Krebs: Alles ganz anders?

Gibt es Unterschiede bei der Zulassung onkologischer gegenüber nicht onkologischen Arzneimitteln?

Harald Enzmann, Karl Broich

23. November 2012

Übersicht

- **Die Fragestellung**
  - Zulassung onkologischer Arzneimittel - besonders oder bevorzugt?
- **Grundsätze der Zulassung von Arzneimittel**
  - Ziel und Zweck der Arzneimittelzulassung
  - Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmazeutische Qualität
- **Besonderheiten onkologischer Arzneimittel**
  - Endpunkte und deren klinische Relevanz
  - Zunehmende Stratifizierung und Orphanisierung
- **Zulassung als Teil der Entwicklung onkologischer Arzneimittel**
  - Geteilte Verantwortung in Europa
  - Verschiedene Entwicklungsschritte sind vernetzt

Die Fragestellung - besonders oder bevorzugt?

Die Fragestellung - besonders oder bevorzugt?

Die Fragestellung - besonders oder bevorzugt?

Übersicht

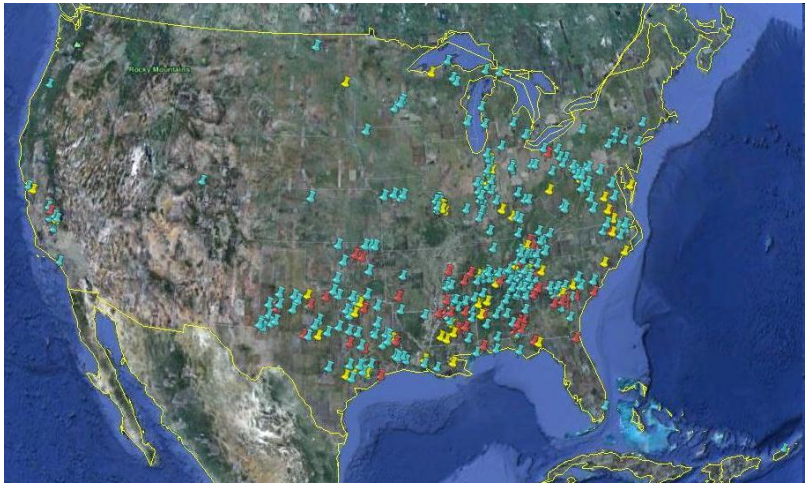
- **Die Fragestellung**
  - Zulassung onkologischer Arzneimittel - besonders oder bevorzugt?
- **Grundsätze der Zulassung von Arzneimittel**
  - Ziel und Zweck der Arzneimittelzulassung
  - Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmazeutische Qualität
- **Besonderheiten onkologischer Arzneimittel**
  - Endpunkte und deren klinische Relevanz
  - Zunehmende Stratifizierung und Orphanisierung
- **Zulassung als Teil der Entwicklung onkologischer Arzneimittel**
  - Geteilte Verantwortung in Europa
  - Verschiedene Entwicklungsschritte sind vernetzt

Grundsätze der Zulassung von Arzneimitteln

Ziel und Zweck der staatlichen Kontrolle von Arzneimitteln: zum Schutz der Patienten

USA

1936 Sulfonamid / Diethylenglykol



Über 100 Tote in USA

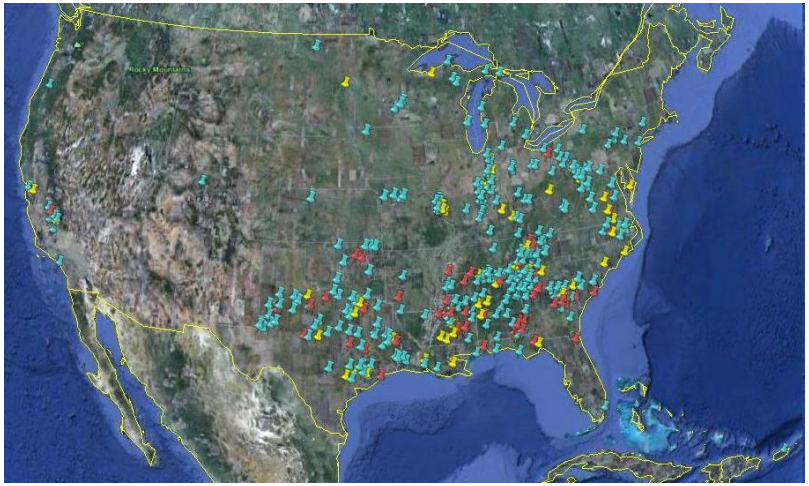
1938: Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

Grundsätze der Zulassung von Arzneimitteln

Ziel und Zweck der staatlichen Kontrolle von Arzneimitteln: zum Schutz der Patienten

