

**Deutsche Zulassungsbehörden als
Kooperationspartner des G-BA bei der frühen
Nutzen-Bewertung gemäß § 35a SGB V:
*Die Sicht des BfArM***

Dr. Karl Broich

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





Where's the brain ?

Gliederung

- **Was machen die Zulassungsbehörden**
- **Wer berät und macht die Assessments**
- **Wofür steht die Zulassung?**
- **Wie kann/sollte die Kooperation aussehen?**
- **Ausblick**

Aufgaben der Zulassung

- **wirksam** unter experimentellen Studienbedingungen und im therapeutischen Alltag
- **verträglich** (ohne Nebenwirkungen)
- **sicher** (ohne gravierende Risiken)
- ausreichende pharmazeutische Qualität
- Zulassung erfolgt nach positiver Nutzen-Risiko-Bewertung



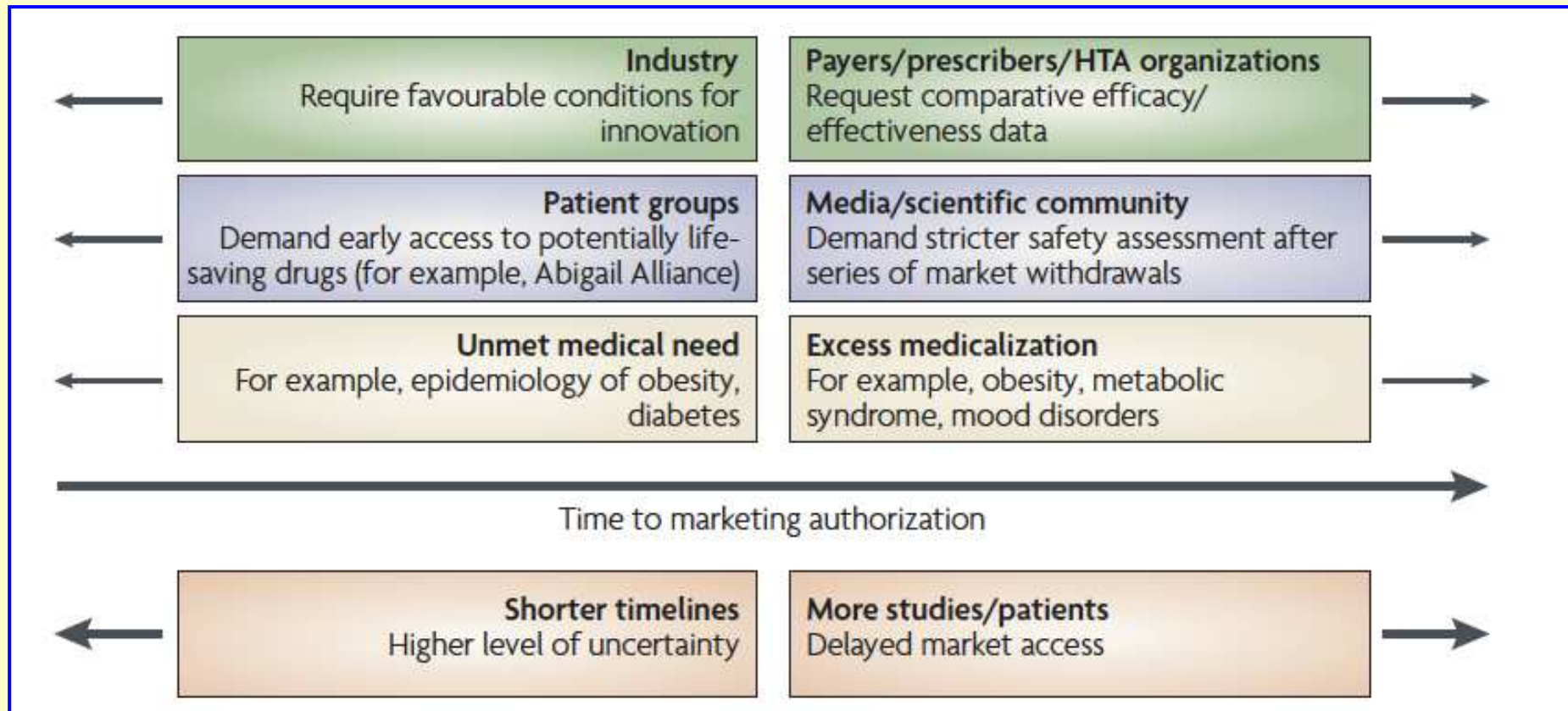
Regularien der Arzneimittelzulassung

- **Arzneimittelgesetz (jeweils aktuelle Novelle)**
- **Arzneimittelprüfrichtlinien**
- **Europäische Richtlinien:**
 - 2001/83/EG vom 6. Nov. 2001
 - 2001/20/EG vom 4. April 2001
 - 2004/27/EG und 2004/28/EG vom 31. März 2004
 - 2005/28/EG vom 8. April 2005
 - und andere

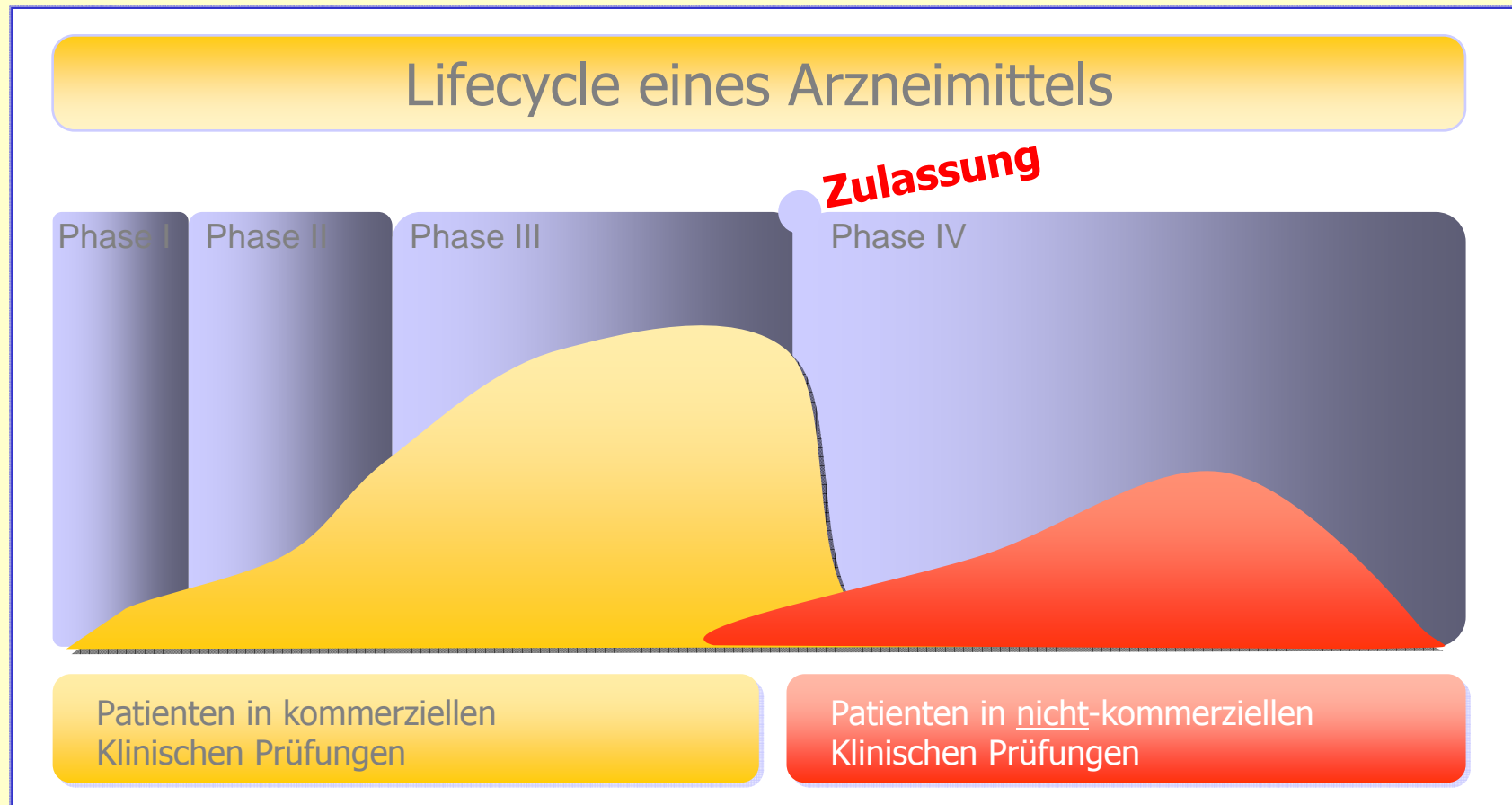
 - **Zahlreiche Verordnungen**
 - **Kinderarzneimittel**
 - **Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphans)**
 - **Arzneimittel für neuartige Therapien**
 - **und andere**

