



Die Perspektive der Industrie: Warum Studien scheitern können

*Klaus Weber, Director Medical Affairs Operations
25.11.2016 | Medical & Scientific Affairs*

Stand: April 2016

Janssen im Kurz-Porträt
Wer wir sind

Janssen im Porträt

Wer wir sind



Eines der
**FÜHRENDEN FORSCHENDEN
PHARMAUNTERNEHMEN**



Jahre

1953 gegründet
Seit **1959** in **DEUTSCHLAND**
Seit **1961** TEIL VON
JOHNSON & JOHNSON



4,7 Millionen Menschen wurden
2015 in Deutschland mit
Janssen-Präparaten behandelt.

Umsatz 2015:
RUND 28,7 MRD. EURO



Davon
1,07 MRD.
Euro in **DEUTSCHLAND**

4 medizinische
Schwerpunktgebiete:
INFEKTILOGIE
IMMUNOLOGIE
ONKOLOGIE
PSYCHIATRIE



11 WIRKSTOFFE auf
der **WHO-LISTE**
DER UNVERZICHTBAREN
ARZNEIMITTEL

Präsent auf
5 Kontinenten



8 Forschungs- und
Entwicklungsstätten
9 Produktionsstandorte **IN EUROPA**



Mitarbeiter weltweit: rund **40.000**
Davon mehr als **800** in Deutschland



Studien in DE:
Phase 0-III intern: **60-70**
Phase I-III extern: **50-60**
Lokale Studien: **ca. 45**

MEHR ALS 70 Substanzen in der
frühen Entwicklung und etwa



150 laufende Forschungsprojekte

Warum führen wir Studien durch?

1. Zulassung von neuen innovativen Medikamenten
2. Zulassungserweiterungen von bestehenden Medikamenten
3. Füllen von Datenlücken nach Zulassung
4. Real World Evidenz: Nutzen-Risiko Beleg in der „Normalpopulation“ – Nicht-interventionelle Studie
5. *In DE: Studien, die nur dem AMNOG dienen*

Warum Studien scheitern können?

Zitate:

Warum Studien scheitern können?

Zitate:

„Studien scheitern nicht!“

„Die Ergebnisse sind nicht immer erwartet.“

„Jede Studie endet mit einer Aussage.“

„Einseitigkeit statt Vielschichtigkeit in der Betrachtung bedingt diese Aussage.“

„Was führt denn zu unerwarteten Studienverläufen?“

Wer beurteilt das Scheitern?

Zulassung = AMNOG?

Nutzen-Risiko Bewertung = Frühe Nutzenbewertung?



Oft ein Balanceakt:

Zeit ist ein sehr wichtiger Faktor für die erfolgreiche Zulassung und damit eine bessere Behandlung von Patienten.

Eine Zulassung mit Phase II Daten kann als nicht-ausreichend im AMNOG Verfahren betrachtet werden (trotz high unmet medical need).

Subgruppenanalysen sind häufig nicht statistisch auswertbar.

Gemeinsames Verständnis der relevanten Studienendpunkte wäre wichtig (klinisch relevante Surrogat-Marker).

Unterschiedliche Therapieprinzipien in den Regionen (EMA, FDA). Keine geeignete zulässige Vergleichstherapie?

Diskrepanz zwischen EMA/FDA Zulassung und lokaler Bewertung in den Ländern.

Ist ein Nicht-Erfüllen einzelner Kriterien schon als Scheitern zu betrachten?

Die größte Tragödie in der Wissenschaft überhaupt ist der Tod einer wunderschönen Hypothese durch die Hand einer hässlichen Tatsache.

Thomas Henry Huxley (1825 – 1895)

Warum können Studien scheitern?