USA

1936 Sulfonamid / Diethylenglykol

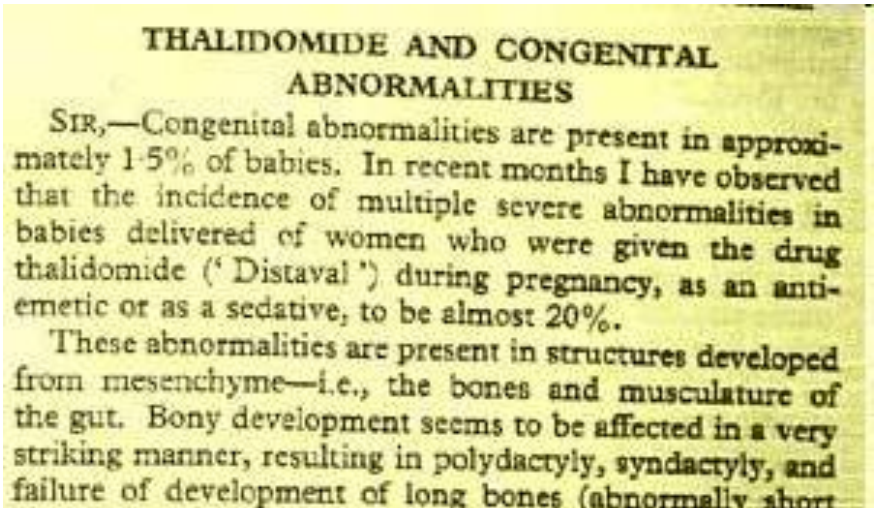


Über 100 Tote in USA

1938: Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

Deutschland

1961 Thalidomid



THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short

Über 10 000 Missbildungen weltweit

1964: Registrierung mit Beleg von Qualität, Unbedenklichkeit, Wirksamkeit

Die Inhalte der Arzneimittelzulassung

Die drei Eckpunkte der Beurteilung von Arzneimitteln

Wirksamkeit	=	*Efficacy*
Unbedenklichkeit, Sicherheit	=	*Safety*
Pharmazeutische Qualität	=	*Quality*

Die Inhalte der Arzneimittelzulassung

Die drei Eckpunkte der Beurteilung von Arzneimitteln

Wirksamkeit	=	*Efficacy*
Unbedenklichkeit, Sicherheit	=	*Safety*
Pharmazeutische Qualität	=	*Quality*

Nicht:

Preisgestaltung und Kostenerstattung in staatlichem Sozialsystem und Versicherungssystem

Die **WIRKSAMKEIT** von Arzneimitteln

Beleg der erwünschten therapeutischen Wirkung durch klinische Studien

1. **Prospektiv, doppel-blind, gegen Plazebo und/oder Standardtherapie**
2. **Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit der Wirksamkeit**

Die **WIRKSAMKEIT** von Arzneimitteln

Beleg der erwünschten therapeutischen Wirkung durch klinische Studien

1. **Prospektiv, doppel-blind, gegen Plazebo und/oder Standardtherapie**
2. **Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit der Wirksamkeit**
3. **Klinisch relevanter Endpunkt**

Die **SICHERHEIT** von Arzneimitteln

- **Präklinisch – vor Studien am Menschen**
  - **Ausschluß unvertretbarer Nebenwirkungen vor der Untersuchung am Menschen**
  - **Vorhersage zu erwartender Nebenwirkungen**
- **In der klinischen Entwicklung - parallel zu oder in Wirksamkeitsstudien**
  - **Prospektiv**
  - **Doppel-blind**
  - **Gegen Plazebo und/oder Standardtherapie**
- **Nach Markteinführung**
  - **Überwachung von Nebenwirkungen (Pharmakovigilanz)**

Grundsätze der Zulassung von Arzneimitteln

Die PHARMAZEUTISCHE QUALITÄT von Arzneimitteln

- **Für innovative Arzneimittel praktisch nie prohibitiv**
- **Für Generika wichtig**
- **So gut wie sinnvollerweise möglich**
  - **ALARA: as low as reasonable achievable**
  - **TCC-Konzept: threshold of toxicological concern**

Übersicht

- **Die Fragestellung**
  - Zulassung onkologischer Arzneimittel - besonders oder bevorzugt?
- **Grundsätze der Zulassung von Arzneimittel**
  - Ziel und Zweck der Arzneimittelzulassung
  - Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmazeutische Qualität
- **Besonderheiten onkologischer Arzneimittel**
  - Endpunkte und deren klinische Relevanz
  - Zunehmende Stratifizierung und Orphanisierung
- **Zulassung als Teil der Entwicklung onkologischer Arzneimittel**
  - Geteilte Verantwortung in Europa
  - Verschiedene Entwicklungsschritte sind vernetzt

Klinisch relevante Endpunkte

- **Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben**
  - **Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS) sind umfassende, integrative Endpunkte, die Wirksamkeit *UND* Sicherheit beinhalten**
  - **Zum Vergleich: Endpunkt in Diabetes mellitus = HbA1c, Endpunkt in Hypertonie = mmHg.**
  - *Acceptable primary endpoints include OS and PFS/DFS. If PFS/DFS is the selected primary endpoint, OS should be reported as a secondary and vice versa". **
-

* GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN, CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr. Effective June 2006

Mögliche Akzeptanz nur von PFS – Daten:

- **Herausragende Wirkung**
  - *"In situations where there is a large effect on PFS, a long expected survival after progression, or a clearly favourable safety profile, precise estimates of OS may not be needed for approval."* *****
  - **Bei klarer Wirkung ist ein schnellstmögliche Verfügbarkeit des Arzneimittels wichtig.**
  - **Wirkung auf OS wird mit hoher Wahrscheinlichkeit erwartet, Bestimmung der Größe der Wirkung erst nach Zulassung.**

* GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN, CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr. Effective June 2006

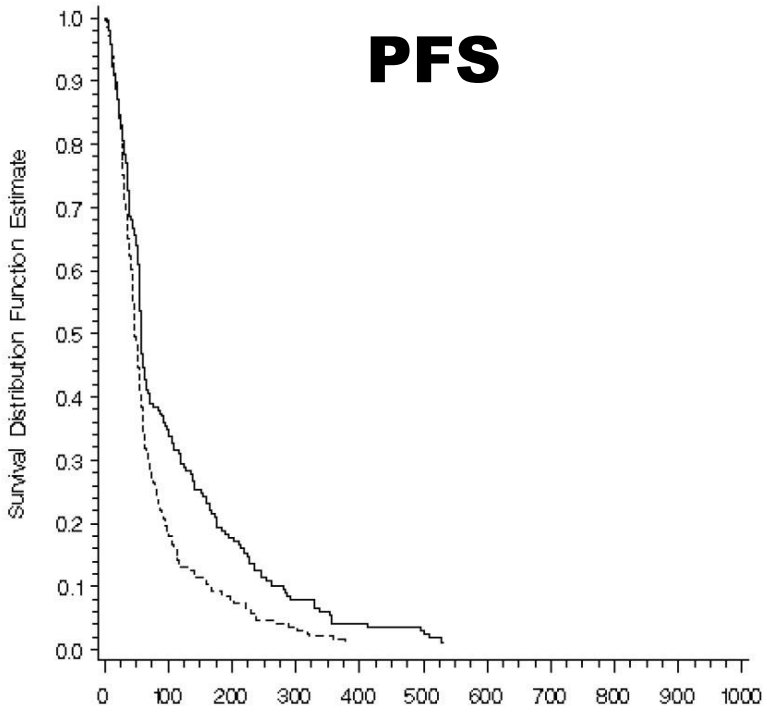
Mögliche Akzeptanz nur von PFS – Daten:

- **Herausragende Wirkung**
  - *"In situations where there is a large effect on PFS, a long expected survival after progression, or a clearly favourable safety profile, precise estimates of OS may not be needed for approval."* *****
  - **Bei klarer Wirkung ist ein schnellstmögliche Verfügbarkeit des Arzneimittels wichtig.**
  - **Wirkung auf OS wird mit hoher Wahrscheinlichkeit erwartet, Bestimmung der Größe der Wirkung erst nach Zulassung.**
- **Weitere Behandlungsoptionen für den weiteren Verlauf der Erkrankung sind vorhanden**
  - *"PFS is an acceptable endpoint in situations where it is expected that further lines of treatment with effect on OS may importantly hamper the detection of a relevant treatment effect on OS". **
  - **Bestimmung der Gesamtüberlebensrate ethisch nicht vertretbar**
  - **Verzögerung des Beginns der (z.B. zytotoxischen) Folgetherapie kann schon für sich allein ein Nutzen sein.**

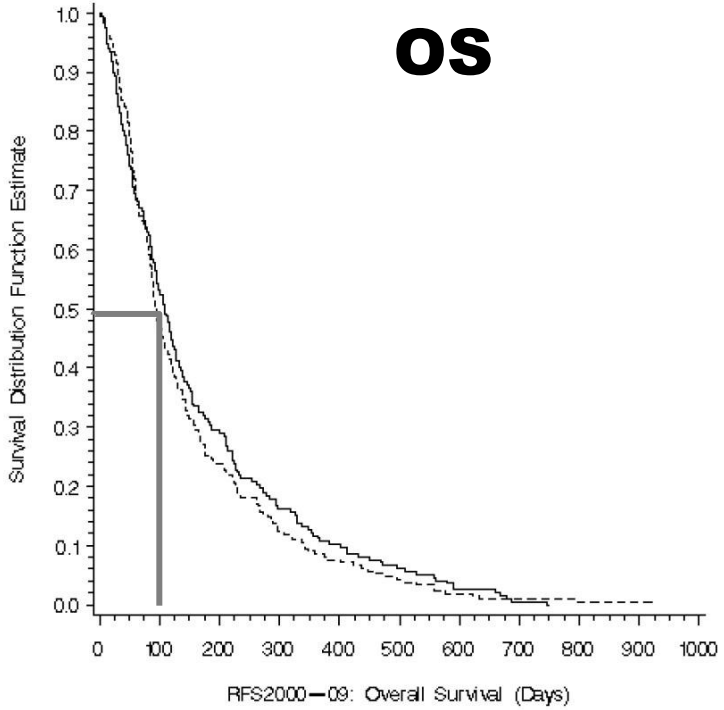
* GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN, CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr. Effective June 2006

Beispiel: PFS allein nicht ausreichend

PFS



OS



Last line: Insgesamt sehr geringe Überlebenszeit
Kein relevater Effekt auf Überleben