Regulatorisches Dilemma

Eichler HG et al., NRDD 2008



Arzneimittelentwicklung und Klinische Prüfung



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](#).

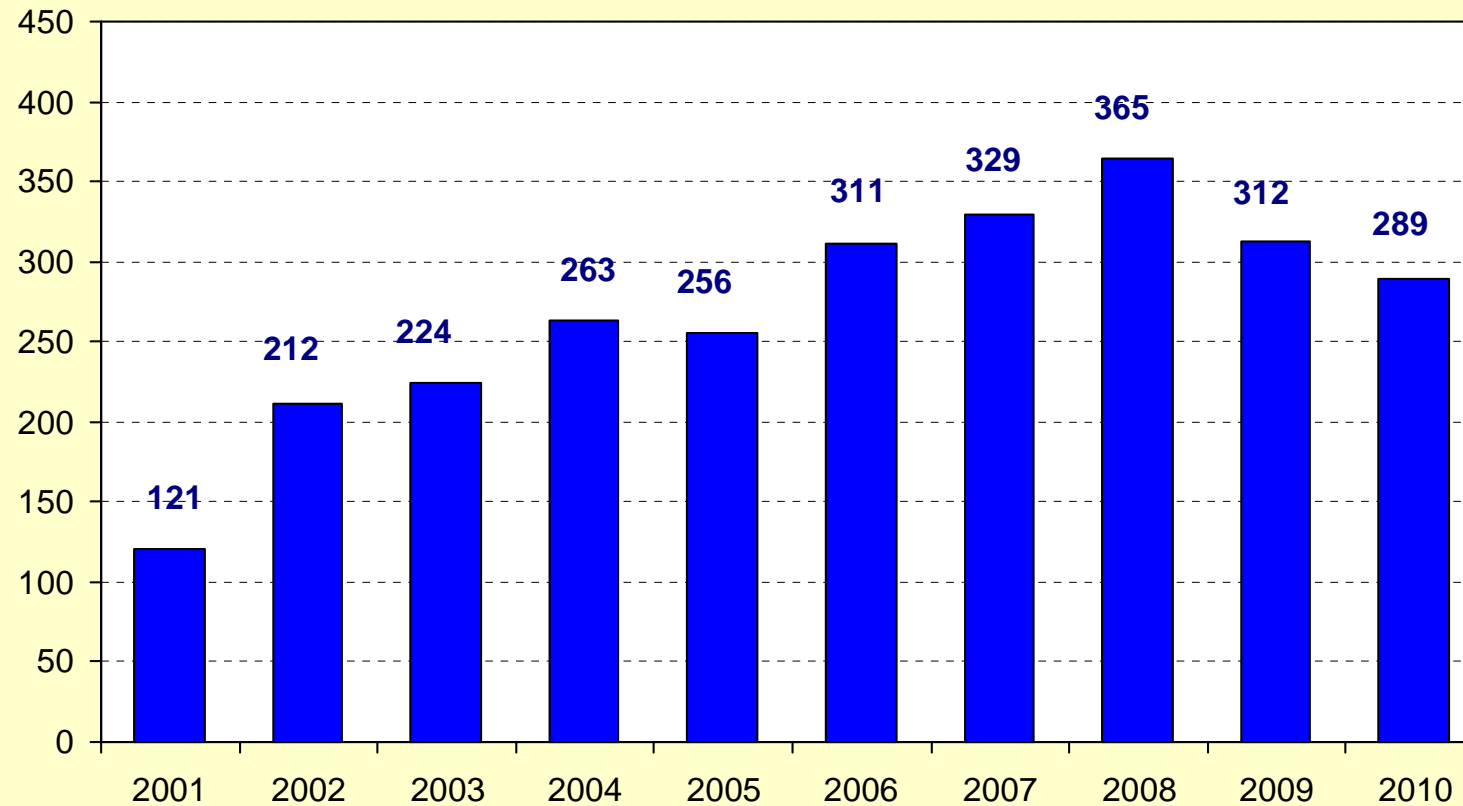
Topic	Documents	Reference number	Publication date	Effective date	Remarks
Concept paper on the need to revise the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man	 Concept paper	CHMP/EWP/433478/2010	Release for consultation Jul 2010		Deadline for comments 1 Jan 2011
Haematological Malignancies	 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	

Guidelines for Drug Development in Psychiatric Conditions

- Schizophrenia (CPMP/EWP/559/95 + Add.)
- Bipolar Disorder (CPMP/EWP/567/98)
- Depression (CPMP/EWP/518/97 Rev. 1)
- Panic Disorder (CHMP/EWP/4280/02)
- Generalised Anxiety Disorder (CPMP/EWP/4284/02)
- Obsessive Compulsive Disorder (CHMP/EWP/4279/02)
- Social Anxiety (CHMP/EWP/3635/03)
- Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) (CHMP/EWP/358650/06)
- Alzheimer's Disease (CPMP/EWP/553/95 Rev.1)
- Insomnia (CHMP/EWP/310566/07)
- Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (CHMP/EWP/431734/08)
- Smoking and nicotine dependence (CHMP/EWP/369963/05)
- Alcohol dependence (CHMP/EWP/20097/08)

