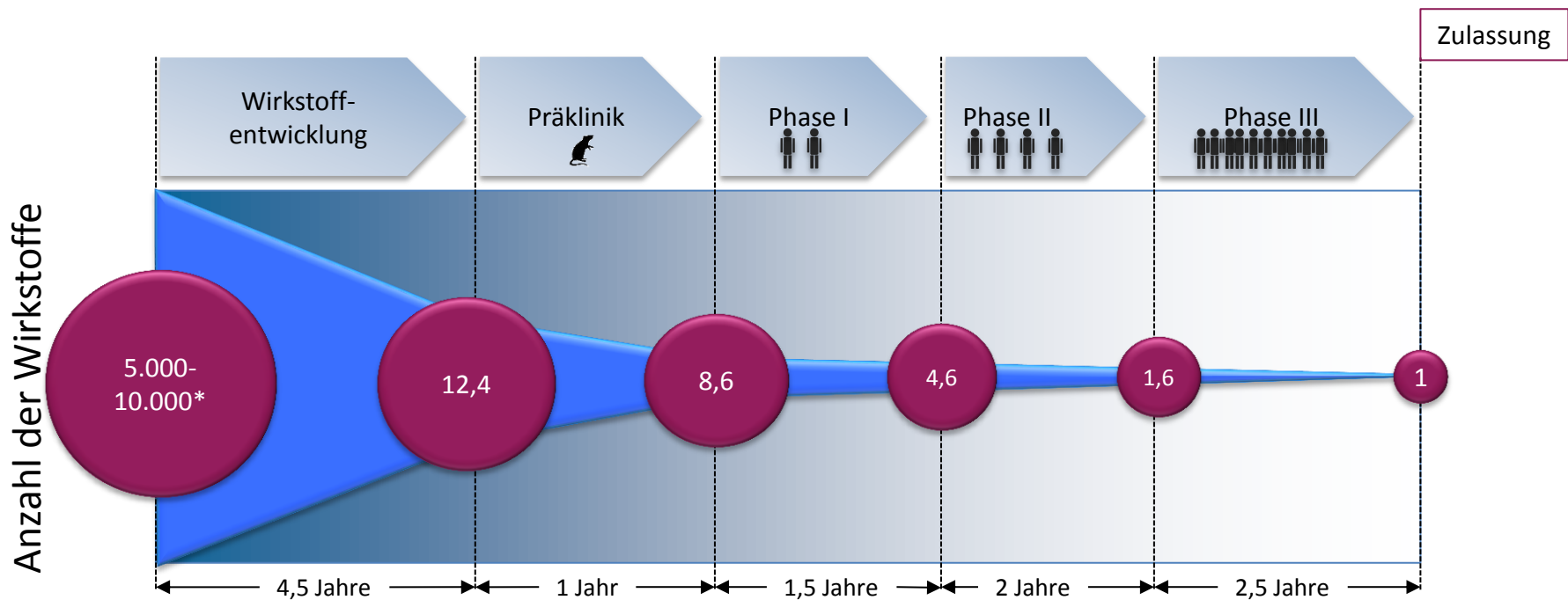


Bedeutung einer Arzneimittelzulassung

- **Rechtliche Voraussetzung für das Inverkehrbringen eines zulassungspflichtigen (Fertig-)Arzneimittels**
 - Ohne Zulassung keine wirtschaftliche Nutzung eines neuen Arzneimittels möglich
 - Entscheidung über die Zulassung ist auch eine Entscheidung über Nutzung von Eigentumsrechten
- **Voraussetzung für die Zulassung**
 - Nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichende vorherige (klinische) Prüfung
 - Angemessene pharmazeutische Qualität
 - Günstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis
 - **Nicht aber: Überlegenheit gegenüber zugelassenen Arzneimittel**
 - Grundsatz: Zulassung ist zu erteilen, so lange kein Versagungsgrund vorliegt