Grenzfall Ixempra: USA positive, Europa negativ

	Studie 1 (CA163046)	Studie 2 (CA163048)
„Well characterised target population of relevance for clinical practice“	Pat. mit fortgeschrittenem Mammakarzinom Resistent gegen Taxane und Resistent gegen Anthracyclinen oder hatten mind. bestimmte Menge an Anthracyclinen erhalten	Pat. mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthracyclin- und Taxenvorbehandlung
Randomisation	Ja, Ixempra als add-on zu Xeloda (Capecitabine)	Ja, Ixempra als add-on zu Xeloda (Capecitabine)
Referenz	Capecitabinebehandlung	Capecitabinebehandlung
Verblindung	Nicht verblindet	Nicht verblindet
Prim. Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtüberleben (OS)

Grenzfall Ixempra (2)

	Studie 1 (CA163046)	Studie 2 (CA163048)
Wirksamkeit	**PFS**: 5,8 vs 4, 2 Monate HR 0.75 (0.64-0.88) **OS**: 12.9 vs 11.1 Monate HR 0.90 (0.77-1.05) **ORR** 34,7% vs 14,3%	**PFS**: 6,2 vs 4, 4 Monate HR 0.79 (0.69-0.90) **OS**: 16.4 vs 15.6 Monate HR 0.90 (0.78-1.03) **ORR** 43,3% vs 28,8%
Unbedenklichkeit	**Kombinationsarme**: Hohe Abbruchrate, Hohe Rate an Grad 3 und 4 Toxizitäten, Hämatotoxizität, febrile Neutropenien 5 und 7 % **Neuropathie bei ca. 65% der Pat.; bei ca 24 % beeinträchtigt die Neuropathie die täglichen Verrichtungen, nur z.T. reversibel**	
Nutzen-Risiko-Bewertung CHMP	Wirkung auf PFS und OS <2 Monate, OS nicht stat. sign. CHMP-Mehrheit: Ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis in Anbetracht der zusätzlichen Toxizität Abweichendes Minderheitenvotum betrachtet die Unterschiede für Progressionsfreies Überleben und Remissionsrate als *significant benefit* in der stark vorbehandelten Patientengruppe	

Übersicht

- **Die Fragestellung**
  - Zulassung onkologischer Arzneimittel - besonders oder bevorzugt?
- **Grundsätze der Zulassung von Arzneimittel**
  - Ziel und Zweck der Arzneimittelzulassung
  - Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmazeutische Qualität
- **Besonderheiten onkologischer Arzneimittel**
  - Endpunkte und deren klinische Relevanz
  - Zunehmende Stratifizierung und Orphanisierung
- **Zulassung als Teil der Entwicklung onkologischer Arzneimittel**
  - Geteilte Verantwortung in Europa
  - Verschiedene Entwicklungsschritte sind vernetzt

Pharmkologische Krebstherapie 1894

Coley, W. B., Treatment of inoperable malignant tumors with the toxines of erysipelas and the bacillus prodigiosus. *American Journal of the Medical Sciences* 108:50–66, 1894. Reproduced by permission.

TREATMENT OF INOPERABLE MALIGNANT TUMORS WITH THE TOXINES OF ERYSIPELAS AND THE BACILLUS PRODIGIOSUS.[1]