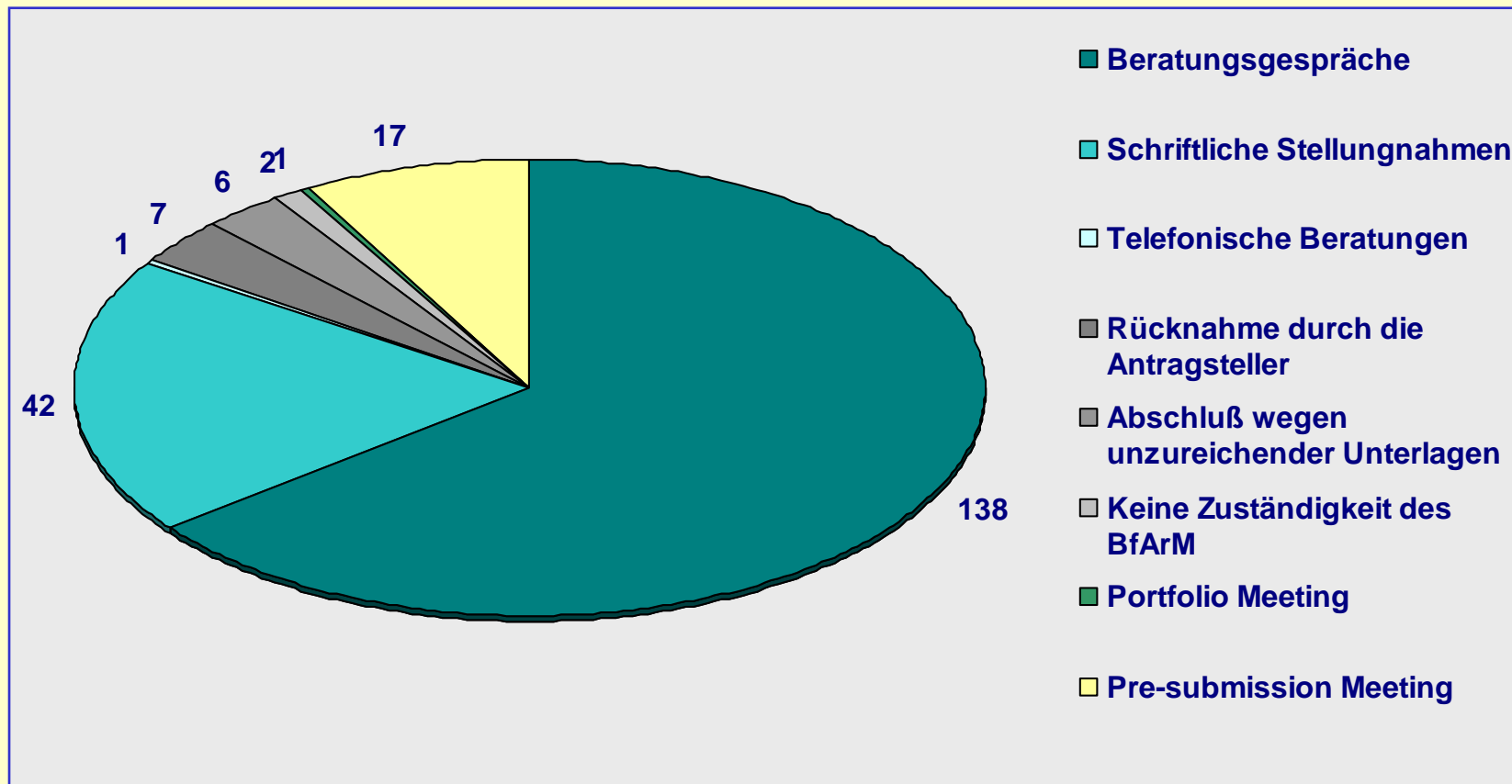
<http://www.ema.europa.eu>

Wissenschaftliche Beratung durch das BfArM



Stand: 31. Dezember 2010

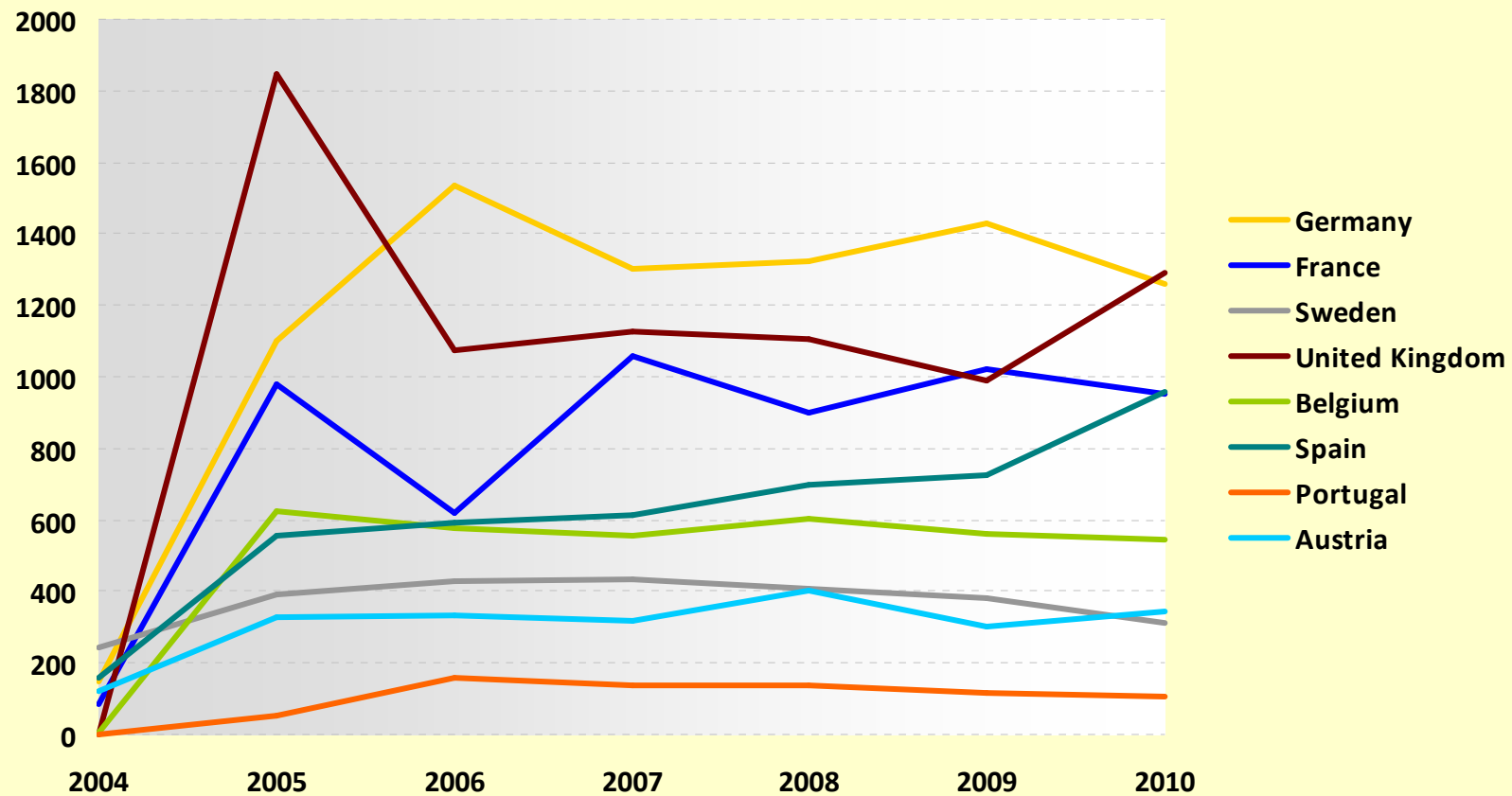
Abgeschlossene Beratungsverfahren 2010 (n=214)