1. Zulassung von neuen innovativen Medikamenten
2. Zulassungserweiterungen von bestehenden Medikamenten
3. Füllen von Datenlücken nach Zulassung
4. Real World Evidenz: Nutzen-Risiko Beleg in der „Normalpopulation“ – Nicht-interventionelle Studie
5. *In DE: Studien, die nur dem AMNOG dienen*

1. & 2. Zulassung & Zulassungserweiterung

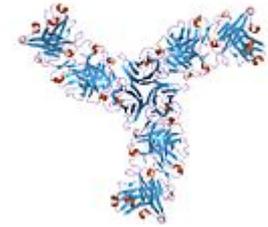
Phase I-III Studien werden von Globalen Clinical Operations oder Clinical Research Organisationen durchgeführt

- Phase I-III sind mit FDA und EMA abgestimmt.
- PEI und BfArM genehmigen und beraten.
- Bundesamt für Strahlenschutz: Genehmigung ist ein relevanter Zeitfaktor.
- Zeit kann mit viel Einsatz beeinflusst werden.
- Die Vergleichbarkeit der Patienten ist wichtig.
- Häufigstes Scheitern einer Zulassungsstudie ist die nicht signifikant bessere Arzneimittelwirkung oder die unerwünschte Wirkung.
- Das häufig genannte Problem nicht ausreichender Rekrutierung von Patienten ist bei Phase I-III Studien nicht führend.



Beispiel 1

TGN 1412 der Firma TeGenero Immuno Therapeutics und Boehringer Ingelheim



- TGN1412 ist ein agonistischer monoklonaler Antikörper, gegen das CD28-Antigen auf T-Lymphozyten. Angedachter klinischer Einsatz: Immunmodulation.
- Weiter Labore und Firmen forschten und forschen an Co-Stimulation und Blockade via CD28.
- Aktuell zugelassene Medikamente sind abatacept und belatacept, welche durch Hemmung von CD80/86 die Co-Stimulation via CD28 hemmen.
- Im März 2006 Start einer Phase I Studie durch eine erfahrene CRO in einer etablierten Phase I Unit (London).
- Nach Gabe einer subklinischen Dosis an 6 Probanden hatten diese einen Zytokinsturm, d.h. eine maximal inflammatorische und lebensbedrohliche Reaktion mit Multiorganversagen.
- Alle 6 Probanden überlebten.

Quelle: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz October 2007, Volume 50, Issue 10, pp 1213–122

Folge: Richtlinie der EMA und des PEI

z.B. sequenzieller Einsatz in Phase I



European Medicines Agency

London, 19 July 2007

Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07

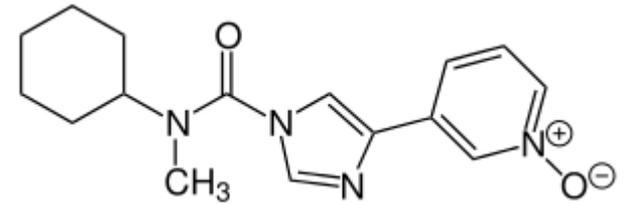
**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-
HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS**

| | |
|--|------------------|
| DRAFT AGREED BY CHMP EXPERT GROUP | 6 March 2007 |
| ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION | 22 March 2007 |
| END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) | 23 May 2007 |
| AGREED BY CHMP EXPERT GROUP | 4 July 2007 |
| ADOPTION BY CHMP | 19 July 2007 |
| DATE FOR COMING INTO EFFECT | 1 September 2007 |

Beispiel 2

BIA 10-2474 der Firma Bial Portela



- BIA 10-2474 ist ein Inhibitor der Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) und wirkt am menschlichen Endocannabinoid-System.
- Mehre Forschungsprojekte beschäftigen sich mit FAAH Wirkstoffen.
- 2015 Start einer Phase I Studie durch BIOTRIAL.
- Januar 2016 Dosissteigerung mit der Folge von schweren Verläufen mit einem Todesfall und drei Probanden mit neurologischen Folgeschäden.

