

Von den klinischen Studiendaten zur Indikation – Kompass für die Nutzenbewertung?

Karl Broich

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn



Aufgaben der Zulassung

Das BfArM prüft anhand der Zulassungsunterlagen und gemäß dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, ob das zur Zulassung beantragte Arzneimittel

- die vom Antragsteller angegebene **therapeutische Wirksamkeit** besitzt,
- die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene **pharmazeutische Qualität** aufweist,
- in seiner Anwendung gemäß den Maßgaben der erteilten Zulassung **unbedenklich** ist, und
- **der Nutzen dieser Anwendung die mit ihr verbundenen Risiken überwiegt.**



Wesentliche rechtliche Grundlagen

- **Arzneimittelgesetz (16. Juli 2012)**
 - **Arzneimittelprüfrichtlinien**
- **Europäische Richtlinien, u. a.**
 - **2001/83/EG vom 6. Nov. 2001**
 - **2001/20/EG vom 4. April 2001**
 - **2005/28/EG vom 8. April 2005**
 - **2010/84/EU vom 15. Dezember 2010**
- **Europäische Verordnungen**
 - **726/2004 vom 31. März 2004**
 - **1901/2006 vom 12. Dezember 2006**
 - **1394/2007 vom 13. November 2007**
 - **1235/2010 vom 15. Dezember 2010**

Nutzen-Risiko-Bewertung

- **Nutzen**
 - fokussiert auf Nachweis klinischer Wirksamkeit
 - Unsicherheiten/Limitierungen:
 - mögliche Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und/oder Altersgruppen
 - unterschiedliches individuelles Ansprechen
- **Risiken**
 - Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Toxizität, Mißbrauchspotential
 - Unsicherheiten/Limitierungen
 - begrenzte Anzahl von Patienten
 - Unterschiede zwischen Altersgruppen/Bevölkerungsgruppen
 - begrenzter Zeitraum der klinischen Prüfung
- **vorliegende Erkenntnisse** über identische/vergleichbare/ähnliche Arzneimittel

Erwägungen im Kontext des Verfahrens

Industrie:
innovationsfördernde
Rahmenbedingungen

Leistungsträger:
HTA und vergleichende Bewertungen

Patienten:
möglichst früher Zugang
zu neuen Arzneimitteln

Medien/Öffentlichkeit:
größtmögliche Arzneimittelsicherheit

arzneimitteltherapeutische
Möglichkeiten unzureichend

Überangebot
vergleichbarer Arzneimittel

Zeitverlauf bis zur Zulassung/Vermarktung



kurzer Zeitraum:
Erkenntnisstand u. U.
nicht ausreichend

umfangreichere
Studien und Prüfung:
verzögerter Marktzugang

Different Wordings

Significant benefit - use in context of orphan drug status

Clinical superiority aka *significant therapeutic advantage* - use in context of breaking marketing authorization:

threshold intentionally high to preserve incentive of market exclusivity

Significant therapeutic benefit - use in context of pediatrics

threshold intentionally low to avoid abundance of waivers (but PDCO?)

Significant clinical benefit— use when granting an additional 1 year protection (threshold high, superiority versus other therapies required)

Significant differences in safety and/or efficacy - use in context of NAS

threshold low (?)

Guidelines




EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO ▶

[Home](#) [Find medicine](#) **[Regulatory](#)** [Special topics](#) [Document library](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#) [Quick links](#) 

▼ **Human medicines**

[Pre-authorisation](#)

[Post-opinion](#)

[Post-authorisation](#)

[Product information](#)

[Scientific advice and protocol assistance](#)

▼ **Scientific guidelines**

[Quality](#)

[Q&A on quality](#)

[Biologicals](#)

[Non-clinical](#)

▼ **Clinical efficacy and safety**

[Clinical pharmacology and pharmacokinetics](#)

[Alimentary tract and metabolism](#)

[Blood and blood forming organs](#)

[Blood products](#)

[Cardiovascular system](#)

[Dermatologicals](#)

▶ [Home](#) ▶ [Regulatory](#) ▶ [Human medicines](#) ▶ [Scientific guidelines](#) ▶ [Clinical efficacy and safety](#)

Clinical efficacy and safety guidelines introduction

[Email a friend](#) [Print page](#) [Help](#)

The European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) prepares scientific guidelines, in consultation with the competent authorities of the EU Member States, to help applicants prepare marketing-authorisation applications for medicinal products for human use.