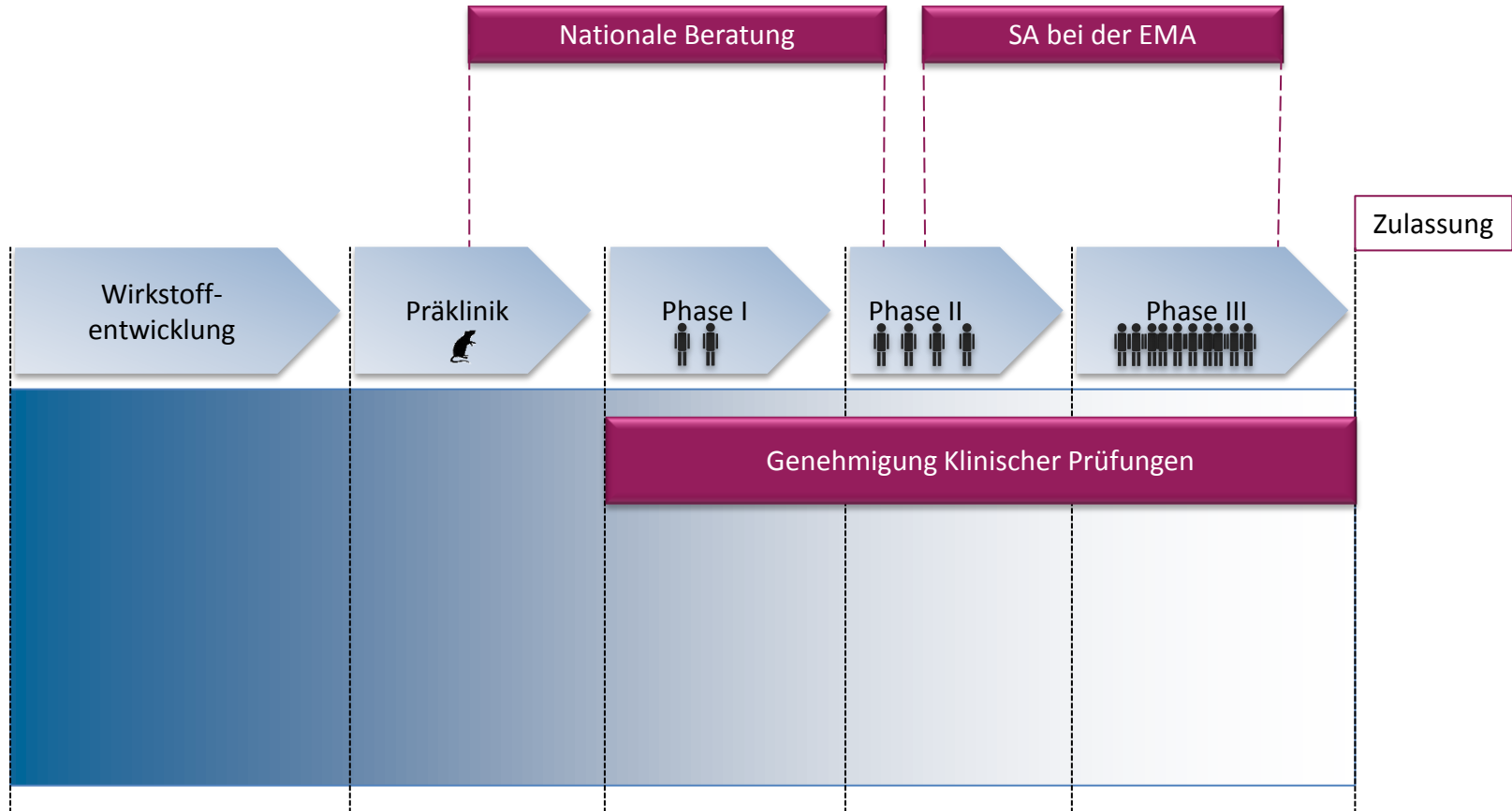
Klassische Arzneimittelentwicklung



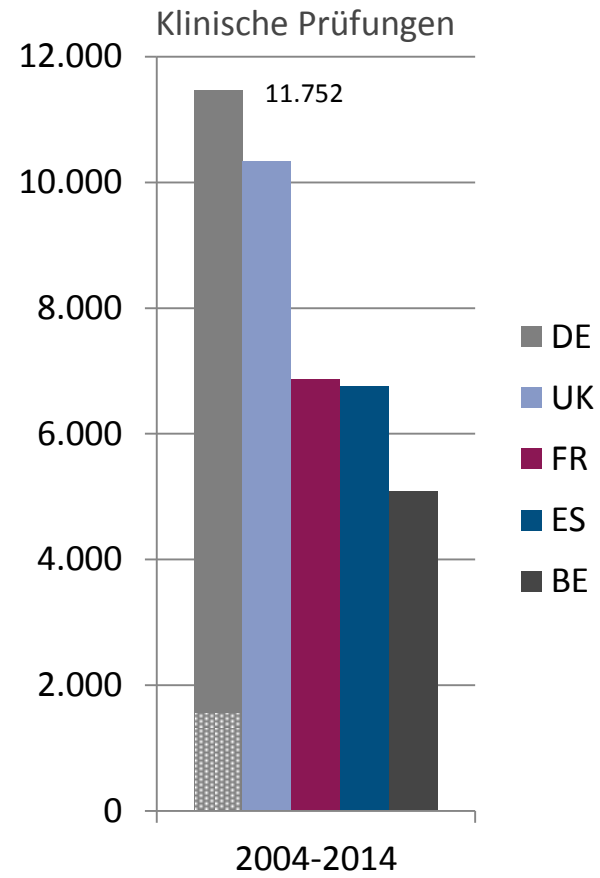
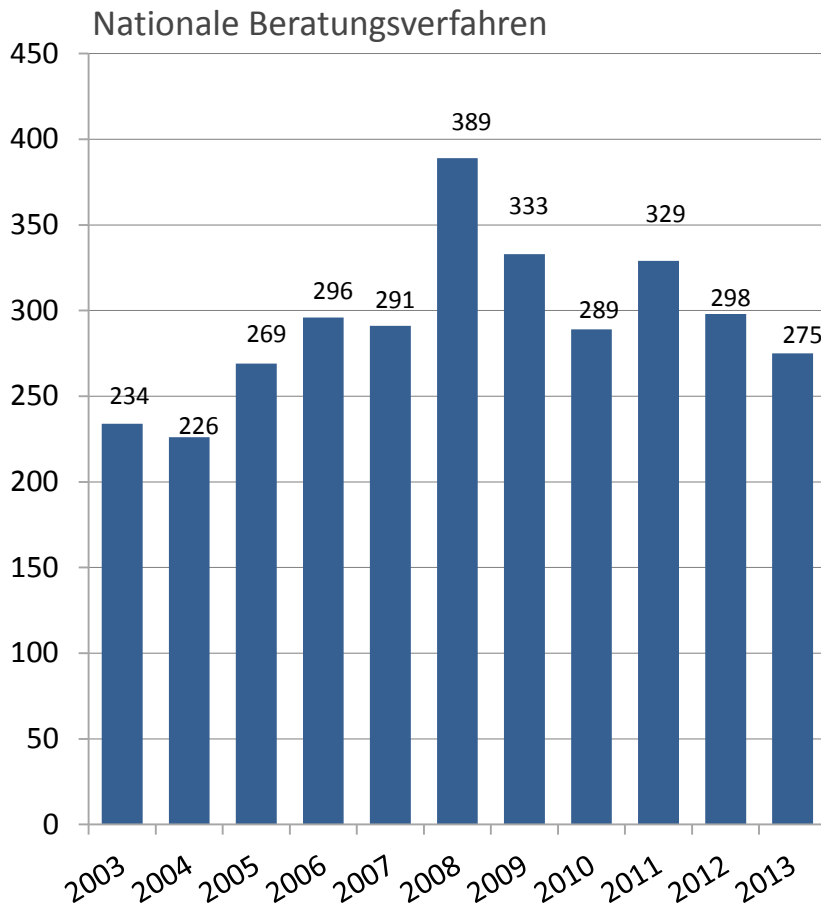
nach Paul SM et al., Nature Drug Discovery 9, Nature Reviews Drug Discovery 2010 (9): 203-214 (doi:10.1038/nrd3078)

* nach Schätzungen des VFA

Rolle des BfArM



Wissenschaftliche Beratungen und Klinische Prüfungen



Beteiligung des BfArM während der Entwicklung

- **Erstkontakt über Beratungsgespräch oder Genehmigung einer klinischen Prüfung**
- **Nationale Beratungsgespräche**
 - Entwicklungsstrategie
 - Klinischen Prüfungen
- **Sobald ein zentrales Beratungsgespräch bei der EMA eingeholt wird, berät das BfArM diese Aspekte nicht mehr in nationalen Beratungsgesprächen**
 - Vermeidung von inkongruenten Meinungen
 - BfArM ist am zentralen Beratungsverfahren der EMA beteiligt (2013: 25%)