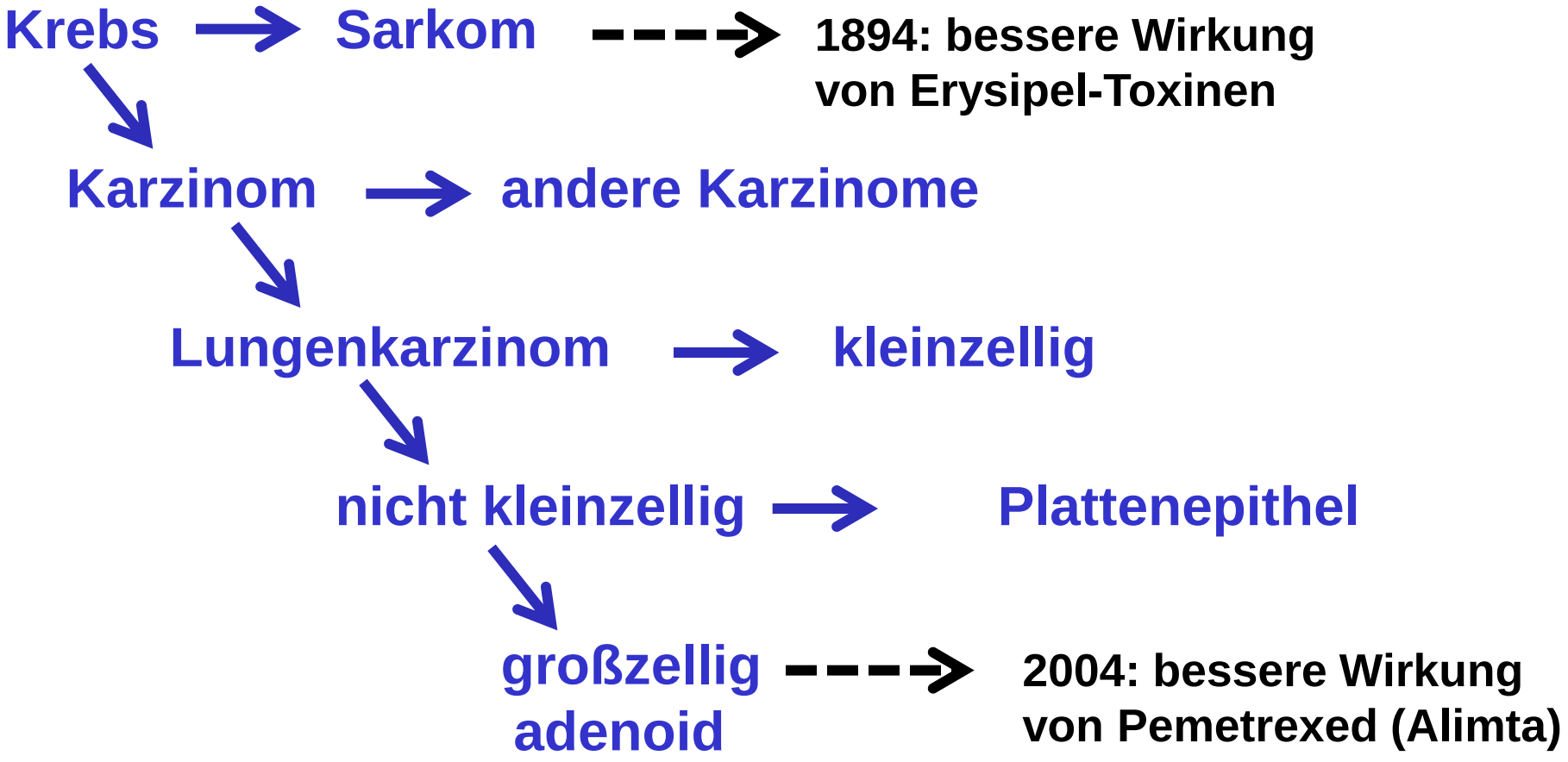
By William B. Coley, M.D.,
ATTENDING SURGEON TO THE NEW YORK CANCER HOSPITAL.

1. The curative action of erysipelas upon malignant tumors is an established fact.

2. This action is much more powerful in sarcoma than carcinoma.

Wirkung der Pharmakotherapie abhängig von der Histologie des Tumors

Zunehmende Stratifizierung (histologisch)

