

IQWiG – Herbstsymposium 2015

Real World Data – ein Gewinn für die Nutzenbewertung?

Frühere Zulassung von Arzneimitteln - Eine Gefahr für Patienten?

Bernd Mühlbauer



**Institut für
Pharmakologie Bremen**

GESUNDHEIT NORD
KLINIKUM BREMEN-MITTE

Themen und Fragen...

Beschleunigte Zulassung - Aussagesicherheit bzgl. **AM-Sicherheit** ?

Beschleunigte Zulassung - Aussagesicherheit bzgl. **Wirksamkeit** ?

Existenz **beschleunigter Verfahren** zum normalen Zulassungsweg ?

Wenn ja, Erfahrungen daraus,

z.B... **erfüllen** die pharmazeutischen Unternehmen die Auflagen in beschleunigten Zulassungsverfahren ?

Muss das normale Zulassungsverfahren **generell** beschleunigt werden?

Historie Arzneimittelzulassung...

bis 1961

Keine Prüfung Wirksamkeit / Sicherheit von Medikamenten, lediglich **Registrierung**

1965

Nachspiel Thalidomid Disaster

EU beschließt Direktive 65/65/EC, Marktzugang nur nach behördlicher **Zulassung**

1971

Von (erster) Bundesgesundheitsministerin Strobelt Richtlinie über Prüfung von Arzneimitteln: Pharmakologisch-toxikologische und Klinische Bewertung

Keine Prüfung durch BfArM, sondern Bericht bei Stoffen, deren Wirksamkeit nicht „allgemein bekannt“ sei: über Art und Ausmaß festgestellter Nebenwirkungen

Begründung: Vermeidung von Verzögerungen bei Arzneimittel-Registrierung, um deutsche Unternehmen im internationalen Wettbewerb konkurrenzfähig zu halten

1976

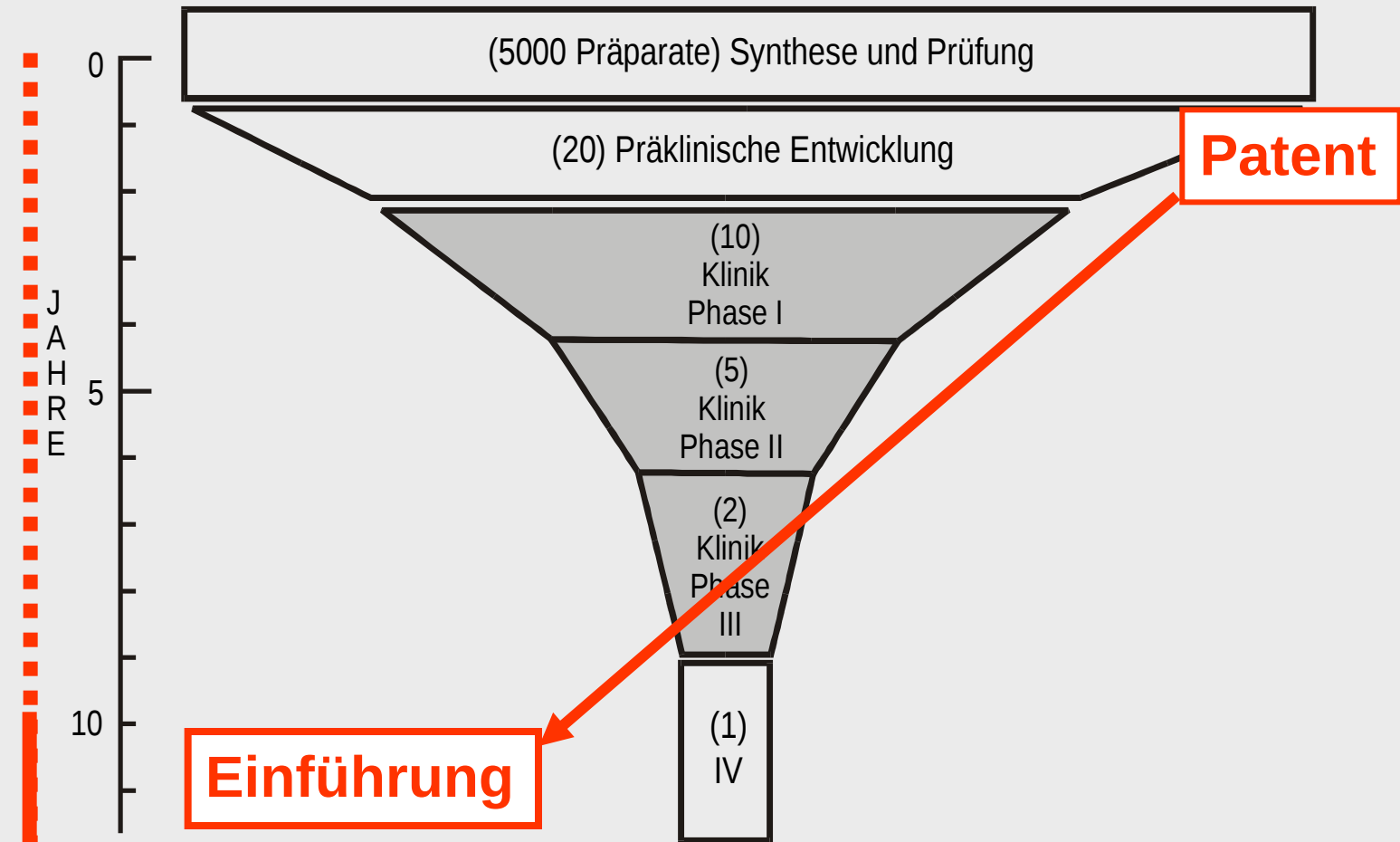
Erstes Arzneimittelgesetz mit Zulassung in annähernd heutiger Form.....