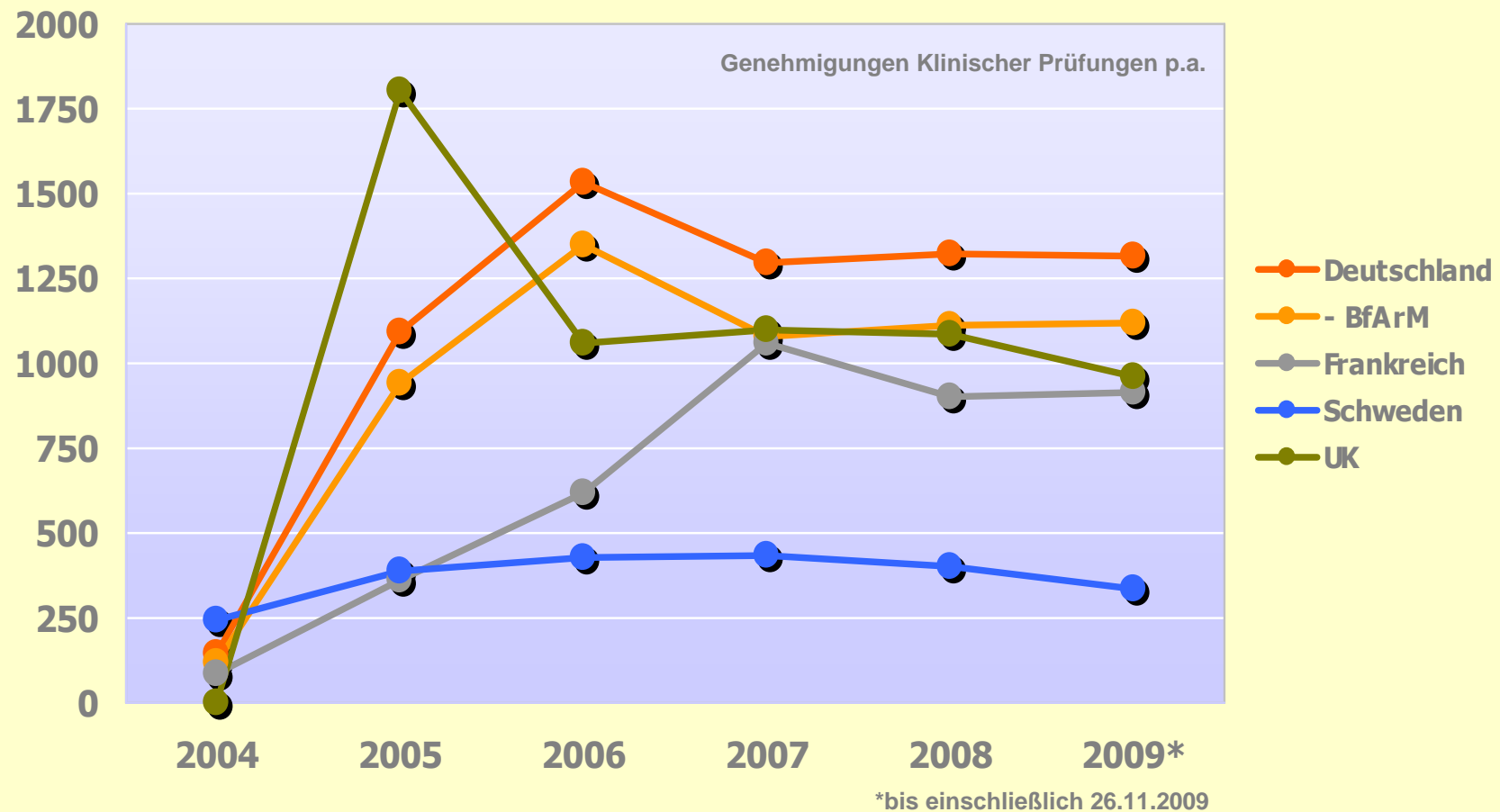
Stand: 30. September 2010

Klinische Prüfungen: Deutschland im Europäischen Vergleich

Genehmigungen Klinischer Prüfungen p.a.



Klinische Prüfungen: Deutschland im Europäischen Vergleich



Auswahl der Rapporteur-Teams: Assessment Team - Objektive Kriterien

- **Wissenschaftliche Kompetenz**
 - Methodische/Statistische Aspekte
 - Risiko- Management/ Pharmakovigilanz Aspekte
 - Umwelttoxikologie
- **Regulatorische Erfahrung**
 - Erfahrung in Beurteilung von Dossiers, Abfassung von Assessment Reports, etc.
 - Erfahrung mit Peer-Review und Qualitätssicherung
- **Individuelle Objektive Kriterien**
- **Qualitätsmanagement-System (QAS)**
 - optimale Qualität und Sicherstellung der wissenschaftlichen und regulatorischen Konsistenz

Auswahl der Rapporteur-Teams: Individuelle objektive Kriterien

- ***Akademisch-wissenschaftliche Erfahrung***
 - international anerkannte Qualifikationen
 - Einbindung in wissenschaftliche Fachgesellschaften
 - Publikationsleistung
- ***Direkte Erfahrung***
 - Klinische Koordination/Prüfarzt in klinischen Prüfungen
 - Klinische Erfahrung im relevanten Indikationsbereich
 - Präklinische Forschungserfahrung
 - Forschungsaktivitäten / Publikationen zum relevanten Indikationsbereich
 - Inspektionen (GxP Inspektionen)
 - Pharmakovigilanz und Risiko- Management
 - Erfahrung in Beratungsgremien / Fachgesellschaften
 - Einbindung in EU Programme (Grants aus Framework-Programmen)
 - Regulatorische Erfahrung (ähnliche Produkte, SciAdv, NfG, etc.)

Anforderungen in der NfG „Depression“

- **Kurzzeit-Studien**
 - Plazebo
 - 3-arm-Studien mit aktivem Komparator
- **Langzeitstudien**
 - Spezielles Studiendesign
- **Endpunkte**
 - Baseline vs. Studienende mit validierten Instrumenten
 - Mittelwertvergleich
 - Responder / Remitter
- **Spezifische Patientenpopulationen**
 - Kinder und Jugendliche
 - Ältere Patienten
 - Schwere Depression
 - Therapieresistenz