Guidelines are intended to provide a basis for practical harmonisation of the manner in which the EU Member States and the Agency interpret and apply the detailed requirements for the demonstration of quality, safety and efficacy contained in the Community directives. They also help to ensure that applications for marketing authorisation are prepared in a manner that will be recognised as valid by the Agency.

Clinical efficacy and safety guidelines are provided for:

- ▶ [Clinical pharmacology and pharmacokinetics](#)
- ▶ [Alimentary tract and metabolism](#)
- ▶ [Blood and blood forming organs](#)
- ▶ [Blood products \(including biotech alternatives\)](#)
- ▶ [Cardiovascular system](#)
- ▶ [Dermatologicals](#)
- ▶ [Genito-urinary system and sex hormones](#)
- ▶ [Anti-infectives for systemic use](#)
- ▶ [Antineoplastic and immunomodulating agents](#)
- ▶ [Musculo-skeletal system](#)
- ▶ [Nervous system](#)
- ▶ [Respiratory system](#)
- ▶ [General](#)
- ▶ [Herbal medicinal products](#)
- ▶ [Information on medicinal products](#)
- ▶ [Radiopharmaceuticals and Diagnostic Agents](#)

Guidelines zu spezifischen Indikationen

▶ Home ▶ Regulatory ▶ Human medicines ▶ Scientific guidelines ▶ Clinical efficacy and safety
▶ Antineoplastic and immuno-modulating agents

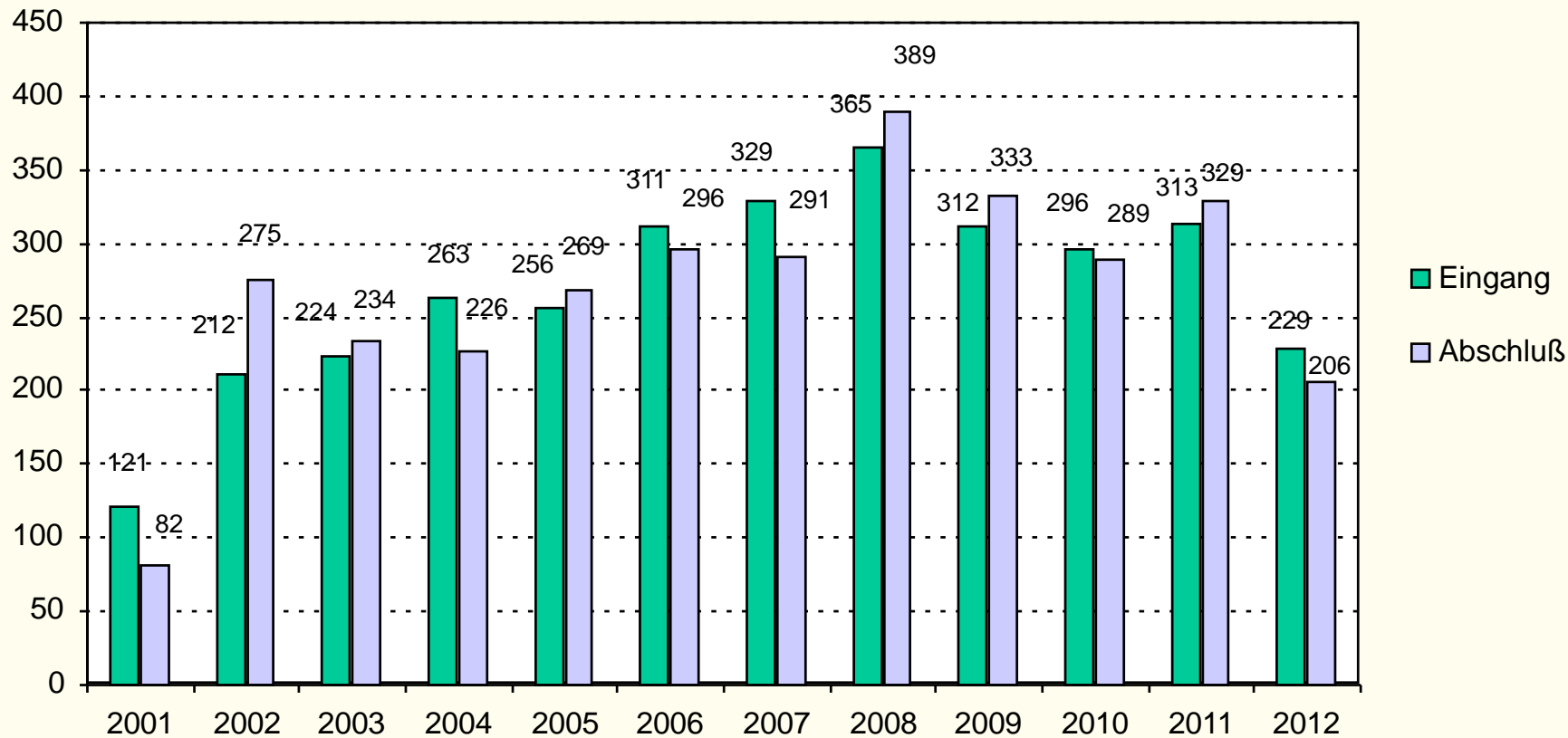
Clinical efficacy and safety: Antineoplastic and immunomodulating agents