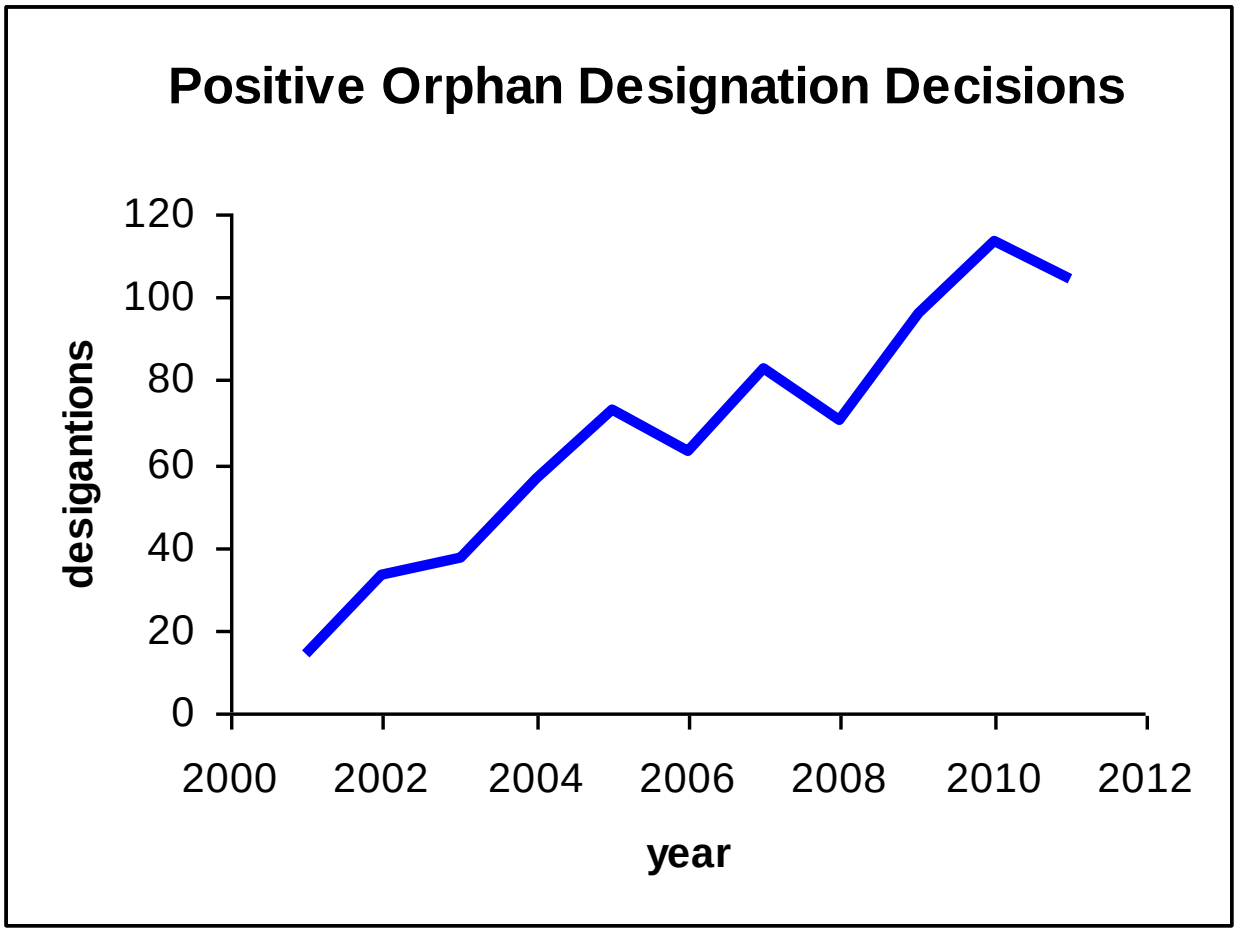


Zunehmende Stratifizierung (molekularbiologisch)

- **Tumor Biomarker zur Auswahl der Patienten**
- **Genotyp (ja/nein) oder Expression (semiquantiative)**
- **Einzeln oder in Kombination**
  - Brustkrebs seit 1980 ff. Hormonrezeptoren - Status
  - Colon-Karzinom, Cetuximab (Erbitux): KRAS wild-type, EGFR-expression)
  - Brustkrebs, Trastuzumab (Herceptin): HER2 Überexpression, Amplifizierung

- **Folgen:**
  - **Immer kleinere Patientengruppen**
  - **Immer mehr “seltene Krankheiten” und damit orphan drug status für Arzneimittel**

Zunahme der Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs)

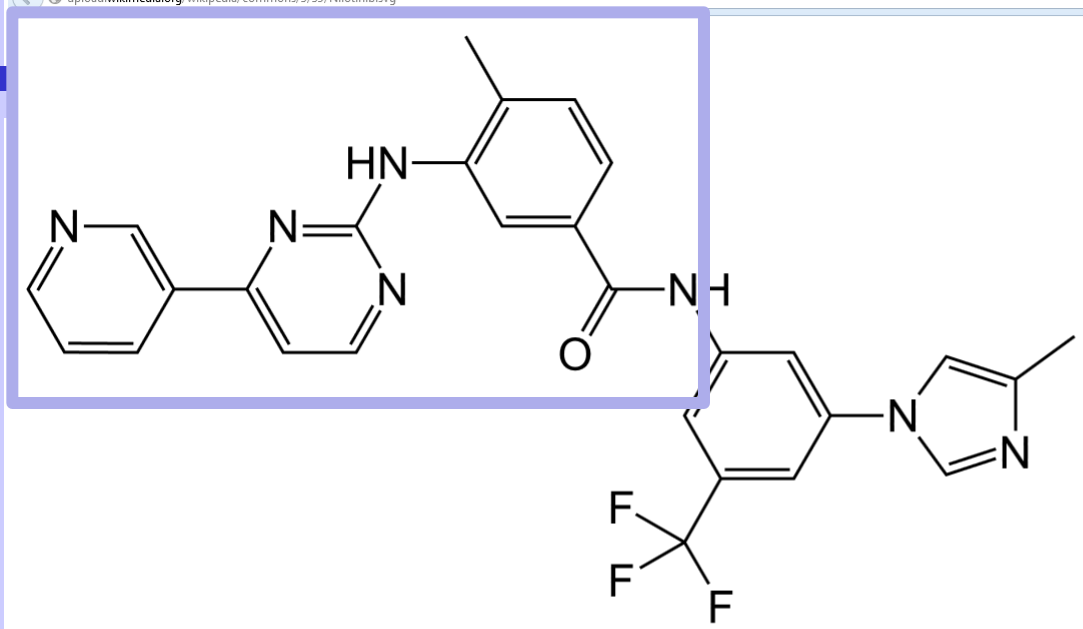


Förderung der Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs)

- Gebührenermäßigung oder –erlass für Zulassungs- und Beratungsverfahren
- Nationale Förderung
- **Vermarkungsschutz (market exclusivity)**
  - Beabsichtigter Schutz gegen “ähnliche” (similar) Produkte
  - Nicht beabsichtigt ist der Schutz durch ein Monopol auf für Patienten unverzichtbares Produkt gegen behördliche Maßnahmen (z.B. bei Qualitätsmängeln)