Studien Populationen in klinischen Prüfungen

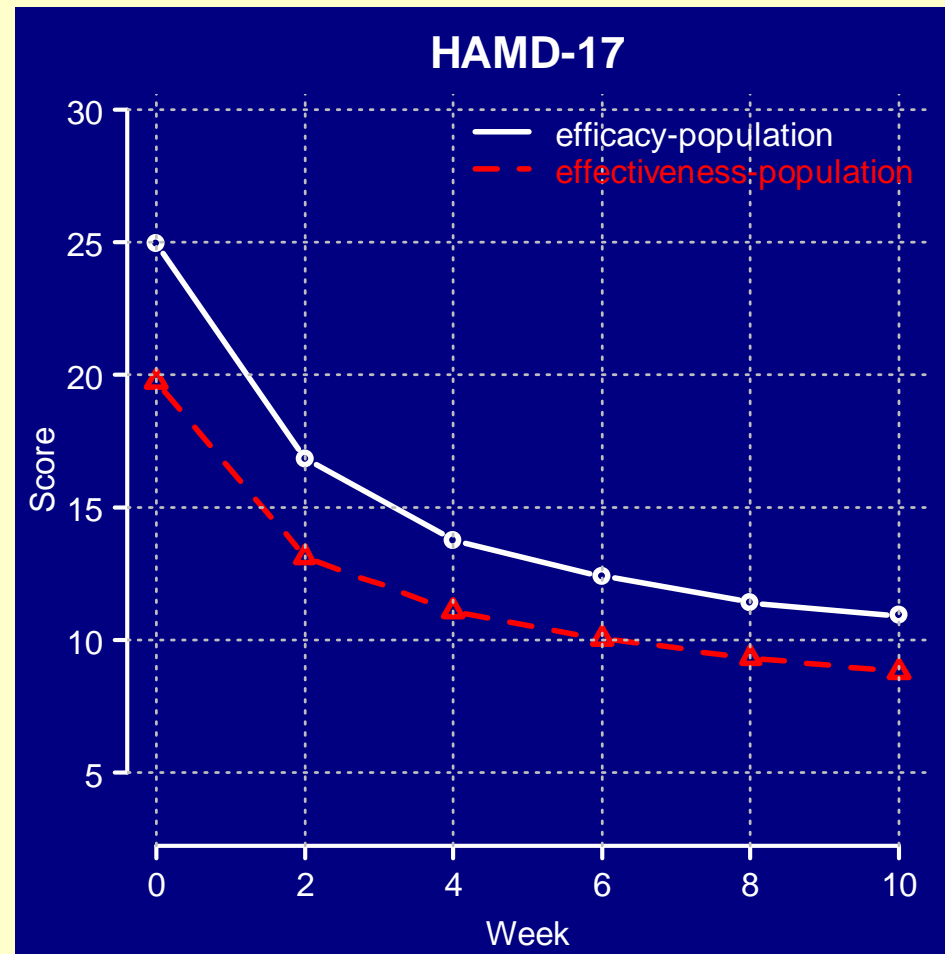
**Hoch selektierte
homogene Studien-
Populationen**

**Unselektierte
Studien-
Population**

- ➔ **Spezifität >> Sensitivität**
- ➔ **Generalisierbarkeit ?**
- ➔ **Labeling ?**

Efficacy vs. Effectiveness-Population

Möller, HJ et al. submitted



GRNDS: German
Research Network
on Depression/
Suicidality

Wirksamkeit in Kurzzeitstudien bei Patienten mit Schizophrenie

- **Statistische Signifikanz und klinische Relevanz erforderlich:**
- **Endpunkte:**
 - Primär: PANSS oder BPRS
 - Sekundär: CGI
- **Differenz zwischen Baseline- and Post-Treatment-Score**
- **Relativer Anteil Responder mit 30 % Verbesserung in standardisierten Ratings („klinisch relevant“)**

Responder Analyse: 30% Verbesserung in PANSS-Scores

In the responder analyses significantly more responders were observed in all paliperidone groups (56%, 51% and 61% in the 6 mg, 9 mg and 12 mg groups, respectively, $p < 0.001$ for all doses) compared to the placebo group (30%).

In the responder analyses significantly more responders were observed in both paliperidone groups (50%, $p = 0.025$ and 51.4%, $p = 0.012$ in the 6 mg and 12 mg groups, respectively) compared to the placebo group (34.3%).

In the responder analyses significantly more responders were observed in all paliperidone groups (40%, 46% and 53% in the 3 mg, 9 mg and 15 mg groups, respectively, $p \leq 0.001$ for all doses) compared to the placebo group (18%).

Regulatorischer Entscheidungsprozess

- **Nutzen**

- **Positiver Nutzen**

- fokussiert auf Nachweis klinischer Wirksamkeit

- **Unsicherheiten/Limitierungen**

- Einfluss supportiver Daten, Differenzen in Subgruppen, Annahmen und Erwartungen

- **Risiken**

- **Unerwünschte Nebenwirkungen**

- Nebenwirkungsprofil, Arzneimittelinteraktionen, Toxizitätsprofil, Missbrauchspotential, etc.

- **Unsicherheiten/Limitierungen**

- Studiendesign, z.B. limitierte Anzahl von Patienten, intensivere Überwachung im Rahmen der Studie, unerwartete Nebenwirkungen

Kurzzeitstudien: Vergleich zum Komparator

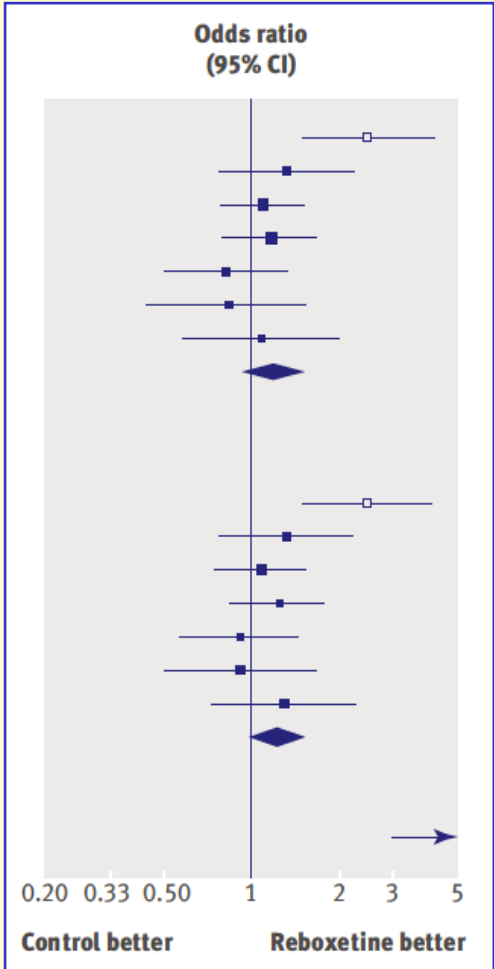
PANSS Total Score; Model-Based Mean Change from Baseline at Endpoint; LOCF Data Set, Efficacy Sample; Key Phase III, Short-Term, Placebo-Controlled Efficacy Studies for Schizophrenia