Klinische Prüfung von Arzneimitteln

- **Konkurrierende Grundrechte**
 - Recht auf Forschungsfreiheit der Sponsoren/Prüfer vs.
 - Recht auf körperliche Unversehrtheit der Prüfungsteilnehmer
- **Europäische Schutzvorschriften durch RL 2001/20/EG umgesetzt im AMG (und der GCP-Verordnung)**
 - Eine klinische Prüfung bedarf der vorherigen
 - **zustimmenden Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission &**
 - **Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde**
- **Grundsatz: Eine klinische Prüfung ist zustimmend zu bewerten bzw. zu genehmigen, so lange keine Versagungsgründe vorliegen**
 - Ob eine klinische Prüfung geeignet ist, eine Zulassung in der EU/DE zu erzielen, ist nicht Gegenstand der Genehmigung/Bewertung



Besonderheiten Onkologischer Arzneimittel bei der Zulassung

- **Obligate Zentrale Zulassung**
- **Relativ häufig Marktzugang als „Orphan Drugs“ für „Seltene Leiden“ (Rare Diseases)**
 - Erkrankungen mit einer Prävalenz in der EU $\leq 5:10.000$
 - Besondere Anreize bei und nach der Zulassung
- **Häufig keine klassische Phase I**
 - Erstanwendung bereits am Patienten
 - Keine klassische Dosisescalation
- **Konkurrierende Substanzen bei bestimmten Indikationen**
 - Metastasiertes Nierenzell-Ca, GIST, CML, Malignes Melanom



Behandlungswechsel in Klinischen Prüfungen



Bewertung eines Behandlungswechsels

- **Aus Sicht der Zulassungsabteilung des BfArM**
 - „Don't do it!“
- **Aus Sicht der Genehmigungsabteilung für klinische Prüfungen des BfArM**
 - „Unglücklich, aber häufig nicht vermeidbar“



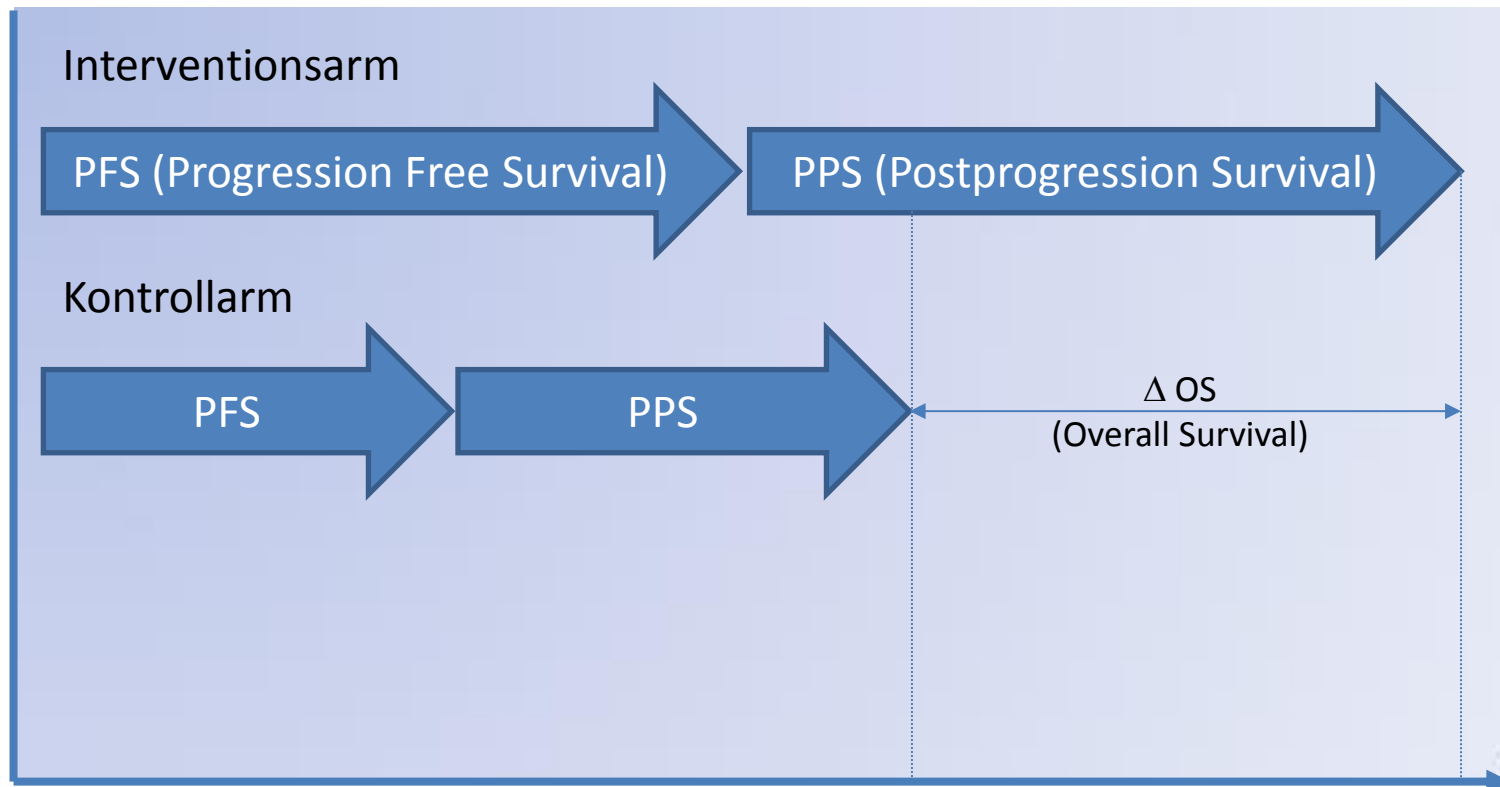
Deklaration von Helsinki (DoH 2013)