Quelle: www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/02/04/

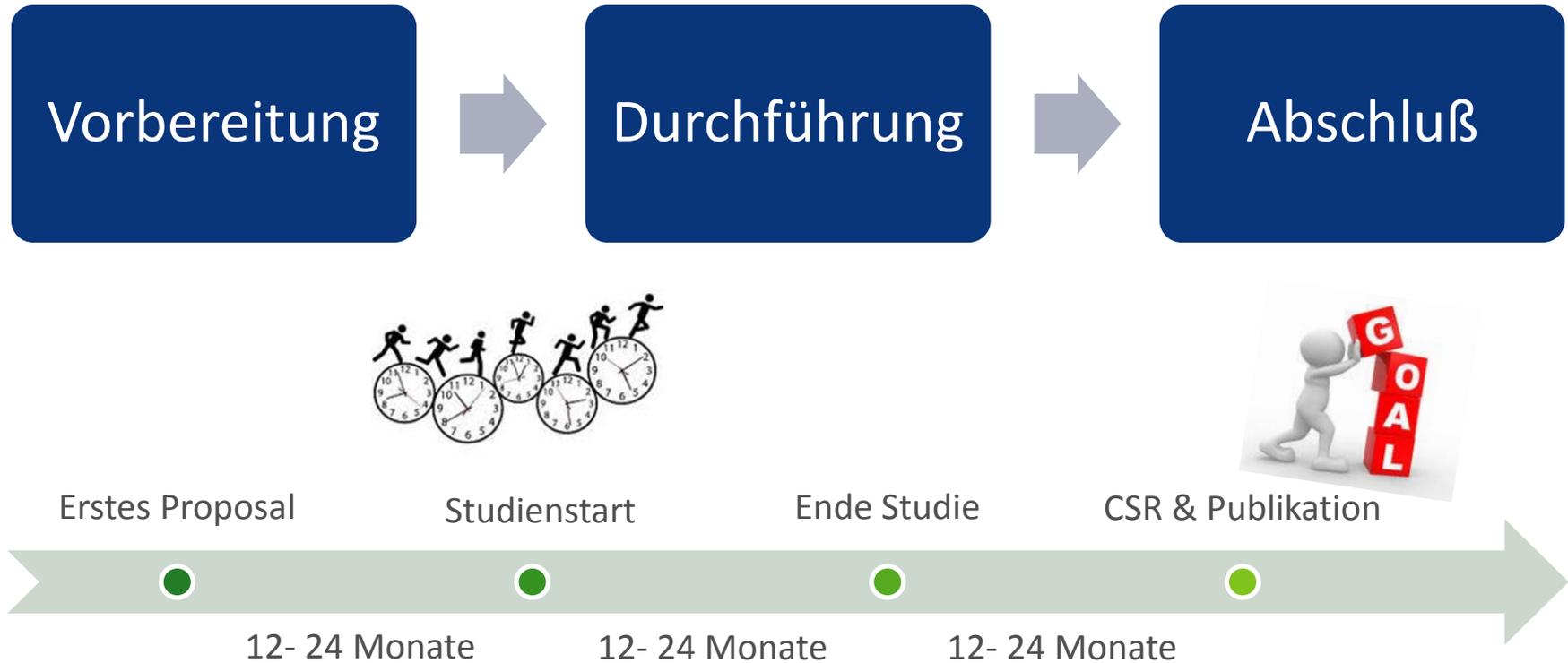
Sicherheit für Probanden und Patienten ist am wichtigsten!

Warum führen wir Studien durch?

1. Zulassung von neuen innovativen Medikamenten
2. Zulassungserweiterungen von bestehenden Medikamenten
3. Füllen von Datenlücken nach Zulassung
4. Real World Evidenz: Nutzen-Risiko Beleg in der „Normalpopulation“ – Nicht-interventionelle Studie
5. *In DE: Studien, die nur dem AMNOG dienen*

Wie führen wir Studien durch?

Phase IV, IIS, RWE, etc.



Milestones? Na gut.....