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

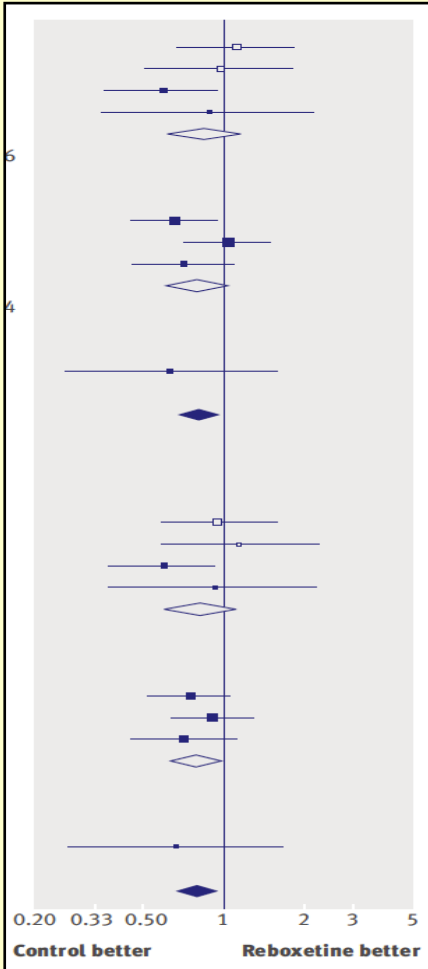
Vergleich zu etabliertem Standard

- **Gegenüberstellung der Outcome-Parameter**
 - Positive Effekte im Vergleich
 - Unerwünschte Effekte im Vergleich
- **Beurteilung des Nutzen-Risiko-Vergleiches**
 - Gesamteinschätzung von Nutzen und Risiken
 - Gegenüberstellung und Wertung der positiven und unerwünschten Effekte
- **Kritische Diskussion des Nutzen-Risiko-Verhältnisses**
 - Abwägung von Unsicherheiten
 - Ergebnisse aus Sicht verschiedener Interessengruppen
 - Notwendigkeit weiterer Studien

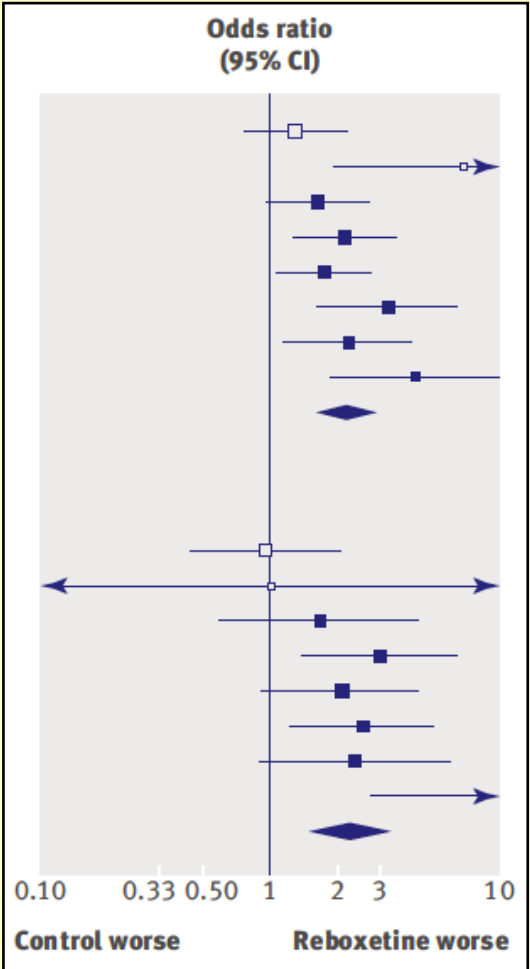
Reboxetin Report des IQWiG



efficacy vs. placebo



efficacy vs. act. control



risk vs. SSRI

Surrogatparameter

aus: Broich et al. 2008

Validierung	Therapie	Indikation	Einfluss auf Surrogat-endpunkt	Einfluss auf klinischen Endpunkt
validiert	Antihypertensiva	Hypertonie	Blutdruck ↓	Schlaganfälle und Myokardinfarkte ↓
	Statine	Hyperlipidämie	LDL-Cholesterol ↓	Myokardinfarkte ↓ Überleben ↑
	Orale Antidiabetika	Diabetes	Hb-A1c ↓	kardiovaskuläre Komplikationen ↓
	Bisphosphonate	postmenopausale Osteoporose	Knochendichte ↑	Frakturen ↓
	Antiretrovirale Substanzen	AIDS	CD4 ⁺ -T-Lymphozytenzahl ↑	Krankheitsprogression ↓
nicht validiert, bzw. fehlgeschlagen	Encainid, Flecainid, Moricizin (Klasse – 1C-Antiarrhythmika)	ventrikuläre Rhythmusstörungen nach Myokardinfarkt	ventrikuläre Extrasystolen ↓	2,5-fache Erhöhung der Mortalität
	Milrinon (Phosphodiesterasehemmer)	Herzinsuffizienz	verbesserte kardiale Funktion (Herzindex ↑)	28%ige Erhöhung der Mortalität
	Hochdosis-Diuretikatherapie	Hypertonie	Blutdruck ↓	KHK-Risiko ↑
	Fibrate	Hyperlipidämie	Cholesterol ↓	Gesamtmortalität ↑
	Dexfenfluramin	Adipositas	Gewichtsverlust	Herzklappenschäden, pulmonale Hypertonie
	Natriumfluorid	postmenopausale Osteoporose	Knochendichte ↑	Frakturnrate ↑
	Vakzin-Studie mit AN1792	Alzheimer-Demenz	Hirnatrophie erhöht statt vermindert	Kognition gebessert, Meningoenzephalitis

Surrogatparameter

aus: Broich et al. 2008

Validierung	Therapie	Indikation	Einfluss auf Surrogat-endpunkt	Einfluss auf klinischen Endpunkt
validiert	Antihypertensiva	Hypertonie	Blutdruck ↓	Schlaganfälle und Myokardinfarkte ↓
	Statine	Hyperlipidämie	LDL-Cholesterol ↓	Myokardinfarkte ↓ Überleben ↑
	Orale Antidiabetika	Diabetes	Hb-A1c ↓	kardiovaskuläre Komplikationen ↓
	Bisphosphonate	postmenopausale Osteoporose	Knochendichte ↑	Frakturen ↓
	Antiretrovirale Substanzen	AIDS	CD4 ⁺ -T-Lymphozytenzahl ↑	Krankheitsprogression ↓
nicht validiert, bzw. fehlgeschlagen	Encainid, Flecainid, Moricizin (Klasse – 1C-Antiarrhythmika)	ventrikuläre Rhythmusstörungen nach Myokardinfarkt	ventrikuläre Extrasystolen ↓	2,5-fache Erhöhung der Mortalität
	Milrinon (Phosphodiesterasehemmer)	Herzinsuffizienz	verbesserte kardiale Funktion (Herzindex ↑)	28%ige Erhöhung der Mortalität
	Hochdosis-Diuretikatherapie	Hypertonie	Blutdruck ↓	KHK-Risiko ↑
	Fibrate	Hyperlipidämie	Cholesterol ↓	Gesamtmortalität ↑
	Dexfenfluramin	Adipositas	Gewichtsverlust	Herzklappenschäden, pulmonale Hypertonie
	Natriumfluorid	postmenopausale Osteoporose	Knochendichte ↑	Frakturnrate ↑
	Vakzin-Studie mit AN1792	Alzheimer-Demenz	Hirnatrophie erhöht statt vermindert	Kognition gebessert, Meningoenzephalitis