 [Email a friend](#)  [Print page](#)  [Help](#)

If you have comments on a document which is open for consultation, please use the [Form for submission of comments on scientific guidelines](#).

Topic	Documents	Reference number	Publication date	Effective date	Remarks
Concept paper on the need to revise the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man	 Concept paper	CHMP/EWP/433478/2010	Release for consultation Jul 2010		Deadline for comments 1 Jan 2011
Haematological Malignancies	 Concept paper	CHMP/20808/08	Release for consultation Jan 2008		Deadline for comments 30 Apr 2008
Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man	 Adopted guideline	CHMP/EWP/267575/06	Release for consultation Jul 2006		Deadline for comments Jan 2007
Guideline on Clinical trials with Haematopoietic Growth Factors for the Prophylaxis of Infection following Myelosuppressive or Myeloablative Therapy	 Overview of comments  Adopted guideline  Draft guideline	CPMP/EWP/555/95 Rev. 1	Release for consultation Apr 2006	Oct 2007	

Wissenschaftliche Beratung durch das BfArM



Stand: 30. September 2012

SPC Guideline

4.1 Therapeutic indications

The indication(s) should be stated clearly and concisely and should define the target disease or condition distinguishing between treatment (symptomatic, curative or modifying the evolution or progression of the disease), prevention (primary or secondary) and diagnostic indication. When appropriate it should define the target population especially when restrictions to the patient populations apply.

SPC Guideline

5.1 Pharmacodynamic properties

Describe:

- Pharmacotherapeutic group and ATC code:

Inclusion of the therapeutic subgroup (2nd level of WHO classification) with the 3rd (pharmacological subgroup) or 4th (chemical subgroup) level is recommended.

If an ATC code is not yet available, this should be mentioned as ‘not yet assigned’.