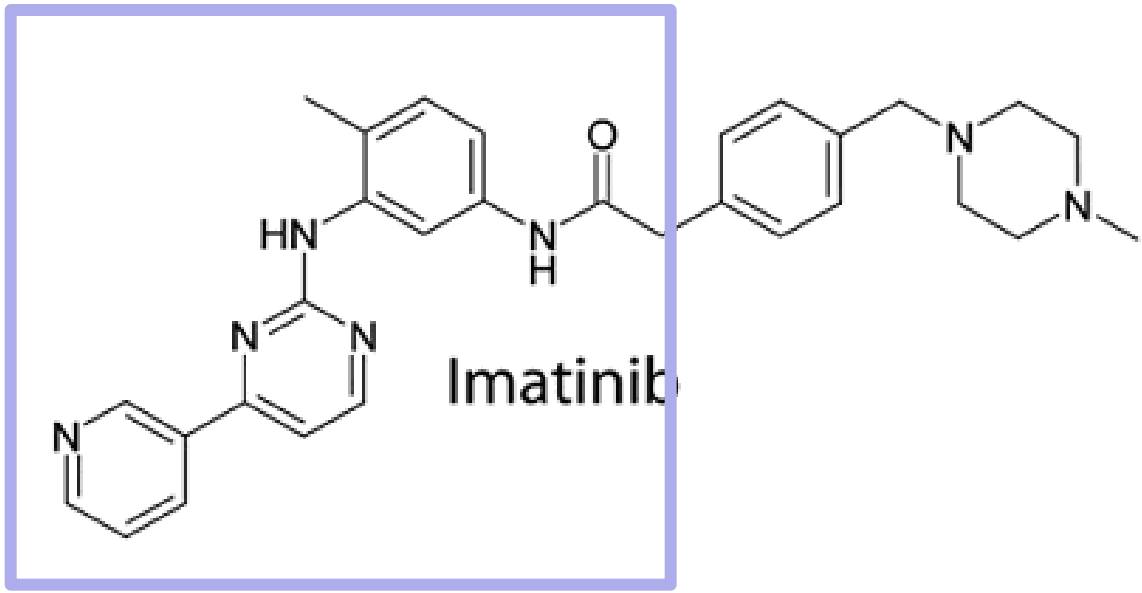
Förderung der Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs)

- Gebührenermäßigung oder –erlass für Zulassungs- und Beratungsverfahren
- Nationale Förderung
- **Vermarkungsschutz (market exclusivity)**
  - Beabsichtigter Schutz gegen “ähnliche” (similar) Produkte
  - Nicht beabsichtigt ist der Schutz durch ein Monopol auf für Patienten unverzichtbares Produkt gegen behördliche Maßnahmen (z.B. bei Qualitätsmängeln)
  - Nicht beabsichtigt ist der Schutz durch später zugelassene “similar and orphan” Produkte gegen generische Produkte eines nicht länger geschützten Produkts