Warum machen wir RCTs ?

...weil man sich irren kann

Beobachtung \ Realität	Kein Unterschied (zwischen Gruppen)	Tatsächlich Unterschied (zwischen Gruppen)
Entscheidung: Kein Unterschied vorhanden nicht signifikant	korrekt	Fehler 2.Art β
Entscheidung: Unterschied vorhanden Signifikant	Fehler 1. Art α	korrekt

Phasen der Präklinischen und Klinischen AM-Entwicklung



Insgesamt 20 Jahre Patentschutz = 8-12 Jahre Vermarktung

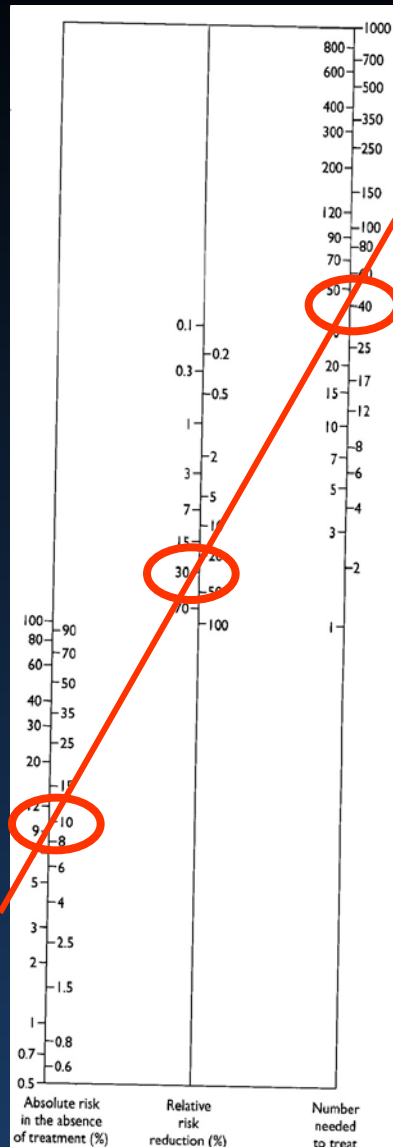
Vorteile RCT

Valide für Aussage zum Vergleich
Wenig anfällig für Confounder
Sensitiv auch für kleine Effekte

Nachteile RCT

Idealisierte Studienpopulation/Behandlung
Wenig sensitiv für seltene Effekte
Aufwendig und teuer (wenn groß)

