

Der regulatorische Prozess zwischen konfirmatorischen Studien und Nutzen-Risiko-Bewertung

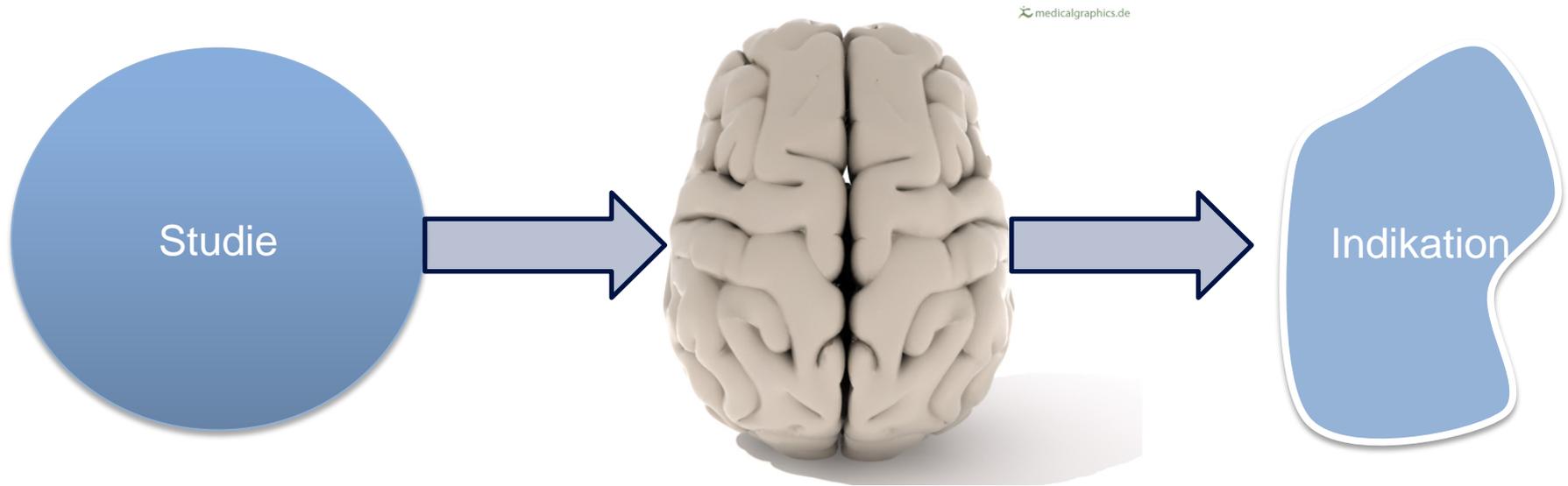
Jan Müller-Berghaus





Disclaimer

- The views expressed in this presentation are my personal views and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the European Medicines Agency or one of its committees or working parties





Zulassung

- Eine Zulassung wird nicht erteilt, wenn
 - das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft ist (Qualitätsstandard),
 - die Wirksamkeit fehlt oder unzureichend nachgewiesen ist,
 - das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist.
- Der Gesetzgeber fordert keinen Vergleich mit anderen Arzneimitteln.
- Er fordert, dass sich **therapeutische Ergebnisse** erzielen lassen.