Absatz 33

- **“The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:**
 - where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or
 - where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention **and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention. [...]**”

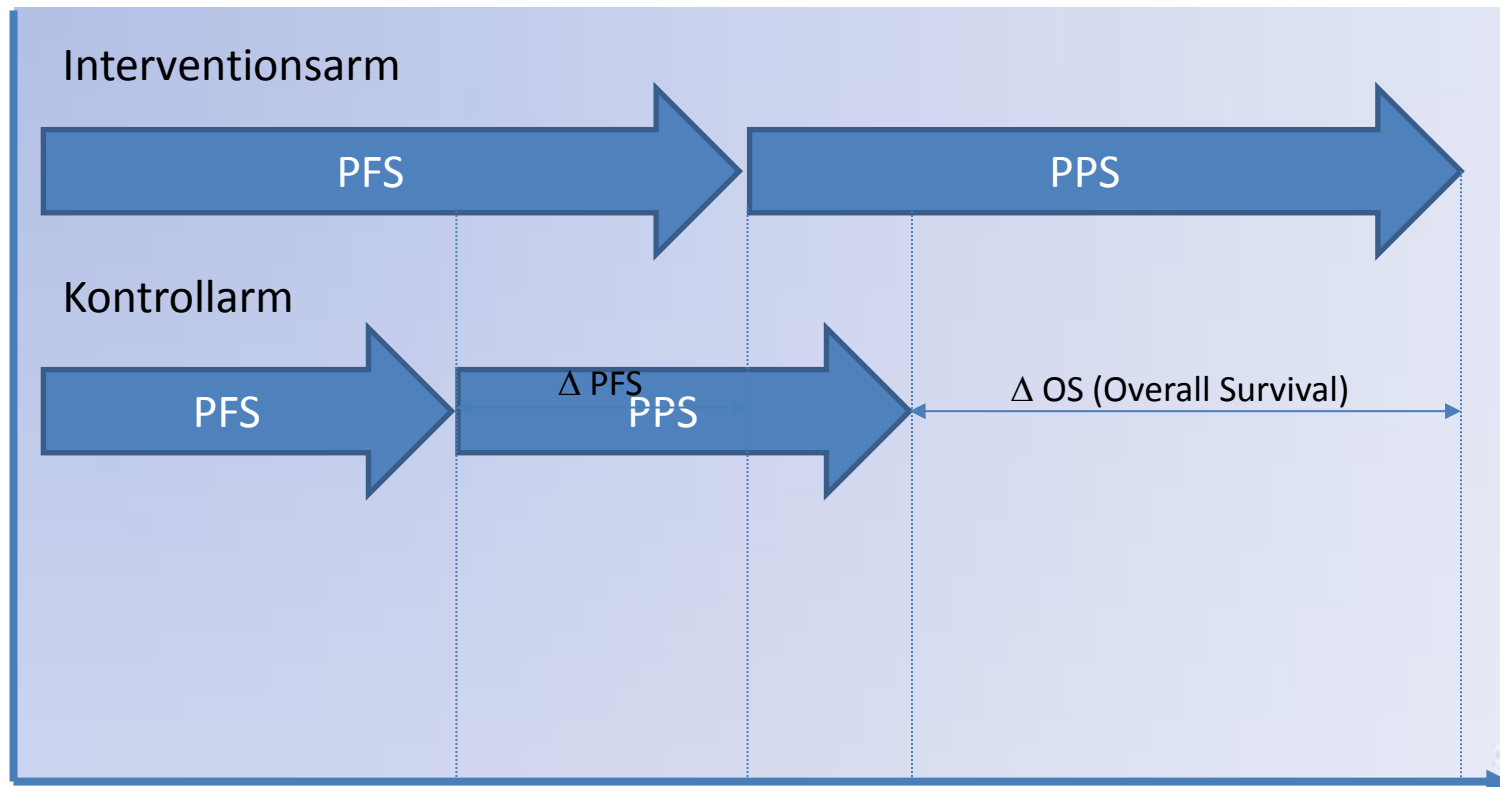


Onkologische RCT ohne Cross-Over



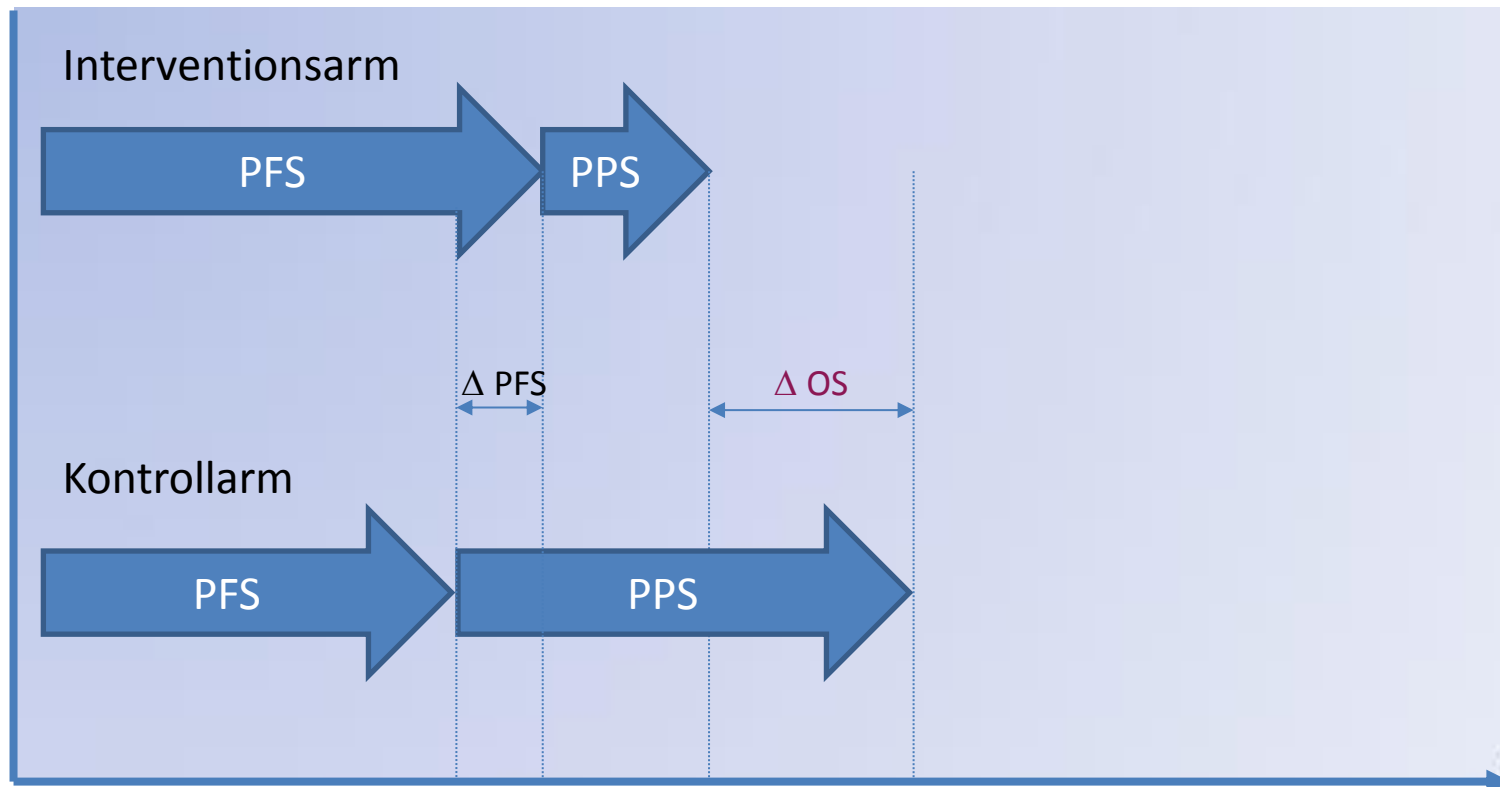
Onkologische RCT ohne Cross-Over

Endpunkt PFS

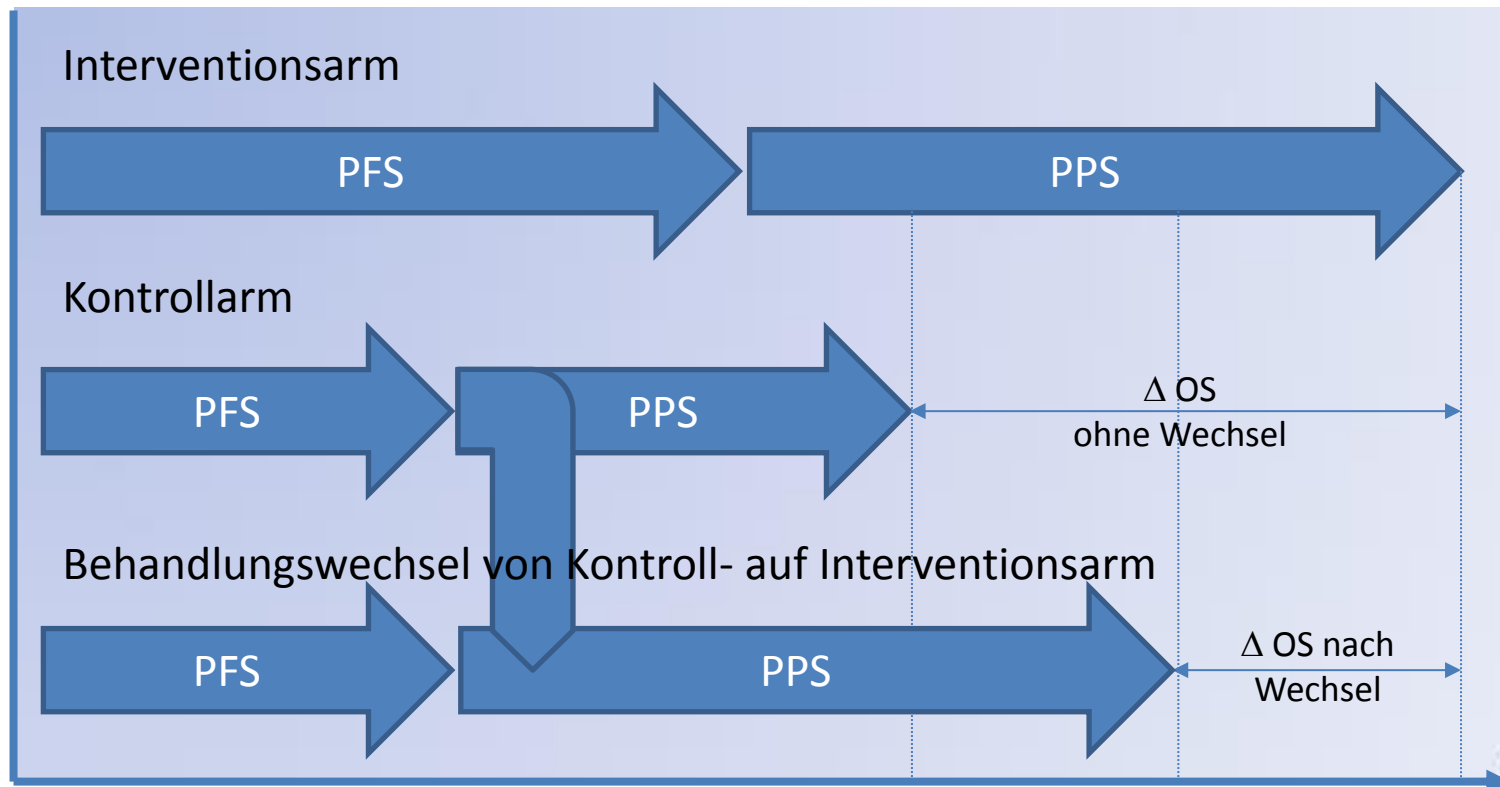


Onkologische RCT ohne Cross-Over

Endpunkt PFS vs. OS



Onkologische RCT mit Behandlungswechsel



nach Latimer N et al., Präsentation auf dem „ISPOR 16th Annual European Congress (2013)“ in Dublin,
<http://www.ispor.org/congresses/Dublin1113/presentations/W7-Latimer.pdf> (letzter Zugriff 25.06.2014)