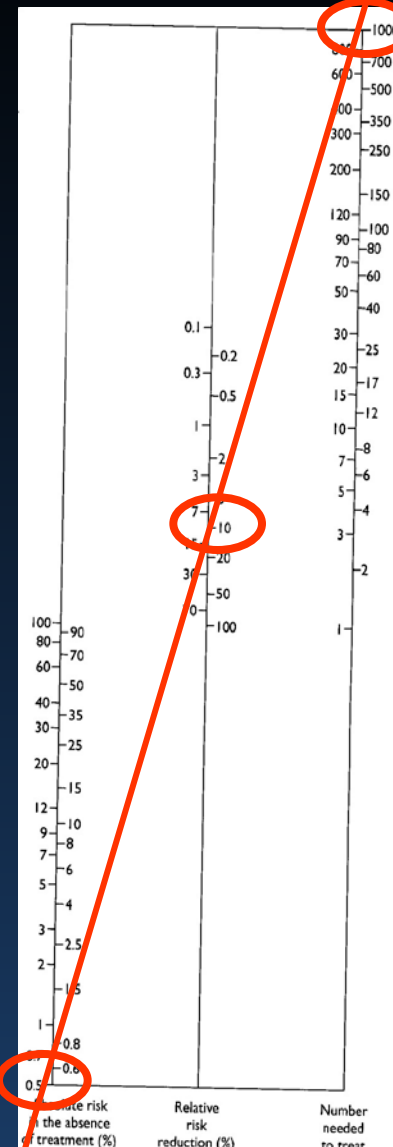
„Fagan-Nomogramm“ zur Power-Abschätzung



40 Patienten

30 % RRR

10 %
absolutes Risiko

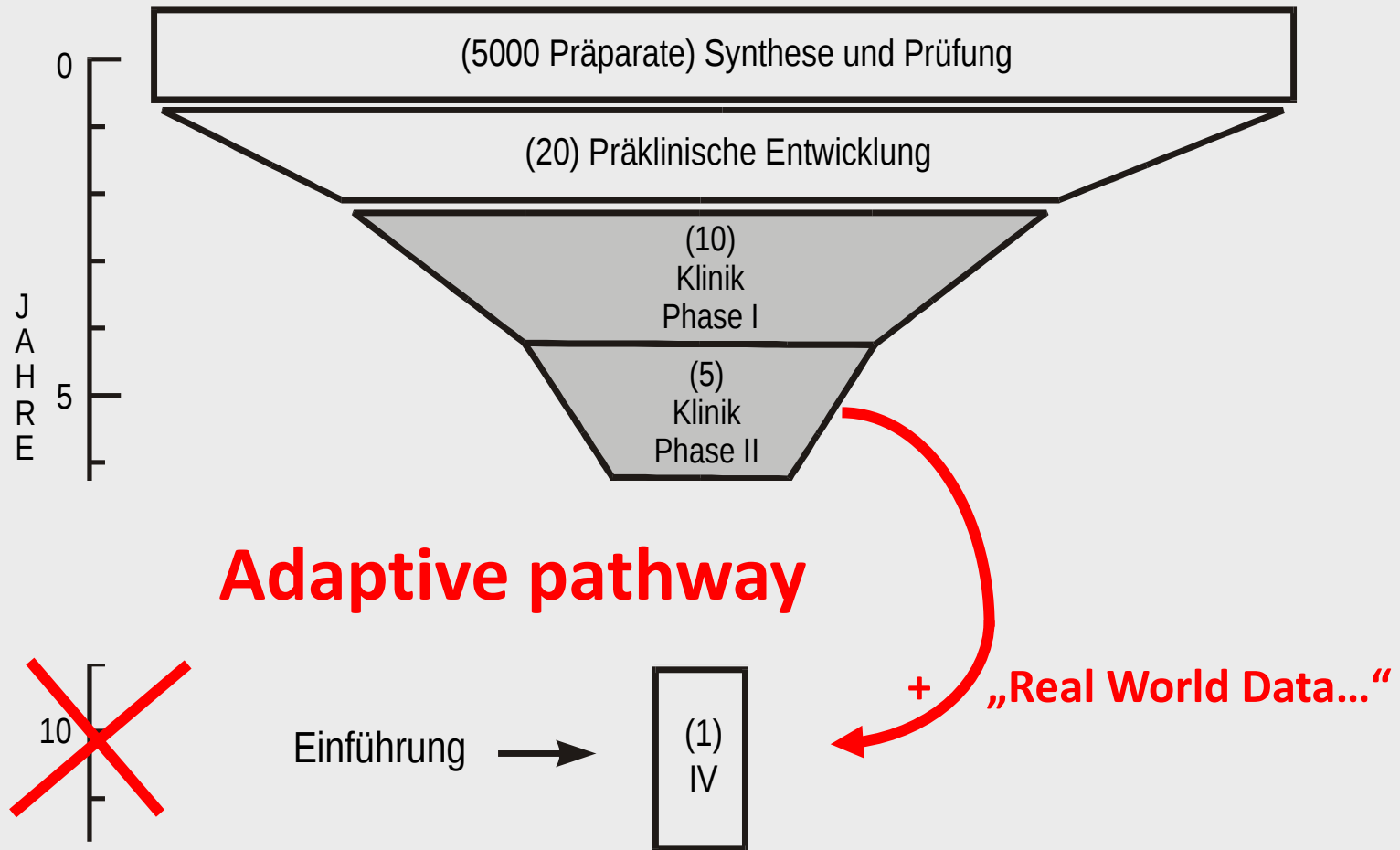


1000 Patienten

10 % Risiko-
Erhöhung

0,5 % basale
Prävalenz

Phasen der Präklinischen und Klinischen AM-Entwicklung





GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Theresienhöhe 11
D-80339 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000
www.glaxosmithkline.de

Med Info & Service Center
Montag – Freitag 8 bis 20 Uhr

Tel. 0800 1 22 33 55
Fax 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com
e-mail: medizin.info@gsk.com

WICHTIGE NEUE SICHERHEITSINFORMATION

23. September 2010



Novartis Pharma GmbH
Postfachadresse
90327 Nürnberg
Tel 0911/273-0
Fax 0911/273-12653
www.novartis.de



Novartis Pharma GmbH
Postfachadresse
90327 Nürnberg
Tel 0911/273-0
Fax 0911/273-12653
www.novartis.de

26. Juli 2010



12. März 2010

**Ergänzende Sicherheitsinformationen zu Berichten über
Nierenfunktionsstörung und Nierenversagen unter Aclasta
(Zoledronsäure, 5 mg Infusionslösung)**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

medac GmbH • Postfach 1355 • D-22872 Wedel

«KlinikPraxis»
«Abteilung»
«Anrede1» «Titel» «Name»
«Straße»
«PLZ» «Ort»