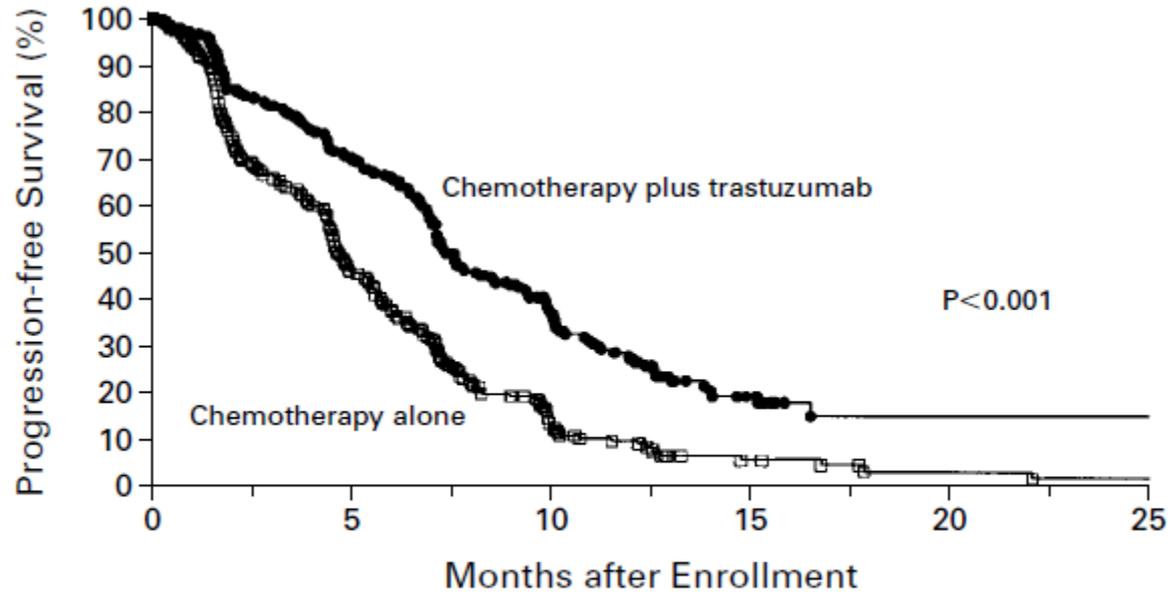


Nutzen



Trastuzumab beim HER2-positivem, metastasierten Brustkrebs

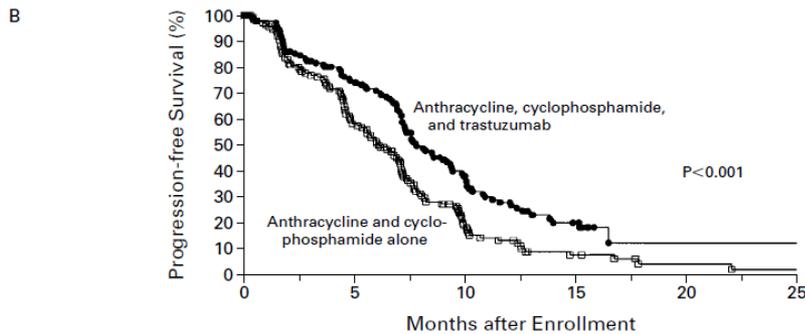
A



NO. AT RISK

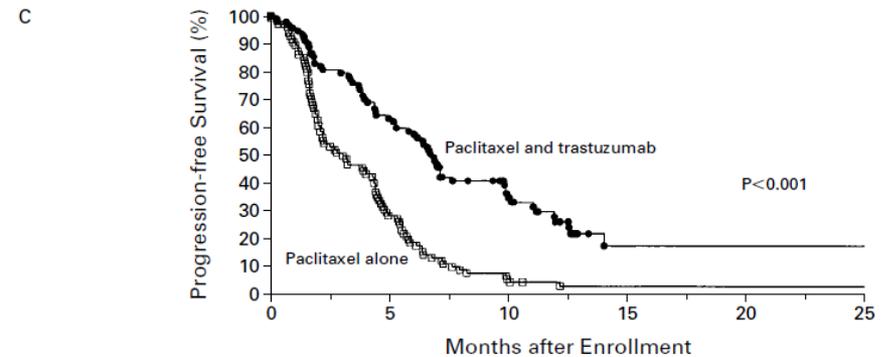
Chemotherapy plus trastuzumab	235	152	63	15
Chemotherapy alone	234	103	25	6

Quelle: N Engl J Med 2001;344:783



NO. AT RISK

Anthracycline, cyclophosphamide, and trastuzumab	143	98	40	12
Anthracycline and cyclophosphamide alone	138	77	20	6



NO. AT RISK

Paclitaxel and trastuzumab	92	54	23
Paclitaxel alone	96	26	5

Quelle: N Engl J Med 2001;344:783

Wirksamkeit in beiden Subpopulationen, Effekt scheint jedoch geringer in der Anthracyclin-behandelten Gruppe

- Kontrolle hat längeres Überleben
- Medizinisch plausibel: Anthrazyclin bekannt wirksam bei HER2+ MBC
- Allerdings kein randomisierter Vergleich



- “Only patients who had weak-to-moderate staining of the entire tumor-cell membrane for HER2 (referred to as a score of 2+) or more than moderate staining (referred to as a score of 3+) in more than 10 percent of tumor cells on immunohistochemical analysis were eligible for the study.”

- Zusammenfassung:
 - Wirksamkeit gezeigt (“Nutzen”)
 - Effekt scheint konsistent in wichtigen Subpopulationen
 - Population hinreichend definiert (HER2 Positivität)
 - Von besonderem Interesse da Trastuzumab-Wirkung durch Bindung an HER2 auf Zielzelle vermittelt wird