In case of medicinal product authorised as similar biological medicinal product, the following statement will be included:

<< (Invented) Name> is a biosimilar medicinal product. Detailed information is available on the European Medicines Agency website; www.emea.europa.eu>

- Mechanism of action (if known)
- Pharmacodynamic effects.
- Clinical efficacy and safety

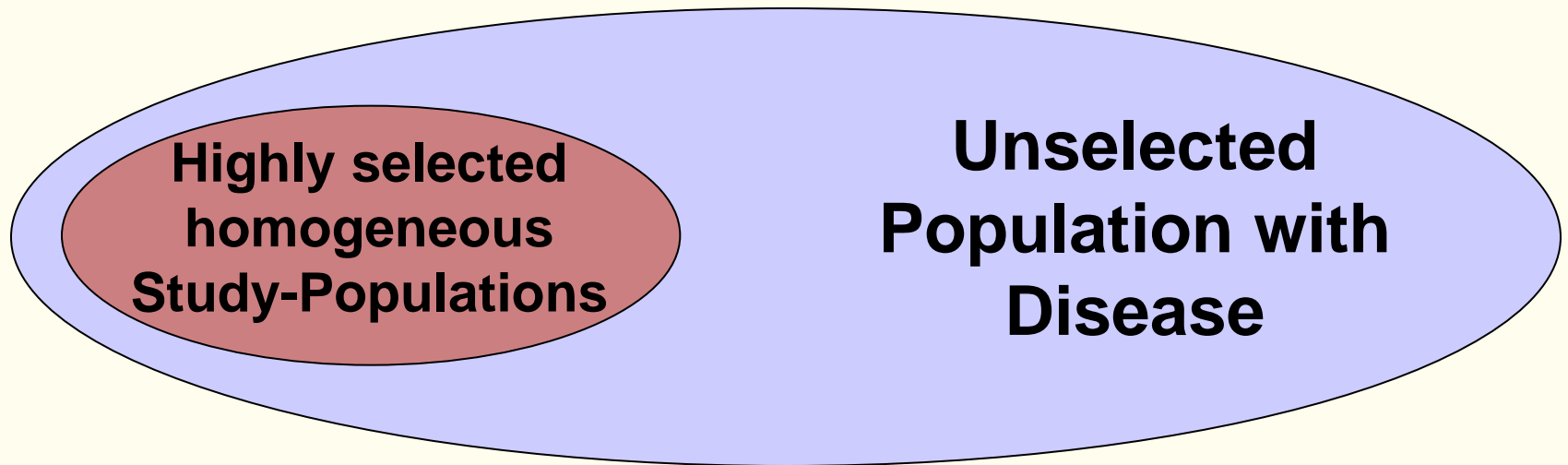
SPC Guideline

It may be appropriate to provide limited information, relevant to the prescriber, such as the main results (statistically compelling and clinically relevant) regarding pre-specified end points or clinical outcomes in the major trials, and giving the main characteristics of the patient population. Such information on clinical trials should be concise, clear, relevant and balanced, and should summarise evidence from relevant studies supporting the indication. The magnitude of effects should be described using absolute figures. (Relative risks or odd ratio should not be presented without absolute figures).

In the exceptional cases when clinically relevant information from subgroup or post-hoc analyses is presented, it should be identified as such in a balanced manner reflecting the limited robustness of both positive and negative secondary observations.

Any relevant pharmacogenetic information from clinical studies may be mentioned here. This should include any data showing a difference in benefit or risk depending on a particular genotype or phenotype.

Study Populations in Clinical Trials



⇒ **Specificity >> Sensitivity**

⇒ **Generalisability ?**

⇒ **Labeling ?**

Kurzzeitstudien: Vergleich zum Komparator

PANSS Total Score; Model-Based Mean Change from Baseline at Endpoint; LOCF Data Set, Efficacy Sample; Key Phase III, Short-Term, Placebo-Controlled Efficacy Studies for Schizophrenia