medac GmbH

Theaterstraße 6
D-22880 Wedel

Tel.: 0 41 03/80 06 – 0
Fax: 0 41 03/80 06 – 100
www.medac.de

Wedel, 18. Oktober 2010

Roche



men für Angehörige der Fachkreise

PR-Intervallverlängerung in Verbindung mit Inivrase

**Rote-Hand-Brief zu Leflunomid medac
Laboruntersuchungen**

MarktEnde	Indikation	Wirkstoff	Grund / Nebenwirkung
12/1997	Diabetes	Troglitazon	(UK) Hepatotoxizität
10/1998	Allergie	Terfenadin	Kardiotoxizität (Interaktion)
11/1998	Parkinson	Tolcapon	Leber-Toxizität
11/1998	Ca-Antagonist	Mibefradil	schwere Herzrhythmusstörungen
01/1999	Psychose	Sertindol	teils tödliche QT-Verlängerung
04/1999	Bakt. Infektion	Trovaflloxazin	akutes Leberzellversagen
08/2000	Onkologie	Edrecolomab	Unterlegenheit gegenüber Standard
07/2000	GI-Propulsion	<u>Cisaprid</u>	lebensbedrohliche Arrhythmien
06/2001	Appetitzügler	Adrenergika	pulmonale Hypertonie
08/2001	Statin	Cerivastatin	Rhabdomyolyse
09/2001	Impfung	Ticovac	Unklare Fieberreaktionen
06/2002	Depression	Kava-Kava	Lebertoxizität
10/2004	Entzündung	<u>Rofecoxib</u>	kardiovaskuläre Morbidität
06/2005	Entzündung	Lumiracoxib	kardiovaskuläre Morbidität
01/2006	Thrombose	<u>Ximegalatran</u>	Hepatotoxizität
11/2007	Blutungsreduktion	Aprotinin	erhöhte Mortalität
09/2008	Adipositas	<u>Rimonabant</u>	Depression, Selbstmordgefahr
02/2009	Psoriasis	<u>Efalizumab</u>	Pogr. multif. Leukencephalopathie
09/2010	Diabetes	<u>Rosiglitazon</u>	Kardiovaskuläre Morbidität
01/2011	Brustkrebs	<u>Bevacizumab</u>	Erhöhte Morbidität (USA)
06/2011	Diabetes	<u>Pioglitazon</u>	Blasenkrebs (Frankreich)
03/2012	pAVK	Buflomedil	neurologische/kardiologische UAW
12/2012	Lipidsenkung	Niacin/Laropiprant	Exzess-Morbidität
08/2013	Rückenschmerzen	Tetrazepam	schwerste Hautreaktionen
08/2013	Pilzinfektionen	Ketoconazol	Lebertoxizität

Rimonabant (Acomplia®)

Zugelassen (EU) zur Adipositasbehandlung 2007

Marktrücknahme bereits 2009

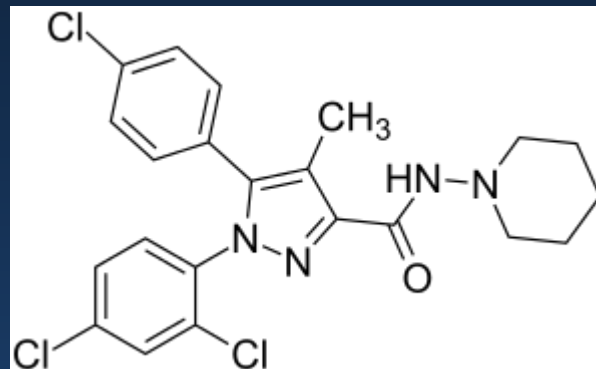
Neben geringer Wirksamkeit auch mehr Nebenwirkungen:

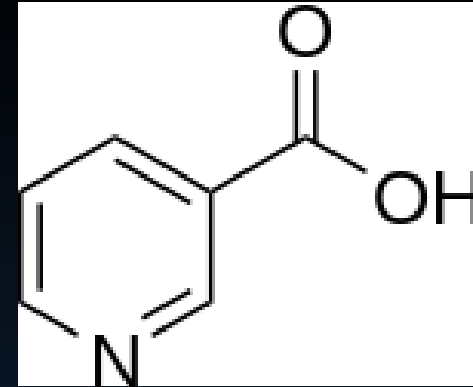
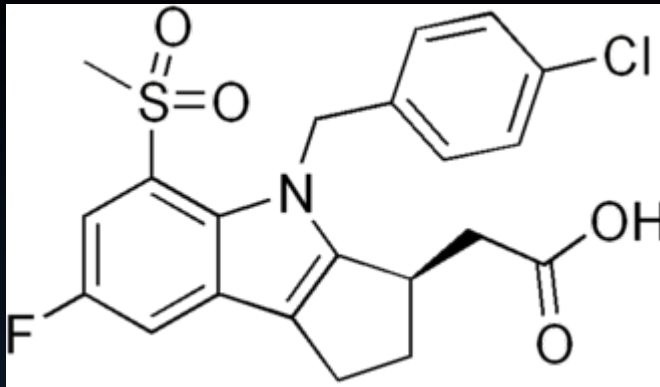
Depressionen (2,9 % der Patienten vs. 1.5 % unter Placebo)

Angstgefühl (1,1 % der Patienten vs. 0,4 % unter Placebo)

Übelkeit (1,3 % der Patienten vs. <0.1% unter Placebo)

Suizidalität.....