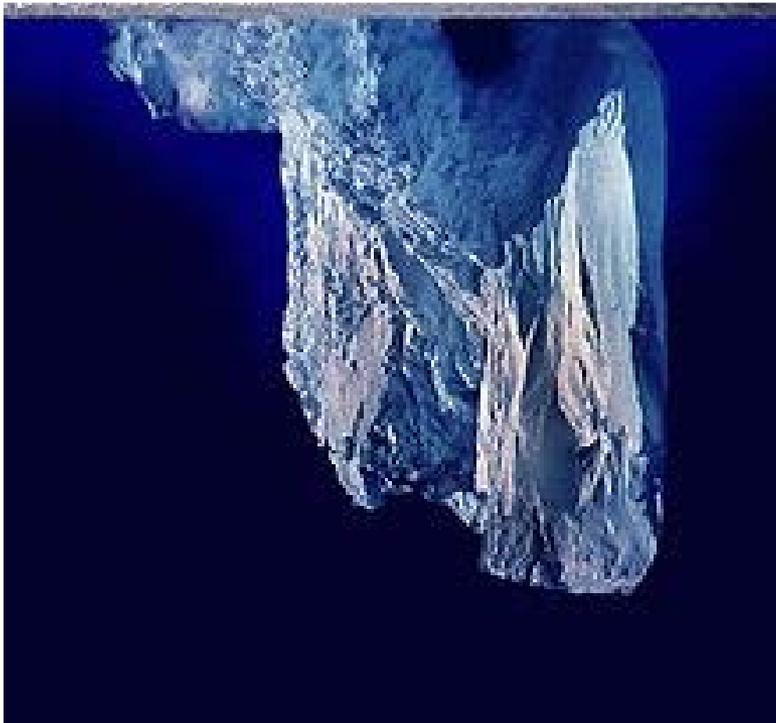
Fragestellungen Wirksamkeit

- Charakteristika der Erkrankung
 - Gut definierte Entität vs. Phänotypische Definition
 - Klare Unterschiede hinsichtlich Prognose nach Stadieneinteilung
 - Schwere der Erkrankung

- Therapeutisches Umfeld (Alternativen, weitere Therapien)

- Charakteristika des Arzneimittels
 - Was ist zum Wirkungsmechanismus bekannt?
 - Symptomatisch, kurativ, modifizierend

- Population
 - Welche Population wurde beabsichtigt für den Einschluss?
 - Welche Population wurde eingeschlossen?



Risiko

Knowns and unknowns

There are known knowns. These are things we know that we know.

There are known unknowns. That is to say, there are things that we now know we don't know.

But there are also unknown unknowns. These are things we do not know we don't know.

Donald Rumsfeld

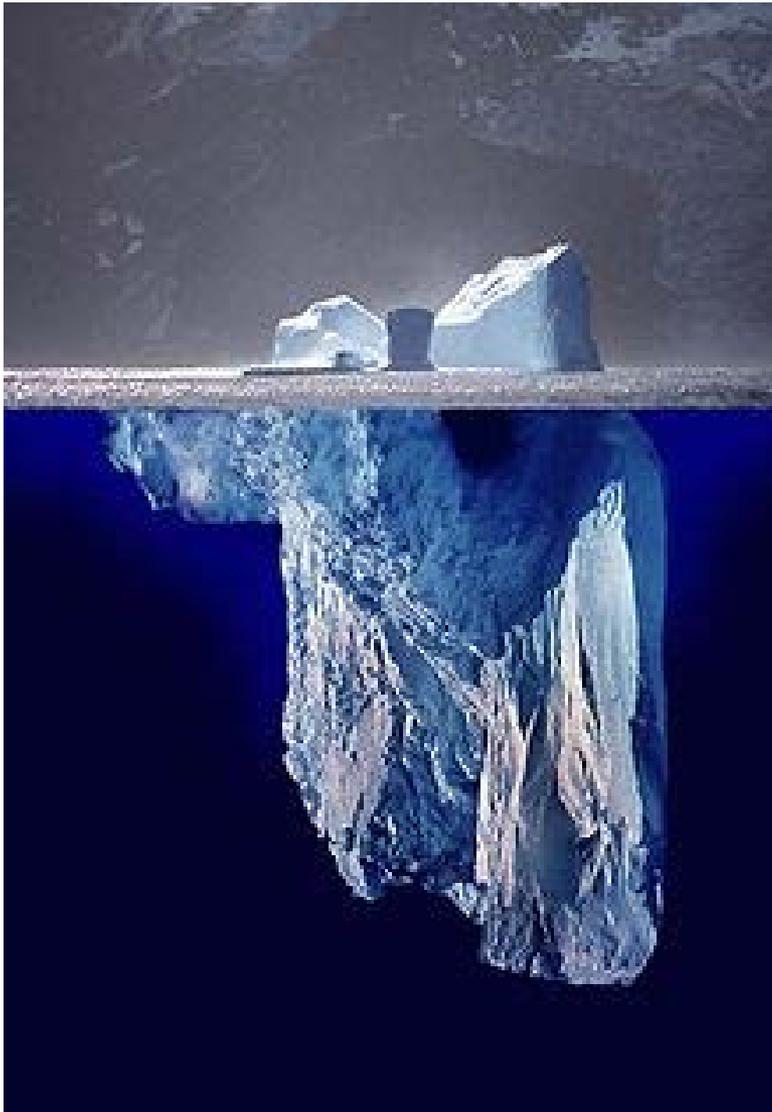


- Known knowns: Schaden (Harm)
- Known unknowns: z.B. Klasseneffekte
- Unknown unknowns: Katastrophen, Idiosynkrasien, Unsicherheit durch zu geringe Fallzahl (relativ zur Häufigkeit des Auftretens)