Probleme des erlaubten Behandlungswechsels aus Sicht der Zulassung

- **Aus Sicht der Zulassung sollte ein „Cross-over“ nur ermöglicht werden, wenn schädliche Einflüsse auf die Ermittlung von Unterschieden auf das OS weitgehend ausgeschlossen werden können**
 - Thema wird auch in Anhang I der Anticancer Guideline adressiert
- **Das Problem: Ein Cross-Over zwischen den Armen kann die OS-Daten massiv „verwässern“**
 - Je früher der Switch, um so stärker werden OS und andere Langzeitendpunkte beeinträchtigt
- **PFS als primärer Endpunkt muss von geeigneten sekundären Endpunkten begleitet sein**
 - OS sollte zum PFS nicht im Widerspruch stehen
 - Hohe „Response Rates“ können entsprechende PFS-Daten unterstützen
 - Zusätzlich PFS2-Daten ermitteln



Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man

Appendix 1

- „One-way cross-over to the experimental arm after progression is likely to hamper any subsequent comparisons in terms of OS and other long-term secondary endpoints.
- Thus, this type of cross-over should generally be avoided in order to meet the objectives of the trial.
- If nevertheless it is considered necessary, there should be sufficient confidence that the available data in terms of PFS, OS, and any other important secondary endpoints will be convincing enough from a scientific and regulatory point of view to meet the objectives of the trial and to ensure that adequate conclusions can be drawn.
- In such situations, the analysis of OS can be done on the basis of planned secondary analyses or planned co-primary analyses. “



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf

Problem: Vergleich gegen Placebo

- **Patienten wissen, dass sie mit x%iger Wahrscheinlichkeit eine Placebobehandlung erhalten**
- **Patienten werden durch Aufklärungstext auf positive Vorergebnisse der Vorstudien mit neuer Substanz aufmerksam gemacht**
- **Equipoise-Annahme muss dennoch weitgehend als Voraussetzung zur Randomisierung gelten**
 - Glauben die Patienten an „Equipoise“?
 - Wird kein Behandlungswechsel angeboten, fühlen sich Patienten um mögliche Option/Chance gebracht
 - Bereits zur Rekrutierung publizierte große Phase II-Studien können die Equipoise-Annahme gefährden



Maßnahmen zur Reduzierung der Problematik

- **Vermeidung von Placebo-kontrollierten Studien in der Onkologie, sondern aktive Kontrolle**
 - Verringerung des ethischen Dilemmas
 - Unterschiede im UAW-Profil zwischen Testprüfpräparat und Placebo können zur teilweisen „Entblindung“ von Patienten und Ärzten führen
 - Behandlungswechsel erfolgt ggf. noch früher, da Progression früher wahrgenommen wird
- **Mehr als eine pivotale Studie für die Zulassung**
- **Behandlungswechsel in Protokollen so spät wie möglich vorsehen**



Probleme im Genehmigungsverfahren bei neuen Behandlungsalternativen

- Wenn dem BfArM bekannt ist, dass eine neue Alternativsubstanz „regulär“ während der klinischen Prüfung verfügbar werden könnten, wird dies bereits im Genehmigungsverfahren adressiert
 - Z.B. Inhibitoren der BRAF-Kinase (V600E Mutation)
- Frage der exakten Verfügbarkeit neu zugelassener Substanzen
- Frage, was mit bereits laufenden klinischen Prüfungen geschehen soll
 - Studienabbruch?
 - „Substantial Amendment“ mit Behandlungswechsel?



Fazit

- **Aus Sicht der Zulassung**

- Ein erlaubter Behandlungswechsel ist aus Sicht der Zulassung wegen methodischer Probleme immer als schwierig anzusehen und sollte vermieden werden
- Es sollte alles getan werden, um (sekundäre) Langzeitendpunkte wie OS so wenig wie möglich zu gefährden

- **Aus Sicht der Klinischen Prüfung**

- Ein erlaubter Behandlungswechsel kann aus Sicht einer einzelnen klinischen Prüfung notwendig sein, um ethische Voraussetzungen zu erfüllen
- Die internationalen Leitlinien zur „Guten Klinischen Praxis“ stellen Sicherheit und Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer über die Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