Laropiprant / Nicotinsäure (Tredaptive®)

Zulassung 2008 zur Cholesterin-Spiegel-Verringerung

Marktrücknahme 2013 wegen schwerwiegender
Nebenwirkungen bei fehlendem kardiovaskulärem Benefit

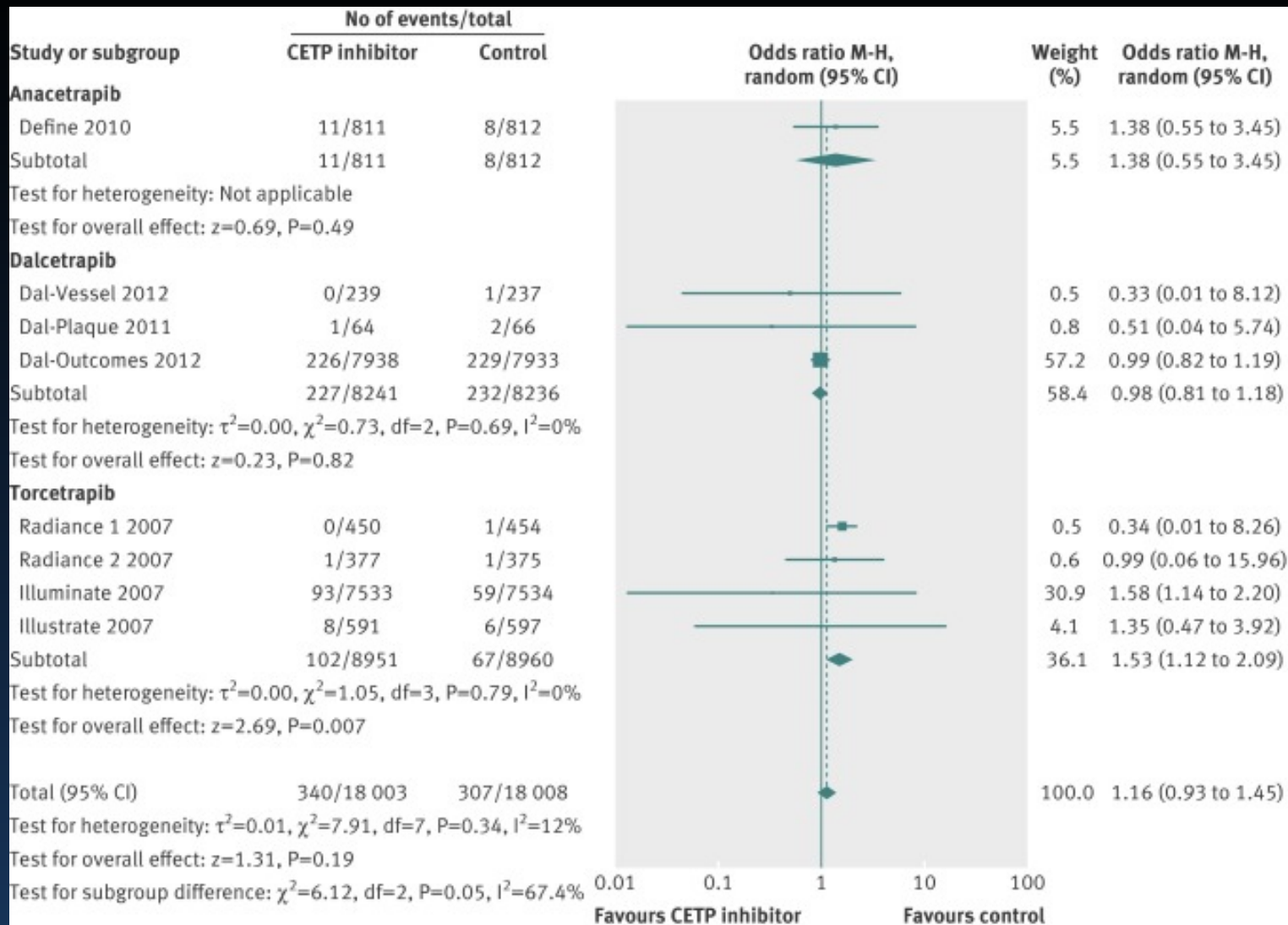
HPS2-THRIVE Studie

Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events

Development of torcetrapib, was stopped in 2006 when, following phase III trials, patients taking the drug had a

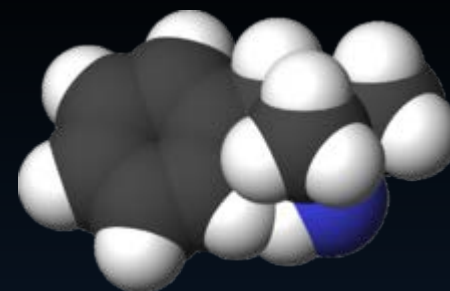
.... higher mortality rate !