TYPE OR LOCATION OF ADVERSE EVENT	CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB (N= 234)	CHEMOTHERAPY ALONE (N=230)	AN ANTHRACYCLINE, CYCLOPHOSPHAMIDE, AND TRASTUZUMAB (N= 143)	AN ANTHRACYCLINE AND CYCLOPHOSPHAMIDE ALONE (N=135)	PACLITAXEL AND TRASTUZUMAB (N=91)	PACLITAXEL ALONE (N=95)
	percentage with event (percentage with severe event)					
Any type						
Abdominal pain	27 (3)	20 (3)	23 (2)	18 (2)	34 (3)	22 (4)
Asthenia	57 (7)	56 (7)	54 (7)	55 (7)	62 (8)	57 (8)
Back pain	31 (4)	22 (4)	27 (2)	16 (2)	36 (8)	30 (5)
Chest pain	24 (3)	24 (4)	20 (3)	21 (2)	30 (3)	27 (5)
Chills	38 (<1)	8 (<1)	35 (<1)	11 (2)	42 (1)	4 (0)
Fever	53 (8)	29 (4)	56 (11)	33 (7)	47 (2)	23 (1)
Headache	41 (4)	30 (4)	44 (3)	31 (5)	36 (7)	28 (2)
Infection	47 (2)	29 (2)	47 (2)	30 (2)	46 (1)	27 (2)
Pain	58 (6)	50 (7)	57 (4)	42 (8)	60 (10)	61 (6)
Heart failure	22 (10)	5 (2)	27 (16)	8 (3)	13 (2)	1 (1)
Digestive tract						
Anorexia	28 (<1)	22 (2)	31 (0)	26 (2)	24 (1)	16 (2)
Constipation	32 (1)	28 (3)	36 (2)	28 (3)	25 (0)	27 (2)
Diarrhea	45 (1)	27 (3)	45 (1)	25 (3)	45 (1)	30 (3)
Nausea	66 (5)	66 (7)	76 (6)	79 (10)	50 (3)	48 (3)
Stomatitis	22 (<1)	21 (0)	30 (1)	31 (3)	10 (0)	7 (0)
Vomiting	47 (5)	40 (7)	53 (3)	49 (8)	37 (9)	28 (5)
Hematologic and lymphatic systems						
Anemia	27 (2)	19 (2)	35 (3)	25 (2)	14 (1)	10 (1)
Leukopenia	41 (11)	26 (9)	52 (15)	33 (11)	24 (6)	17 (5)
Musculoskeletal system						
Arthralgia	20 (4)	14 (2)	8 (<1)	10 (<1)	37 (9)	21 (4)
Myalgia	23 (3)	22 (3)	13 (<1)	13 (<1)	38 (7)	36 (6)
Nervous system						
Paresthesia	29 (<1)	23 (<1)	17 (0)	11 (0)	47 (2)	39 (1)
Respiratory tract						
Increased coughing	43 (<1)	26 (<1)	43 (<1)	28 (0)	42 (0)	22 (1)
Dyspnea not related to heart failure	36 (3)	25 (3)	42 (4)	24 (4)	28 (1)	26 (1)
Pharyngitis	27 (0)	16 (<1)	30 (0)	18 (0)	22 (0)	14 (2)
Skin						
Alopecia	57 (26)	58 (35)	58 (25)	59 (42)	56 (26)	56 (26)
Rash	31 (<1)	17 (<1)	27 (0)	17 (<1)	38 (1)	18 (1)

Quelle: N Engl J Med 2001;344:783



Nutzen

Risiko



Regulatorisches Überlegungen

- „Unmet need“: HER2- positives Mamma-Ca mit schlechterer Prognose als HER2- negatives Mamma-Ca
- Wirksamkeit belegt
- Klares Signal für Kardiotoxizität,
 - Auswirkung auf Mortalität?
 - Begrenzte Patientenzahl, Nachbeobachtung begrenzt
 - Möglichkeit der Risikominimierung?



Post-hoc Analyse

End
Point

Efficacy in HER2 2+ versus HER2 3+ Patients in Combination Therapy: Median (95%CI)				
Parameter	Her2 3+		Her2 2+	
	H+P N=68	P N=77	H+P N=24	P N=19
TTP (months)	7.1 (6.2-12.0)	3.0 (2.0-4.4)	5.3 (3.4-6.6)	2.7 (2.0-5.3)
Survival time (months)*	24.8 (18.6-33.7)	17.9 (11.2-23.8)	16.8 (11.8-25.1)	19.8 (8.1-26.9)
Response rate (%)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	21% (7 - 42)	16% (3 - 40)

*Cut-off April 99

Source: [European Public Assessment Report \(WC500049816\)](#)