Protocol/ Treatment	N	Baseline	PANSS Total Score		
			Change from Baseline	Treatment Difference (95% CI) versus Placebo	P-Value
31-97-201 (4-week study)					
Placebo	102	100.9	-2.9	--	--
Haloperidol 10 mg	99	99.9	-13.8	-10.8 (-17.2, -4.5)	0.0008
Aripiprazole 15 mg	99	98.8	-15.5	-12.6 (-18.9, -6.3)	0.0001
Aripiprazole 30 mg	100	99.6	-11.4	-8.5 (-14.7, -2.2)	0.0089
31-97-202 (4-week study)					
Placebo	103	94.1	-5.0	--	--
Risperidone 6 mg	95	92.6	-15.7	-10.7 (-16.6, -4.9)	0.0004
Aripiprazole 20 mg	98	93.5	-14.5	-9.6 (-15.4, -3.8)	0.0013
Aripiprazole 30 mg	96	91.6	-13.9	-8.9 (-14.8, -3.1)	0.0029
CN138-001 (6-week study)					
Placebo	107	92.6	-2.3	--	--
Aripiprazole 10 mg	103	92.9	-15.0	-12.7 (-19.0, -6.4)	0.0001
Aripiprazole 15 mg	103	92.4	-11.7	-9.4 (-15.7, -3.1)	0.0036

Vergleich zu etabliertem Standard

- **Gegenüberstellung der Ergebnisse**
 - positive Effekte im Vergleich
 - unerwünschte Effekte im Vergleich
- **Beurteilung des Nutzen-Risiko-Vergleichs**
 - Gesamteinschätzung von Nutzen und Risiken
 - Gegenüberstellung und Wertung
- **Kritische Diskussion des Nutzen-Risiko-Verhältnisses**
 - Abwägung von Unsicherheiten
 - Ergebnisse aus Sicht verschiedener Interessengruppen
 - Notwendigkeit weiterer Studien

Fingolimod (Gilenya)

- Zulassung am 20.01.2011 (pos CHMP votum)
- Dosisstärke 0,5 mg Hartkapsel
- krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten:

Indikation Fingolimod (Gilenya)

4.1 Therapeutic indications

Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following adult patient groups:

- Patients with high disease activity despite treatment with a beta-interferon. These patients may be defined as those who have failed to respond to a full and adequate course (normally at least one year of treatment) of beta-interferon. Patients should have had at least 1 relapse in the previous year while on therapy, and have at least 9 T2-hyperintense lesions in cranial MRI or at least 1 Gadolinium-enhancing lesion. A “non-responder” could also be defined as a patient with an unchanged or increased relapse rate or ongoing severe relapses, as compared to the previous year.
- or
- Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.

Für die Zulassung relevante Studien:

- **Studie D2301 (FREEDOMS):** 24 Monate, Fingolimod 0,5 mg/d (n=425) oder Fingolimod 1,25 mg/d (n=429) versus Placebo (n=418)
- **Studie D2302 (TRANSFORMS):** 12 Monate, Fingolimod 0,5 mg/d (n=429) oder Fingolimod 1,25 mg/d (n=420) versus aktiver Komparator IFN β -1 a i.m. (Avonex® 30 μ g i.m. Woche) (n=431)

SAG zu Fingolimod

- Aufgrund der erzielten Ergebnisse - in Übereinstimmung mit der Beurteilung durch die Experten der SAG- , Einordnung von Fingolimod als vergleichsweise wirksam (Einstufung von Fingolimod als Eskalationstherapie „second-line“ Therapie) zu Natalizumab;
- unterschiedliches Sicherheitsprofil kann nicht zu einem Vergleich herangezogen werden. Daher Empfehlung, Indikation in der Formulierung an Natalizumab-Indikation anzupassen
- Vergleichbare Population im Studienprogramm für Natalizumab (Tysabri®) (iv. zu applizierende Eskalationstherapie) zur Zulassung

Follow Up Fingolimod

- Weitere Studien (efficacy und safety)
 - FREEDOMS II, phase III Studie
 - EPOC Studie (6-Monate, open-label, safety and tolerability)
 - INFORMS Studie (PPMS)