Company Sponsored & Investigator Initiated Studies
(interventional & non-interventional design)



Kritikpunkt Veröffentlichung von Daten und Publikation von Ergebnissen



Yale University Open Data Access (YODA)

the YODA PROJECT Forging a unified scientific community

ABOUT REQUEST TRIALS FAQS LOG IN

Trials

NCT NUMBER

Search

OR Filter by:

PRODUCT NAME Select All

- CONCERTA®
- DOXIL®
- EDURANT®
- iFuse Implant System

GENERIC NAME Select All

- Abiraterone acetate
- Bedaquiline/TMC207
- Canagliflozin
- Catheter

| NCT Number | Generic Name | Title | Enrollment* | CSR Summary |
|-------------|---------------------|---|-------------|----------------------|
| NCT00638690 | Abiraterone acetate | A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy | 1 195 | Download CSR Summary |
| NCT00887198 | Abiraterone acetate | A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | 1 088 | |
| NCT00449644 | Bedaquiline/TMC207 | A Phase II, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in | 208 | Download CSR Summary |

THE THERAPEUTIC AREA Select All

Kooperation mit der Yale University, USA

Bereitstellung von Studiendaten für Forschungszwecke:

<http://yoda.yale.edu/welcome-yoda-project>

Kritikpunkt Veröffentlichung von Daten und Publikation von Ergebnissen

<https://trialstracker.ebmdatalab.net/#/>

Es gibt Rankings, bei denen man froh ist,
an letzter Stellen zu stehen.

| | Name of sponsor | Trials missing results | Total eligible trials | Percent missing |
|---|---|------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1 | Sanofi | 285 | 435 | 65.5% |
| 2 | Novartis Pharmaceuticals | 201 | 534 | 37.6% |
| 3 | National Cancer Institute (NCI) | 194 | 558 | 34.8% |
| 4 | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris | 186 | 292 | 63.7% |
| 5 | GlaxoSmithKline | 183 | 809 | 22.6% |
| 6 | Mayo Clinic | 157 | 312 | 50.3% |
| 7 | Yonsei University | 139 | 194 | 71.6% |
| 8 | Seoul National University Hospital | 131 | 207 | 63.3% |

| | Name of sponsor | results | trials | missing |
|-----|---|---------|--------|---------|
| 284 | Coloplast A/S | 4 | 42 | 9.5% |
| 285 | Genentech, Inc. | 4 | 70 | 5.7% |
| 286 | Johnson & Johnson Vision Care, Inc. | 4 | 69 | 5.8% |
| 287 | Sunovion | 4 | 48 | 8.3% |
| 288 | Janssen Research & Development, LLC | 3 | 35 | 8.6% |
| 289 | Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. | 3 | 58 | 5.2% |
| 290 | Colgate Palmolive | 1 | 32 | 3.1% |
| 291 | Shire | 0 | 96 | 0.0% |

Gemeinsam forschen

Ausblick & Fragen der nahen Zukunft

1. Disease interception

Ansatz bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Diabetes, etc.

„Statt Diagnostik und Therapie einer manifesten Erkrankung, Vorhersage und Verhinderung der sich entwickelnden Erkrankung!“

Frage: Wie sollen Studien mit Endpunkten konzipiert werden und wie kann eine „Zulassung“ und eine Erstattung erfolgen?

2. Pragmatic trial design

Interventionelle Studien in einer klinischen Routine-Situation

„Welcher Nutzen entsteht für den Patienten im Vergleich zum Risiko?“

Frage: Wie können beide Studiendesign flexibel z.B. in Phase III eingesetzt werden, unter Gewährleistung der Sicherheit, ohne das ein unkalkulierbarer Bias entsteht?