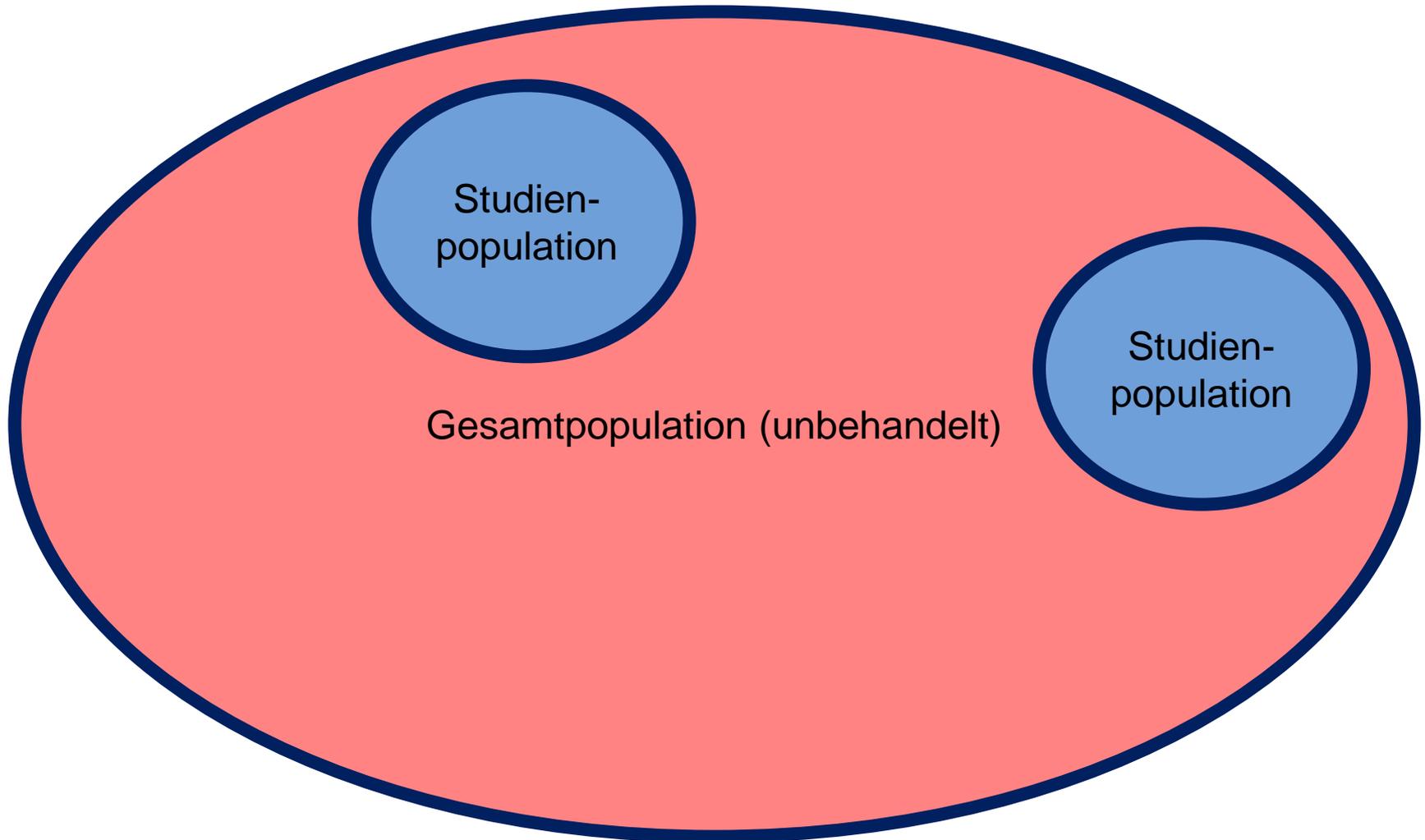


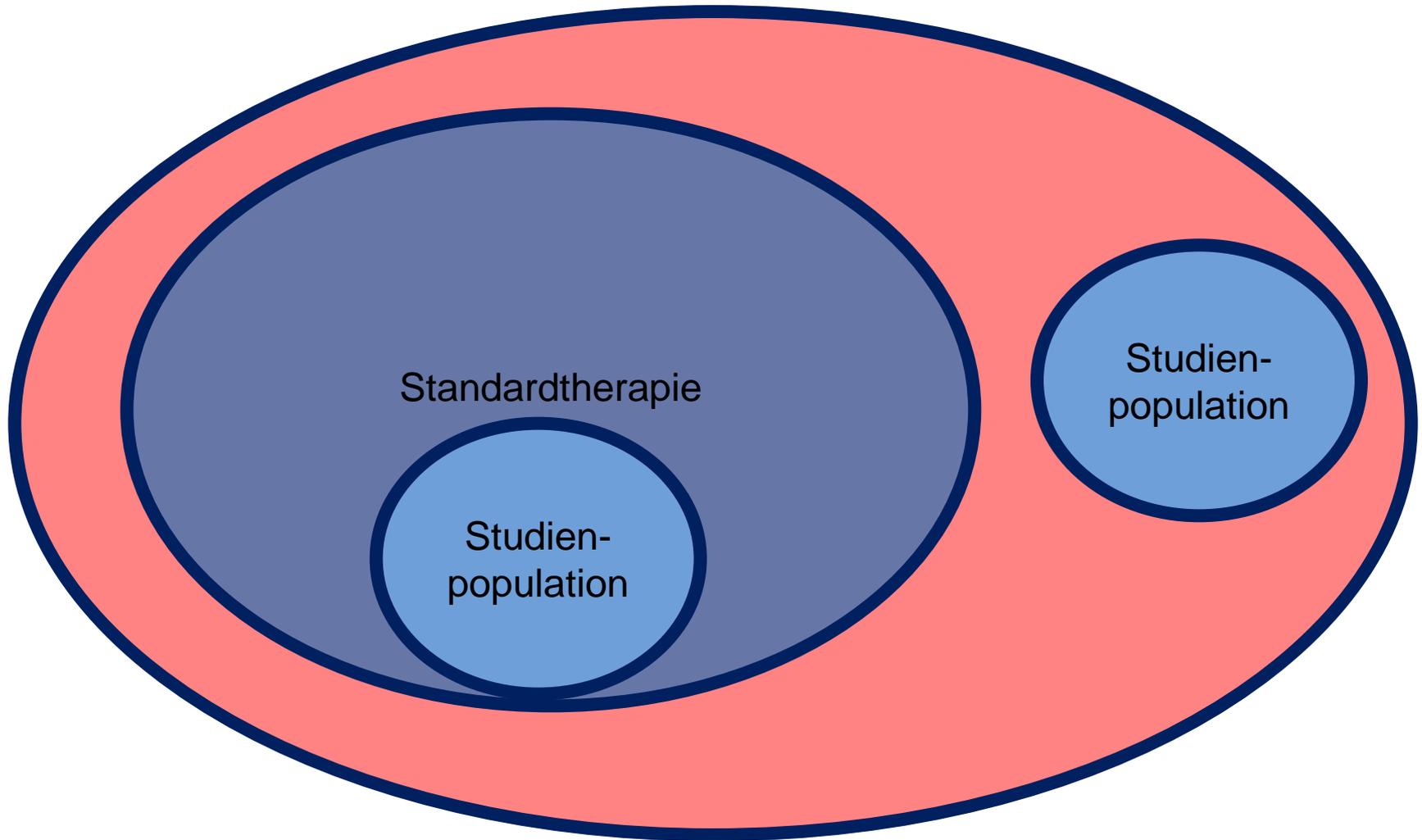
Nutzen-Risiko Abwägung bei Zulassung

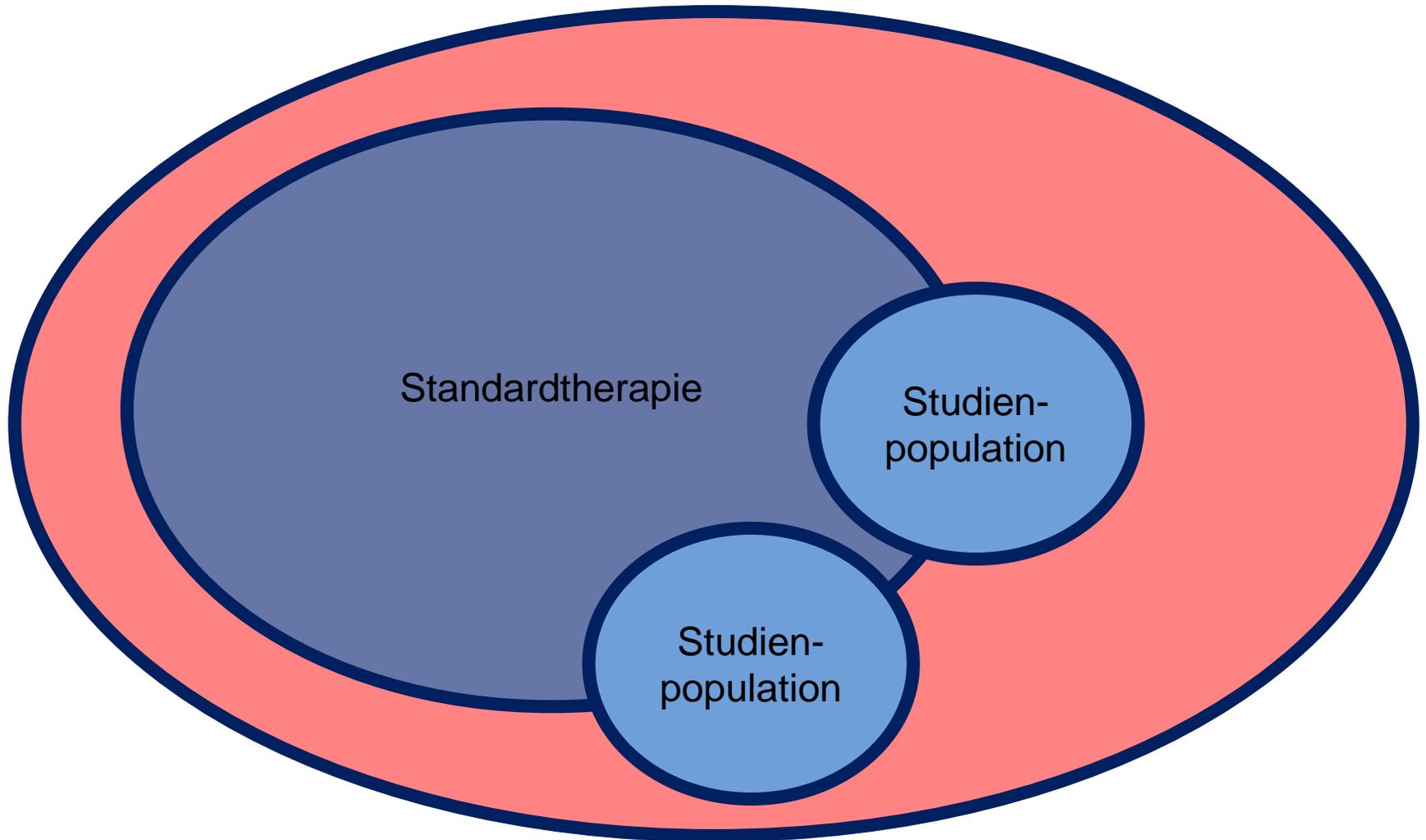
- Keine Zulassung in der untersuchten Gesamtpopulation der Zulassungsstudie trotz relevanter Wirksamkeit
 - Kardiotoxizität (Unsicherheit bezüglich Häufigkeit, Schweregrad, Verlauf)
 - Andere AE: Infusionsreaktionen, Anaphylaxie, Infektionen, ARDS
- Zulassung nur in Kombination mit Paclitaxel (nicht mit Anthrazyklin)
- Beschränkung auf HER2 3+ Population (bessere Wirksamkeit, biologische Plausibilität)
- Monitoring der kardialen Funktion unter Therapie (Risikominimierung)