Neue Erkenntnisse nach der Zulassung

- **Regelmäßige Nutzen-Risiko-Bewertung**
durch den pharmazeutischen Unternehmer und die zuständige Bundesoberbehörde (§ 29 AMG)
- **Pharmakovigilanz**
Spontanmeldungen, periodische Sicherheitsberichte (PSURs), wissenschaftliche Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen
- **seit Mitte 2012:**
gezielte Studien zur Sicherheit (PASS) und Wirksamkeit (PAES) zugelassener Arzneimittel
- **Schrittweise Weiterentwicklung des Zulassungsstatus**
 - “staggered approval” (EMA),
 - “progressive licensing” (Health Canada)
 - “progressive authorisation scheme” (NEWDIGS)

Adaptive Licensing

STATE  OF THE ART

nature publishing group

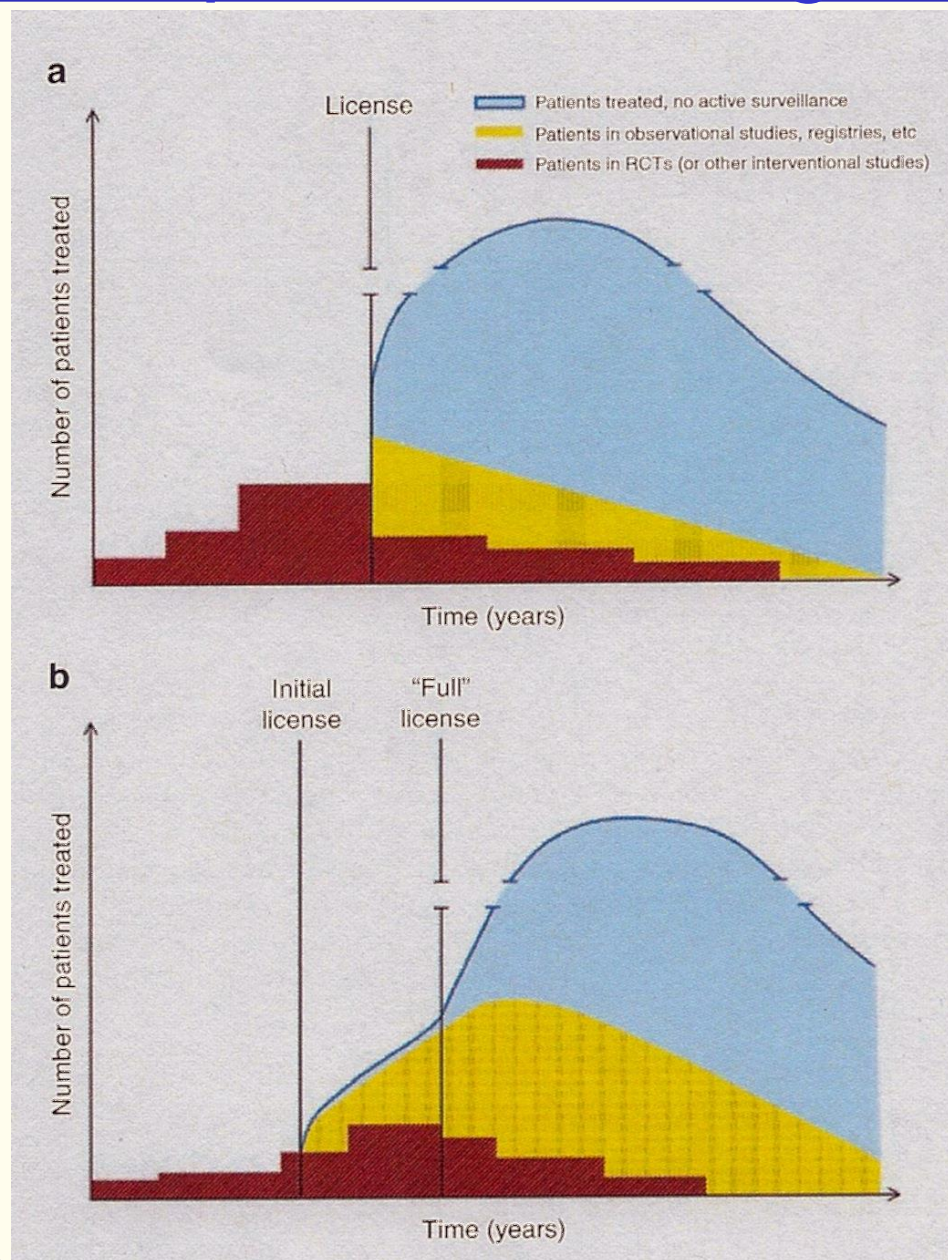
Open

See COMMENTARY page 378

Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval

H-G Eichler^{1,2}, K Oye^{2,3,4}, LG Baird², E Abadie⁵, J Brown⁶, CL Drum², J Ferguson⁷, S Garner^{8,9}, P Honig¹⁰, M Hukkelhoven¹¹, JCW Lim¹², R Lim¹³, MM Lumpkin¹⁴, G Neil¹⁵, B O'Rourke¹⁶, E Pezalla¹⁷, D Shoda¹⁸, V Seyfert-Margolis¹⁴, EV Sigal¹⁹, J Sobotka²⁰, D Tan¹², TF Unger¹⁸ and G Hirsch²

Adaptive Licensing



European Public Assessment Report

- *This document is a summary of the European Public Assessment Report (EPAR). It explains how the Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) assessed the studies performed, to reach their recommendations on how to use the medicine.*
- *If you need more information about your medical condition or your treatment, read the Package Leaflet (also part of the EPAR) or contact your doctor or pharmacist. If you want more information on the basis of the CHMP recommendations, read the Scientific Discussion (also part of the EPAR).*
- **klarere Gliederung, einheitlichere Struktur**
- **alle pivotalen Studien**
- **klare Aussagen zum aktiven Komparator**
- **klare Aussagen zum Nutzen-Risiko-Profil**

Früher Austausch und Kooperation

- **Pharmazeutische Industrie:**
Berechenbarkeit, zielgerichteter Einsatz von Ressourcen