„This will be one of the most important compounds of our generation“ - Jeffrey B. Kindler, CEO, Pfizer (2006)



Effect of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors on risk of all cause mortality (stratified by CETP inhibitors)

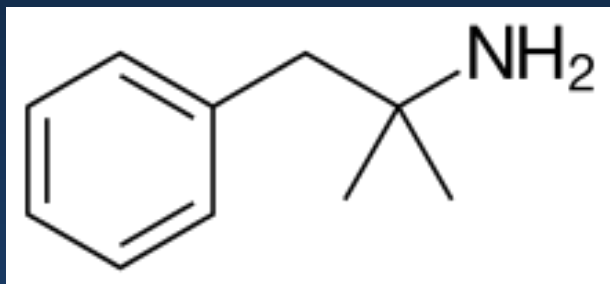
Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients, BMJ. 2014;349: 4379



The combination **phentermine / topiramate**

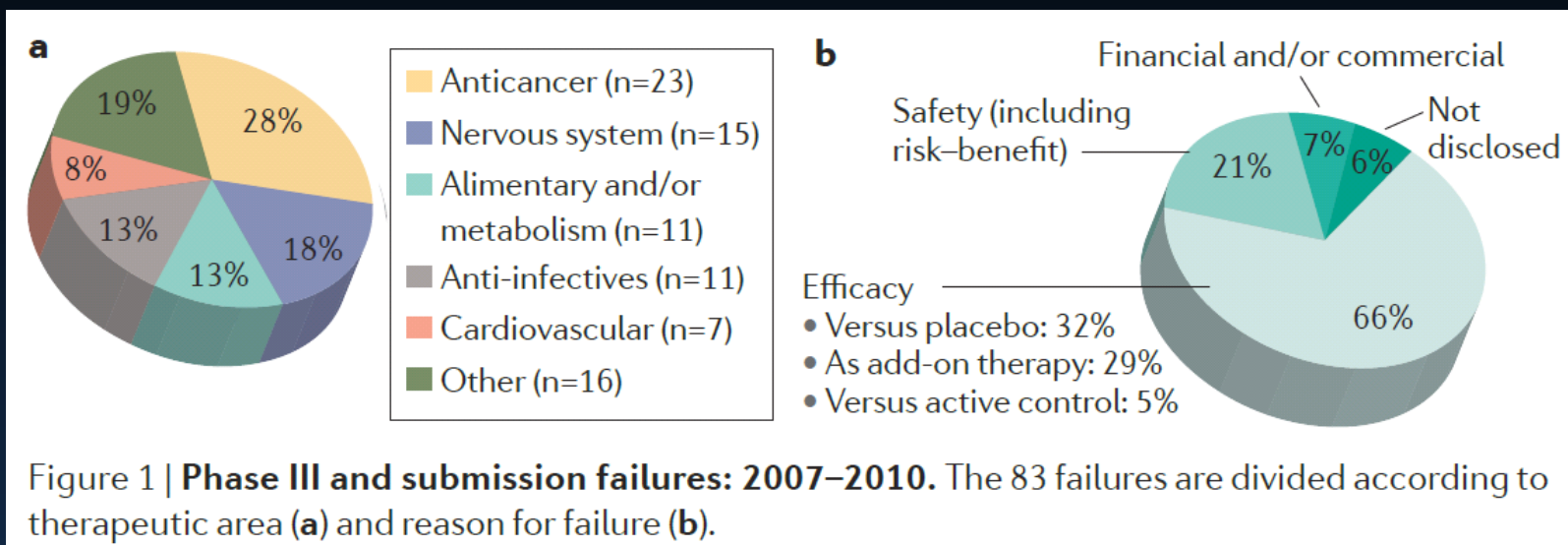
was rejected by the European Medicines Agency (EMA)

66% of phase III clinical trials conducted 2007-2010 were terminated for lack of efficacy (half of these trials were against placebo)



Phase III and submission failures: 2007–2010

John Arrowsmith
Nature Reviews
Drug Discovery, volume 10, 2011



The way to improve Phase III success rates is

- to avoid wishful thinking and to rely on high-quality scientific evidence by fully testing mechanisms against each target indication
- using well-defined end points in the right patient population in Phase II trials

This may lead to higher failure rates in Phase II, but good science can deliver a steady flow of robust positive proof-of-concept data

Problem der Surrogate als Wirksamkeitsvariable: Enttäuschungen in Klinik/Forschung gegenüber Erwartungen aus Studienergebnissen

Flecainid	Exzess-Mortalität vs. Placebo bei Rhythmusstörungen in CAST Surrogat-Vorteil: EKG-Normalisierung
Doxazosin	Exzess-Morbidität vs. anderen Antihypertensiva in ALLHAT Surrogat-Vorteil: beste Blutdrucksenkung
Cerivastatin	Ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil bei Lipidsenkung im klin. Alltag Surrogat-Vorteil: stärkste LDL-Senkung
Donepezil	Kein relevanter Progressionsvorteil bei M. Alzheimer in AD2000 Surrogat-Vorteil: Verbesserung in Funktionalitäts-/Kognitionstests
Rosiglitazon	Erhöhung der Myokardinfarktrate bei Diabetikern in Metaanalyse Surrogat-Vorteil und tägliches Behandlungsziel: HbA1c-Wert
Bevacizumab	Kein Nachweis relevanter Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte beim Mammakarzinom (USA) Surrogat-Vorteil "Zeit bis zur Progression"

Zwischenfazit

In der frühen Phase des Life Cycles eines Arzneimittels besteht die Gefahr der

- Überschätzung der erwünschten Effekte
- Unterschätzung der unerwünschten Effekte

Beschleunigte Zulassungsprozesse – nicht neu:

USA

1992 “accelerated approval”

1992 “priority review”

1997 “fasttrack”

2012 “breakthrough therapy” / “special medical use”

Kanada

1998 “Notice of Compliance with Conditions (NOC/c) program”

Europäische Union

1993 “approval under exceptional circumstances”

2005 “conditional marketing authorisation”

Zusätzlich in vielen Ländern

“compassionate use” Programme



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Health Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/healthpol



The characteristics and fulfillment of conditional prescription drug approvals in Canada



Michael R. Law*

- Use and outcomes of **Notice of Compliance with Conditions (NOC/c)** program
- 70 NOC/c approvals 1998-2012 assessed, most for cancer treatments
- Conditions of approvals publicly available for 24 of these approvals (34%)
- Approval conditions were
 - fulfilled for 29 approvals (41%)
 - remained outstanding for 34 (49%)
 - had been revoked for 7 (10%)
 - Median time to fulfillment of conditions was 5 y (95%CI: 1222–2325 days)

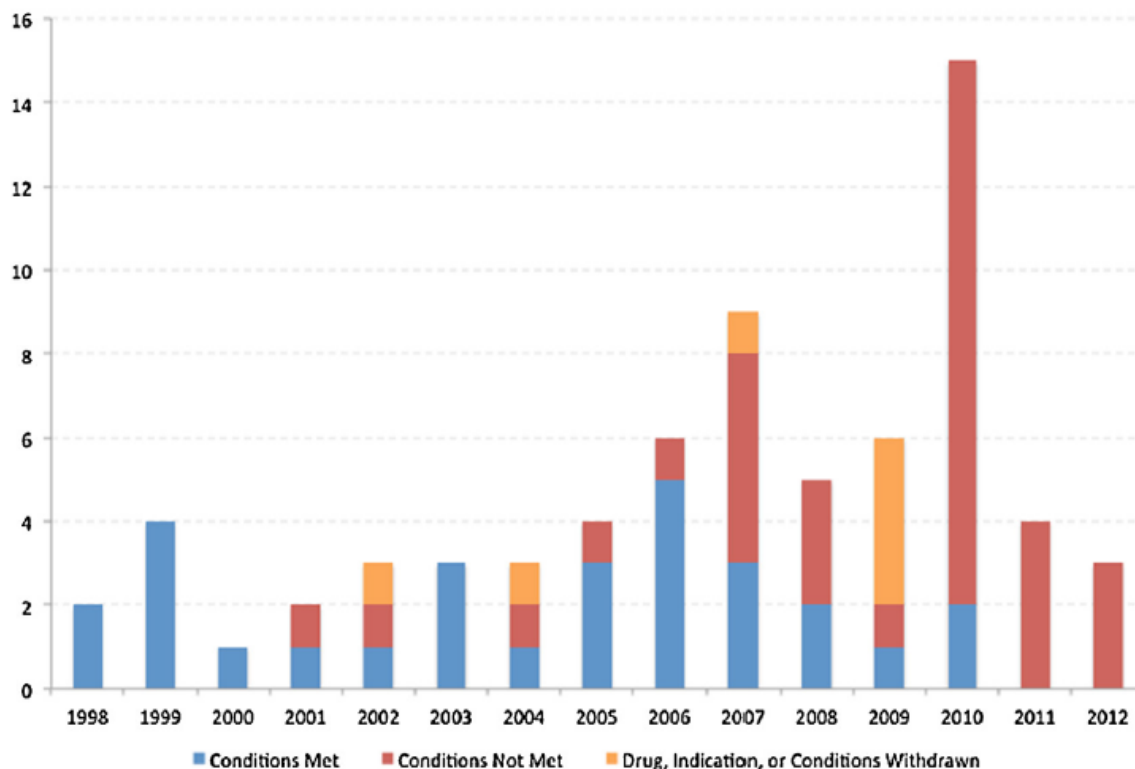


Fig. 1. Status of NOC/c approvals in meeting conditions of approval, by initial approval year.

Law MR
Health Policy 2014; 116: 154-161

- Drugs from the first 2 years of the NOC/c program have all fulfilled the conditions
- Other approvals as far back as 2001 have not fulfilled
- 7 drugs have either been withdrawn or had their NOC/c indication withdrawn
- Natrecor (nesiritide) was withdrawn before fulfilling NOC/c conditions
- Avastin (bevacizumab) and Celebrex (celecoxib) had specific indications withdrawn
- 4 conditions were removed without being completed by memantine due to “challenges with recruitment resulting from availability of generic alternatives”

Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience

John R. Johnson, Yang-Min Ning, Ann Farrell, Robert Justice, Patricia Keegan, Richard Pazdur

From 1992 to 2010, the FDA granted accelerated approval to 35 oncology products for 47 new indications.

Clinical benefit was confirmed in postapproval trials for 26 of the 47 new indications, resulting in conversion to regular approval.

Median time between accelerated approval and regular approval of oncology products was 3.9 years (range = 0.8–12.6 years)

Mean time was 4.7 years, representing a substantial time savings in terms of earlier availability of drugs to cancer patients.

The 5 longest intervals between accelerated approval and successful conversion to regular approval were between 7.4. and 12.6 years.

Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience

John R. Johnson, Yang-Min Ning, Ann Farrell, Robert Justice, Patricia Keegan, Richard Pazdur

Of 21 failed compounds/indications, 13 were based on single-arm trials

3 new indications did not show clinical benefit when confirmatory postapproval trials were completed and were removed from the market (gemtuzumab) or restricted to rare conditions (amifostin, gefitinib).

Confirmatory trials were not completed for 14 new indications. 4 compounds are under FDA review.

The 5 longest intervals from accelerated approval without completion of trials to confirm clinical benefit were between 4.7 and 10.5 years.

Trials to confirm clinical benefit should be in progress at the time of an application for accelerated approval to prevent an ineffective drug from remaining on the market for an unacceptable time

By Cassie Frank, David U. Himmelstein, Steffie Woolhandler, David H. Bor, Sidney M. Wolfe, Orlaith Heymann, Leah Zallman, and Karen E. Lasser

Era Of Faster FDA Drug Approval Has Also Seen Increased Black-Box Warnings And Market Withdrawals

DOI: 10.1377/hlthaff.2014.0122
HEALTH AFFAIRS 33,
NO. 8 (2014): 1453-1459
©2014 Project HOPE—
The People-to-People Health
Foundation, Inc.

Health Aff (Millwood) 2014; 33: 1453-1459

The Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)

Drugs approved
1975 through 1993
1993 through 2009

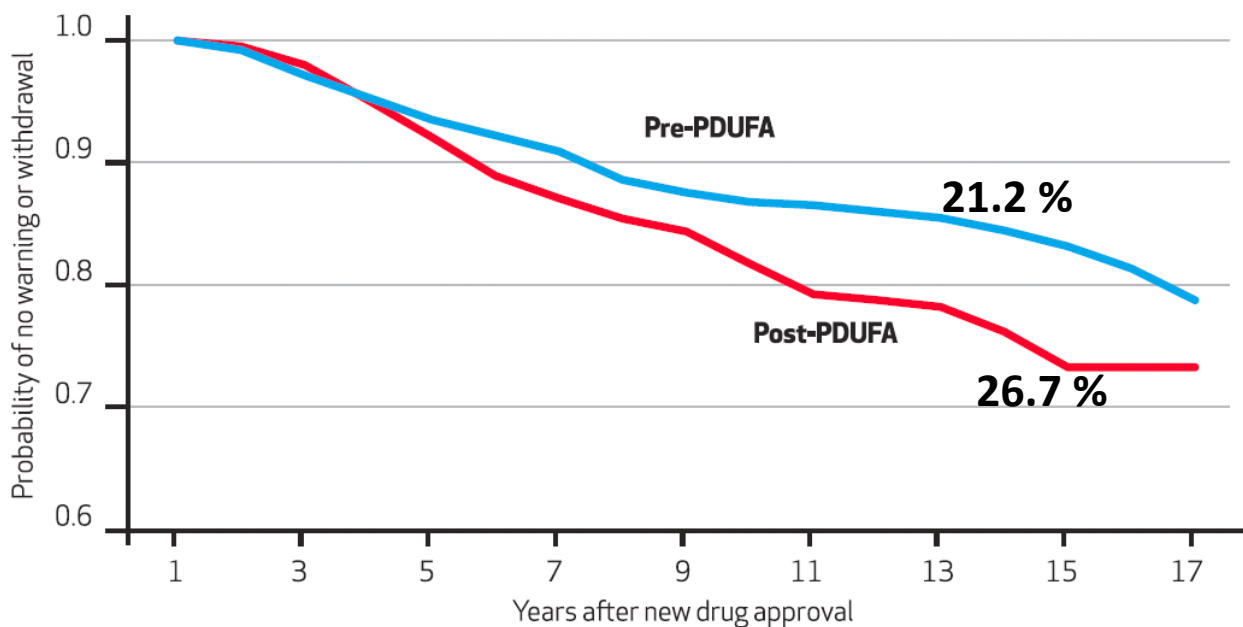
Sensitivity Testing for

- NSAID
- Antidepressants

No proof of
Causality !!

EXHIBIT 2

Estimated Time (Years) Without A New Black-Box Warning Or Withdrawal For New Drugs, Before And After Passage Of The Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)





Brussels, 16 October 2015
Joint briefing paper

“Adaptive licensing” or “adaptive pathways”: Deregulation under the guise of earlier access

EU citizens to become guinea pigs without the ability to seek compensation if they are harmed:

A win-win for manufacturers' revenues and a lose-lose for citizens and national governments.

Antworten und Bedenken ...

Beschleunigte Zulassung – bedenklich bzgl. **AM-Sicherheit**

Beschleunigte Zulassung - bedenklich bzgl. **Wirksamkeit**

Existenz **beschleunigter Verfahren** zum normalen Zulassungsweg

Bisher inadäquates Erfüllen der Zulassungsaufgaben in beschleunigten Verfahren durch die pharmazeutischen Unternehmen

→ Warum sollte sich das ändern in beschleunigten Routine-Verfahren?

**Frühere Routine-Zulassung von Arzneimitteln -
eine Gefahr für Patienten ?**

Bitte beantworten Sie das für sich selbst!