Extrapolation

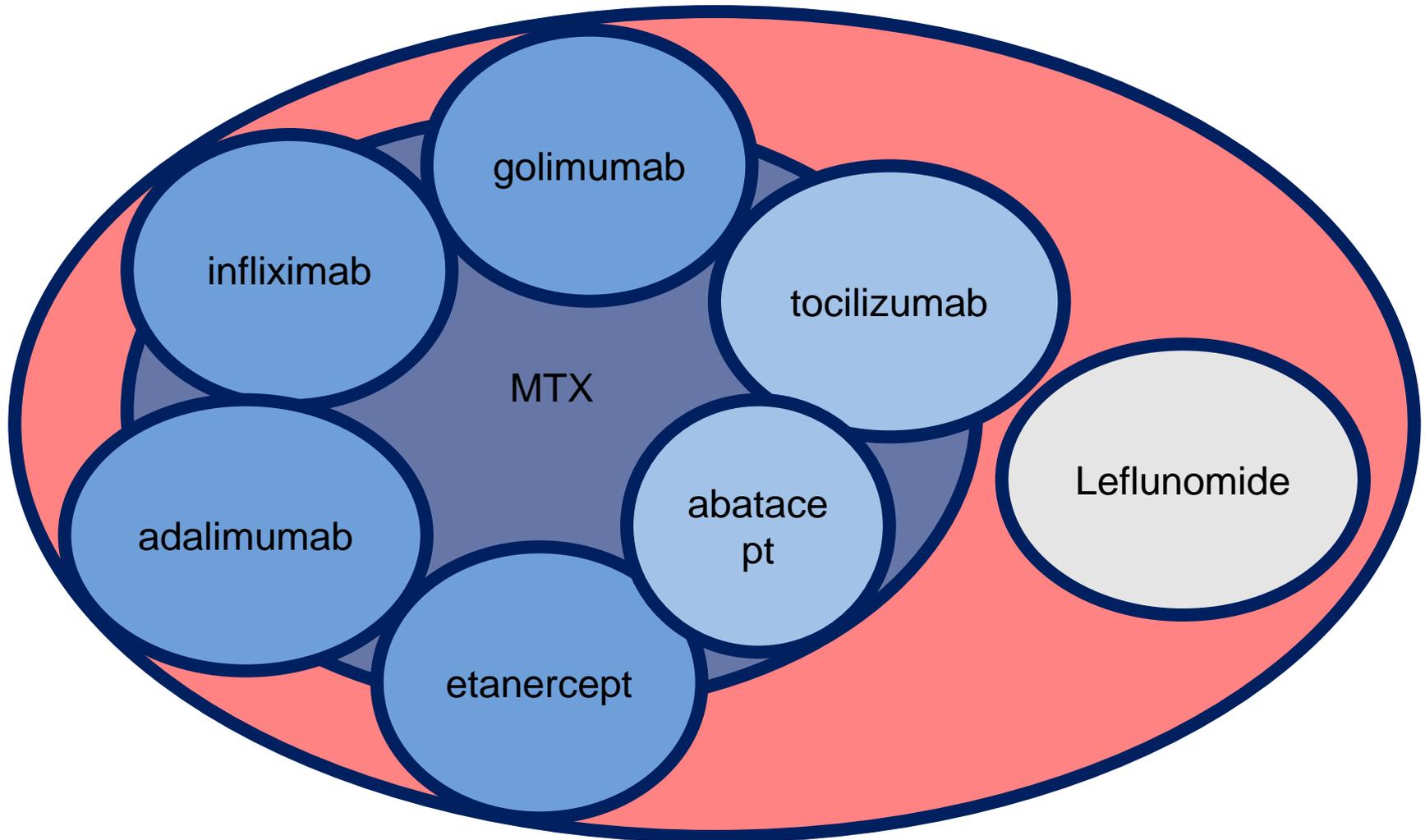








Rheumatoide Arthritis





Therapeutisches Umfeld bei rheumatoider Arthritis

- Aktive Fachgesellschaften mit kontinuierlicher Anpassung der Leitlinien an akkumulierende Evidenz (unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte?)
- Sehr wahrscheinlich Veränderung der Studienpopulationen durch wirksamere Therapien
- In den letzten 15 Jahren deutliche Zunahme der therapeutischen Optionen
 - Unmöglichkeit alle Kombinationen, Abfolgen und „Therapielinien“ in vergleichenden Studien zu untersuchen
 - Artificielle Differenzierung von Subpopulationen nach Vortherapie durch Zulassungsentscheidungen
- Extrapolation von Wirksamkeitsdaten aus ausgesuchten Studienpopulationen auf Gesamtpopulation (?) ist sinnvoll und notwendig
- Extrapolation von Sicherheitsdaten zwischen „Subpopulationen“ möglich ?



Zielpopulation („Indikation“)

- Ausmass der Extrapolation
 - Jede Zulassung beinhaltet Extrapolationselemente
 - Evidenzbasis ist nicht einheitlich
 - Anzahl der Studien
 - Charakterisierung der Population
 - Populationsgröße
 - Dauer der Studie
 - Ausmass supportiver Studien
 - Biologische Plausibilität

- Es gibt keine objektive Methodik um externe Validität zu bestimmen und zu etablieren



Aspekte, die Einfluß auf Entscheidung nehmen

- Erkrankungscharakteristika
- Subgruppenanalysen
- Supportive Daten (Phase II)
- Inspektionsergebnisse (z.B. Ausschluss von Daten aus Studienzentren mit fragwürdiger Datenqualität und Re-Analyse)
- Therapeutische Alternativen, Qualität der Evidenz für diese Alternativen
- Therapeutisches Umfeld (z.B. wer ist der vermutliche Behandler)
 - Behandler dürfen nicht unnötig in der Wahl der Therapie eingeschränkt werden („EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.“)
- Regulatorische Vorentscheidungen für ähnliche Produkte (Konsistenz, Verhinderung von nicht gerechtfertigter Differenzierung der Produkte einer Klasse)



Zentrale Rolle der Nutzen-Risiko-Abwägung

- EMA Benefit-Risk Project
 - Besser strukturierte Darstellung
 - Explizite Darstellung (Effects table)
 - Verbesserung des EPAR zur Rechtfertigung und Erklärung der getroffenen Entscheidungen

- Patientenbeteiligung



Fazit

- Jede regulatorische Entscheidung hat zwei grundsätzliche Möglichkeiten einer Fehlentscheidung
 - Arzneimittel mit ungünstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis wird zugelassen
 - Arzneimittel mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis wird nicht zugelassen
- Risiko der regulatorischen Fehlentscheidung muss gegen das Risiko, dem Patienten eine wirksame Therapie vorzuenthalten, oder eine nicht-wirksame Therapie zur Verfügung zu stellen, abgewogen werden
- **Abwägung der einzelnen Komponenten für die Beschreibung von Nutzen und Risiko, und die Abwägung des „regulatorischen Risikos“ sind auch Werteentscheidungen und Einschätzungen**
- **Nutzen-Risiko-Abwägung in der Population, die letztlich in der Indikation beschrieben wird, ist entscheidend für Zulassung**



Ehrlich in seinem Arbeitszimmer