Klinische Studie

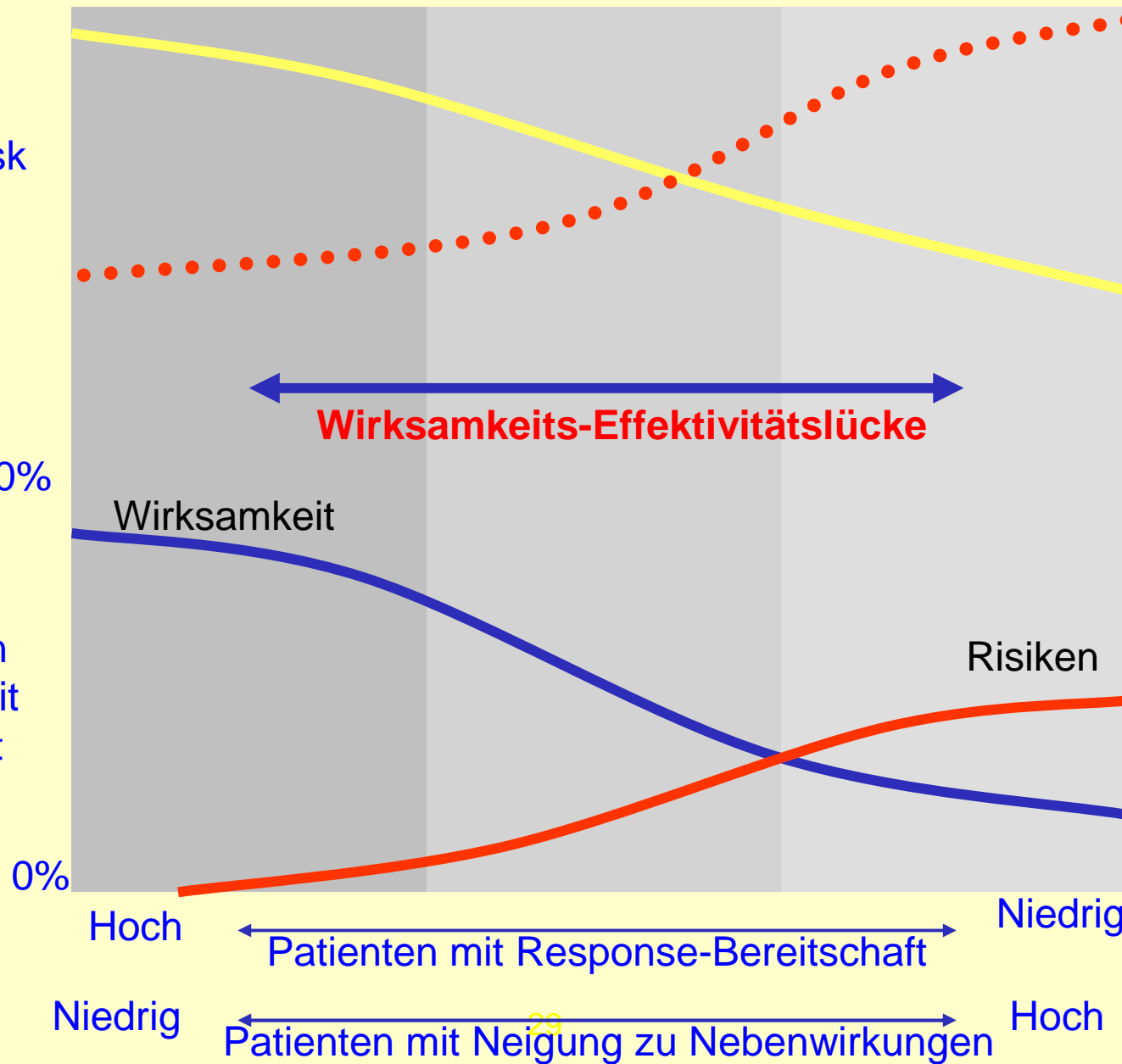
On-Label

Off-Label

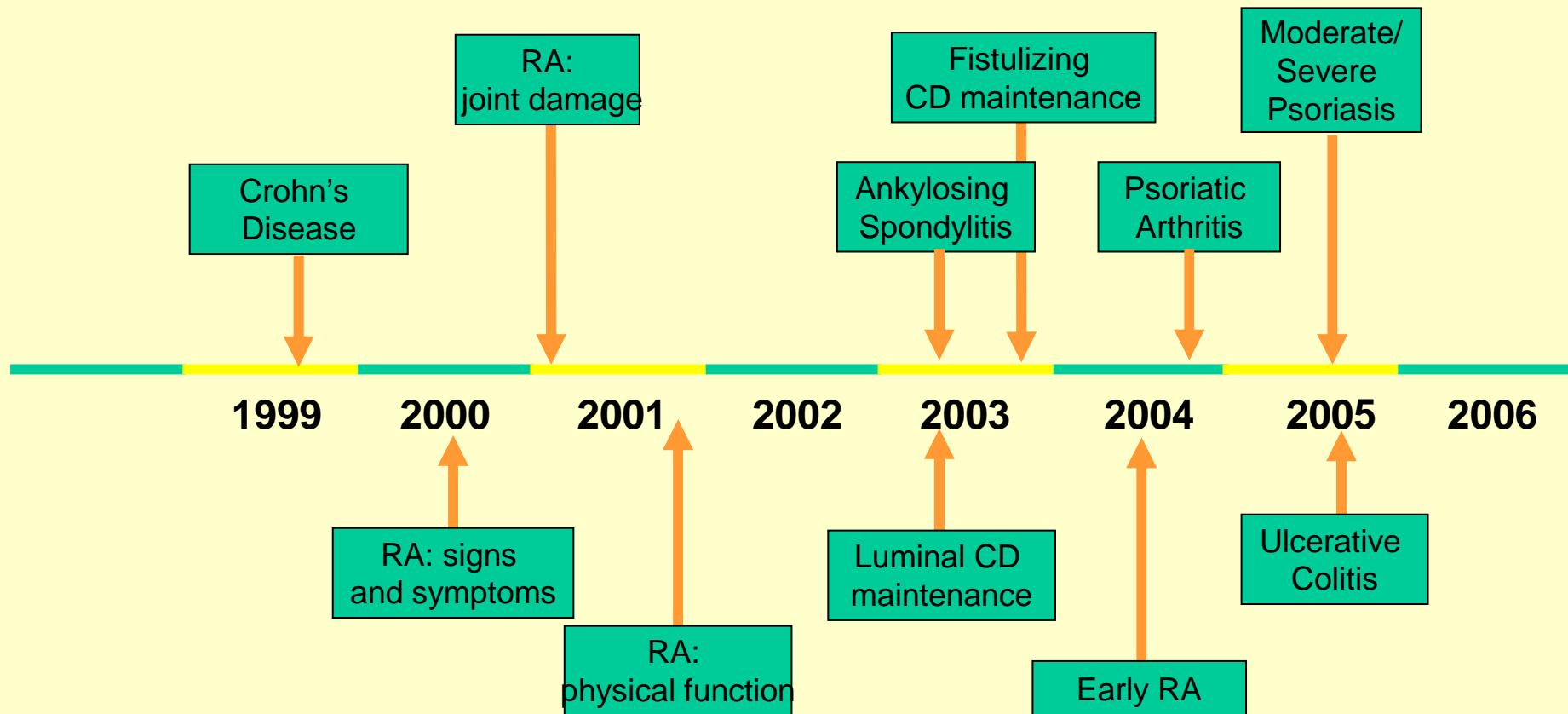
Positiv
 ↑
 Benefit/Risk
 ↓
 Negativ

Hoch
 ↑
 Variabilität
 ↓
 Niedrig

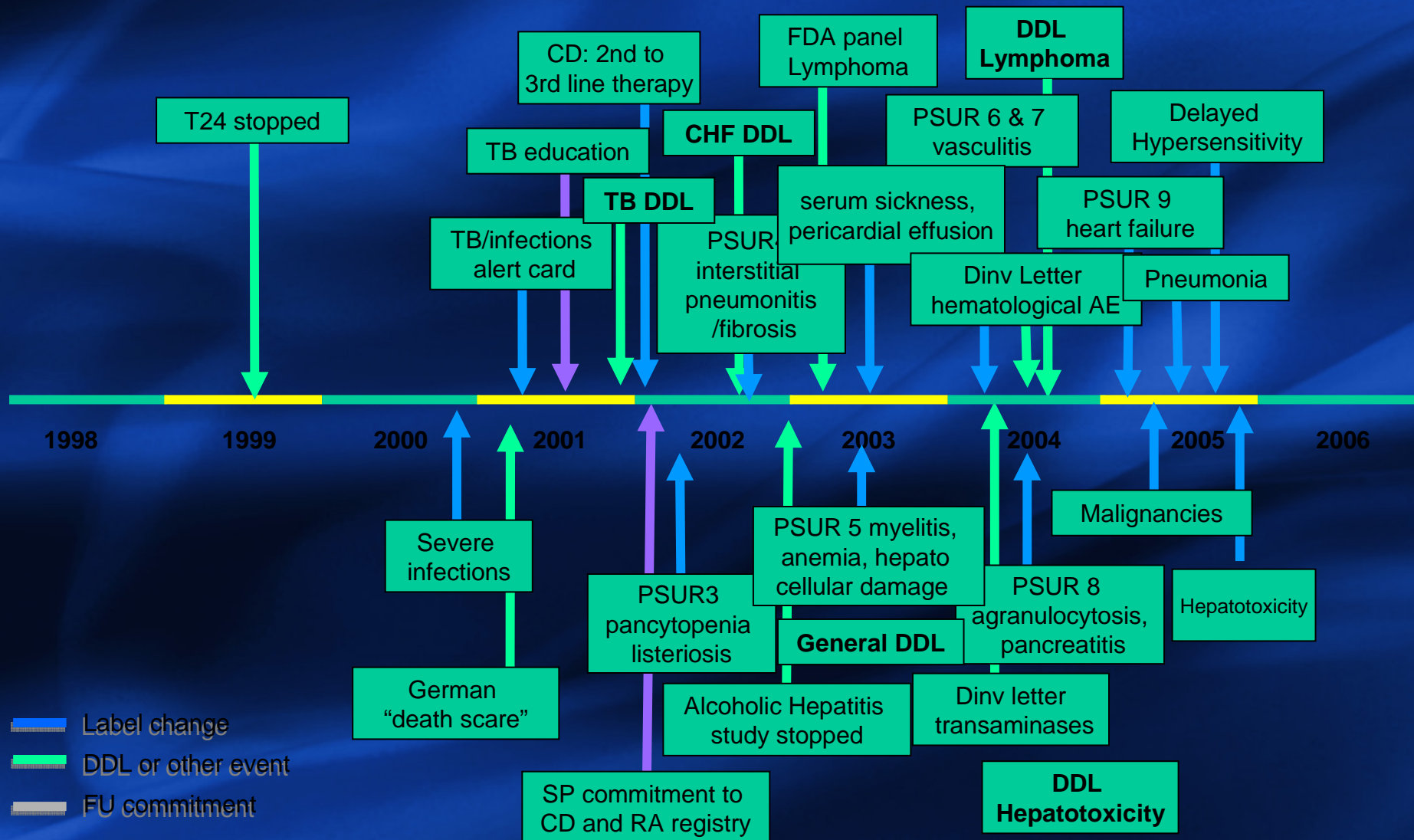
100%
 Kumulativer
 Anteil % von
 Patienten mit
 Wirksamkeit
 und Risiken
 0%



Entwicklung von Remicade: Wirksamkeit



Entwicklung von Remicade: Sicherheit



The brave new world of post marketing...

“We have entered an era of increasingly frequent publication of meta-analyses, some of which identify potential safety signals. Such publication commonly leads to urgent calls to take immediate regulatory action....”

Michele TM et al; NEJM 363:1097-1099; September 16, 2010

Dritte (durch Publikationen) werden die Agenda bestimmen und Sicherheit und Wirksamkeit vieler AM/MP werden in Frage gestellt werden!

Tiotropium

Safety Data from Pooled Analysis of Tiotropium Trials and UPLIFT.*

Attribute	29 Pooled Trials (N = 13,544)
Study duration	1–12 mo
Patient-years (placebo group)	3065
Patient-years (tiotropium group)	