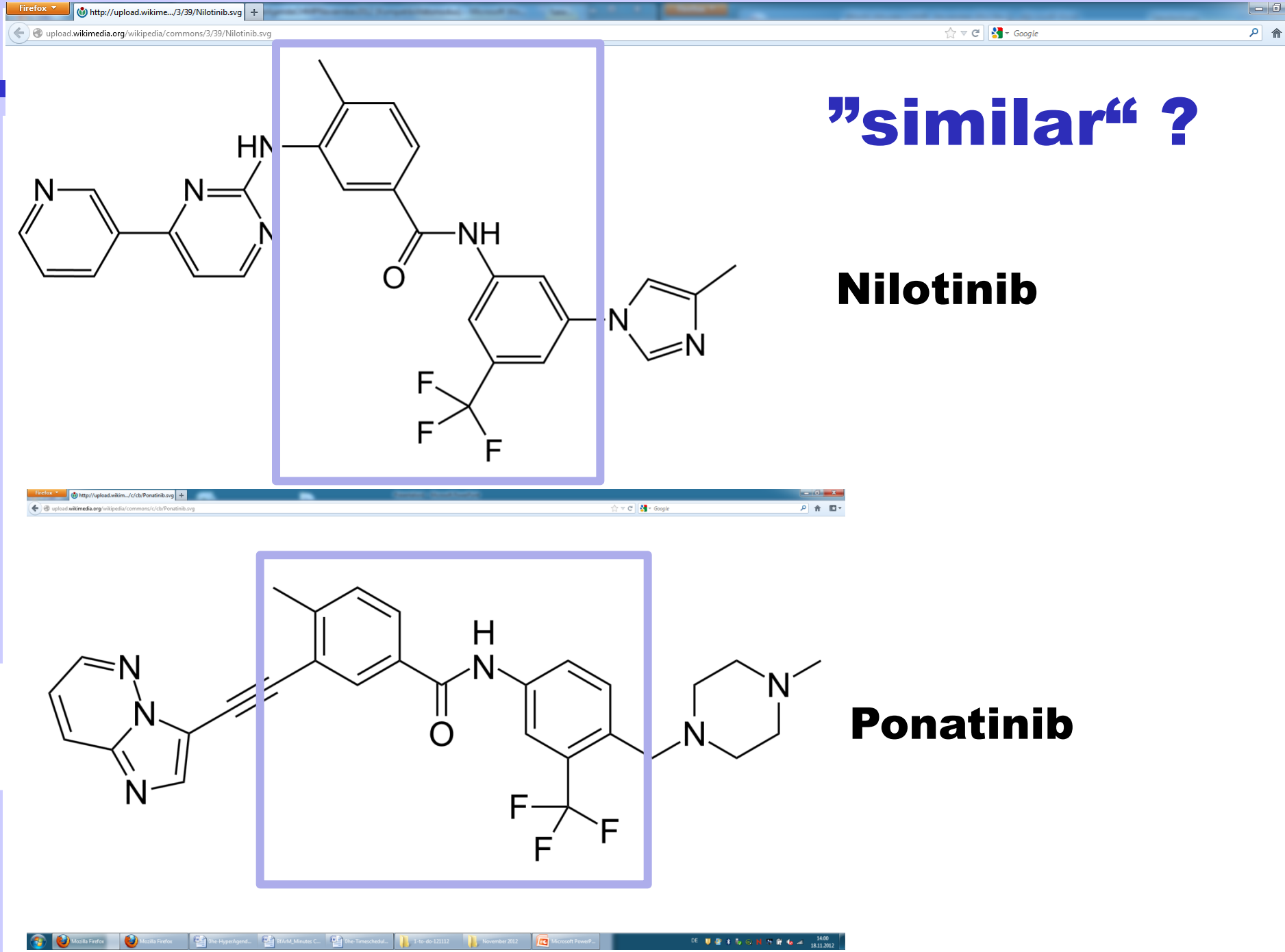


”similar“

Nilotinib



Imatinib



”similar“ ?

Nilotinib

Ponatinib

Übersicht

- **Die Fragestellung**
  - Zulassung onkologischer Arzneimittel - besonders oder bevorzugt?
- **Grundsätze der Zulassung von Arzneimittel**
  - Ziel und Zweck der Arzneimittelzulassung
  - Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmazeutische Qualität
- **Besonderheiten onkologischer Arzneimittel**
  - Endpunkte und deren klinische Relevanz
  - Zunehmende Stratifizierung und Orphanisierung
- **Zulassung als Teil der Entwicklung onkologischer Arzneimittel**
  - Geteilte Verantwortung in Europa
  - Verschiedene Entwicklungsschritte sind vernetzt

Geteilte Verantwortung in Europa

- Genehmigung klinischer Prüfungen
  - National und/oder regional
- Zulassung des Arzneimittels
  - Europäisch (EMA, CP)
- Kosten(erstattungs)frage
  - regional / national

Gemeinsames Ziel:
Nutzen für die PatientInnen

Gemeinsames Ziel: Nutzen für die PatientInnen

- Genehmigung klinischer Prüfungen
  - Ethisch vertretbar - aussagekräftig für Zulassung ?
  - Beispiel: Frage cross-over versus Überlebensdaten
- Zulassung des Arzneimittels
  - Bewertung und (vergleichende) Gewichtung von Nutzen, Risiken, Unsicherheiten
  - Nutzbar für Kostenerstattungsfragen (HTA) ?
- Kosten(erstattungs)fragen

Aufbau und Inhalt der Nutzen-Risiko Bewertung in der Zulassung

(aus der EMA Anleitung für Assessoren)

- **Benefits**
  - **Beneficial effects**
    - **Beneficial effects, focussed on but not limited to clinical efficacy**
  - **Uncertainty**
    - **Impact of supportive data, subgroup differences, assumptions and expectations**
- **Risks**
  - **Unfavourable effects**
    - **Adverse drug reactions, drug-drug interactions, toxicity profile, potential for misuse, environmental impact**
  - **Uncertainty**
    - **Trial specifics, e.g. limited no. of patients, above average supervision in trials, non-clinical safety findings**

Aufbau und Inhalt der Nutzen-Risiko Bewertung in der Zulassung

(aus der EMA Anleitung für Assessoren)

- **Assign values**
  - **Compare** the favourable effects among each other
  - **Compare** the unfavourable effects among each other
- **Assess the benefit-risk balance**
  - "Evaluation of the positive effects in relation to the risks"
  - **Compare** and **trade-off** favourable and unfavourable effects
- **Discuss the benefit-risk balance critically**
  - Impact of uncertainties
  - Values according to **perspectives of different stakeholders**
  - Need for further studies

Gemeinsames Ziel: Nutzen für die PatientInnen

- Genehmigung klinischer Prüfungen
- Zulassung des Arzneimittels
  - Bewertung und (vergleichende) Gewichtung von Nutzen, Risiken, Unsicherheiten
- Kosten(erstattungs)fragen
  - Bewertung durch HTA baut auf Bewertung im Rahmen der Zulassung auf

Begin with the End in Mind

Stephen R. Covey, 1989, The Seven Habits of Highly Effective People

Zusammenfassung

- **Die Fragestellung**
  - Onkologische Arzneimittel: besonders, nicht bevorzugt
- **Grundsätze der Zulassung von Arzneimittel**
  - Zum Schutz der Patientinnen und Patienten
  - Klinisch relevante Wirksamkeit, angemessene Sicherheit
  - Kosten sind für die Zulassungsentscheidung kein Kriterium
- **Besonderheiten onkologischer Arzneimittel**
  - Endpunkte PFS und OS: beinhalten Wirksamkeit und Sicherheit
  - Zunehmende Stratifizierung und Orphanisierung
- **Zulassung als Teil der Entwicklung onkologischer Arzneimittel**
  - Verschiedene Entwicklungsschritte sind vernetzt
  - Bewertung in Zulassung als Ausgangsbasis von HTA