- **Zulasser:**
mehr relevante Endpunkte und Outcome-Parameter
- **Kostenträger:**
verbesserte Datenlage für Entscheidungen
- **Ärzte/Patienten:**
klinische Praxis im Einklang mit Regularien, Transparenz

EMA-Pilot-Projekte

gemeinsame wissenschaftliche Beratungsgespräche:

Regulatoren, HTA-Einrichtungen, Kostenträger, Patientenvertreter, klinische Experten

- Ziele: relevante Endpunkte, therapeutischer und ökonomischer Wert

Bewertung des Zusatznutzens - unmittelbare Zusammenarbeit des BfArM mit G-BA und IQWiG

- **§ 35a Abs. 2 Satz 2 SGBV**

Der Gemeinsame Bundesausschuss und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erhalten auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde.

- **§ 35a Abs. 7 Satz 3 SGBV, § 8 Abs. 1 Satz 3 AM-NutzenV**

Die Beratung kann bereits vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase drei und unter Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Paul-Ehrlich-Instituts stattfinden.

- **§ 92 Abs. 2a Satz 1 SGBV**

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann im Einzelfall mit Wirkung für die Zukunft vom pharmazeutischen Unternehmer im Benehmen mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut innerhalb einer angemessenen Frist ergänzende versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels fordern.

Zusatznutzen - AM-NutzenV

- **(aus § 5 Abs. 3 Satz 2)**

Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

- **(aus § 7 Abs. 2 Satz 6)**

Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht widersprechen.

Zusammenfassung

- In der Regel reflektiert die Indikation die untersuchte Studienpopulation
- Erfahrungen aus anderen Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet können berücksichtigt werden
- Patientenrelevante Endpunkte, harte Endpunkte zunehmend wichtig
- BfArM bietet proaktive Rolle auf nationaler und europäischer Ebene an

BfArM: Scientific and Regulatory Excellence



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!