3. Collaborative group study

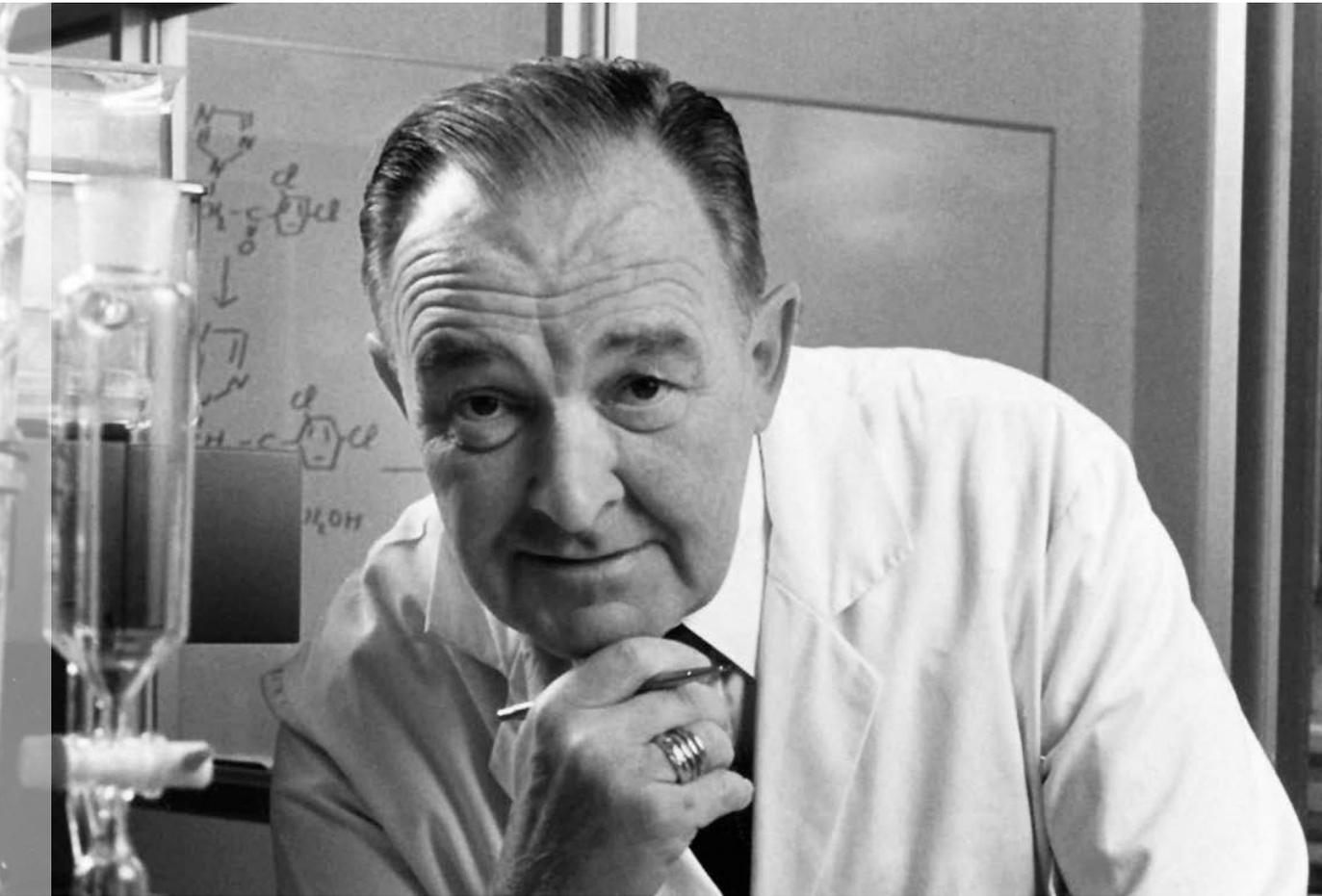
Kooperation zur Durchführung (Interventioneller) Studien.

„Jeder macht das, was er am besten kann!“

Frage: Kann die Sponsorenrolle sinnvoll geteilt werden? (Zur Zeit nach AMG nicht möglich)

Selbstverständnis

In der Tradition unseres Gründers



**„Zeit ist kostbar.
Es ist fünf vor
zwölf und der
Patient wartet.“**

Dr. Paul Janssen
(1926 – 2003)

janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES

OF *Johnson & Johnson*