Relative risk (95% CI)	
Stroke	
Myocardial infarction	
Death from cardiovascular causes [†]	
Death from any cause	

Singh et al, 2008:
 “relative risk of
 cardiovascular events of
 1.60 (95% CI, 1.22 to
 2.10)”

* Data from UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium) are for the treatment period plus 30 days of follow-up, not including vital status for patients who withdrew from the trial. Data may be found at www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/ucm190461.htm. CI denotes confidence interval.

Michele et al, NEJM 363; 12:1097-99, 2010

Tiotropium

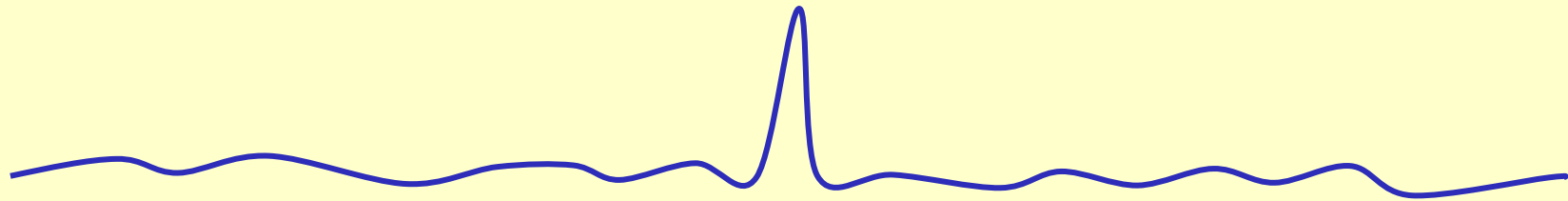
Safety Data from Pooled Analysis of Tiotropium Trials and UPLIFT.*

Attribute	29 Pooled Trials (N = 13,544)	UPLIFT (N = 5992)
Study duration	1–12 mo	48 mo
Patient-years (placebo group)	3065	8499
Patient-years (tiotropium group)	4571	9222
Relative risk (95% CI)		
Stroke	1.37 (0.73–15.6)	0.95 (0.70–1.29)
Myocardial infarction		0.71 (0.51–0.99)
Death from cardiovascular causes†	0.97 (0.54–1.75)	0.73 (0.56–0.95)
Death from any cause		0.85 (0.74–0.98)

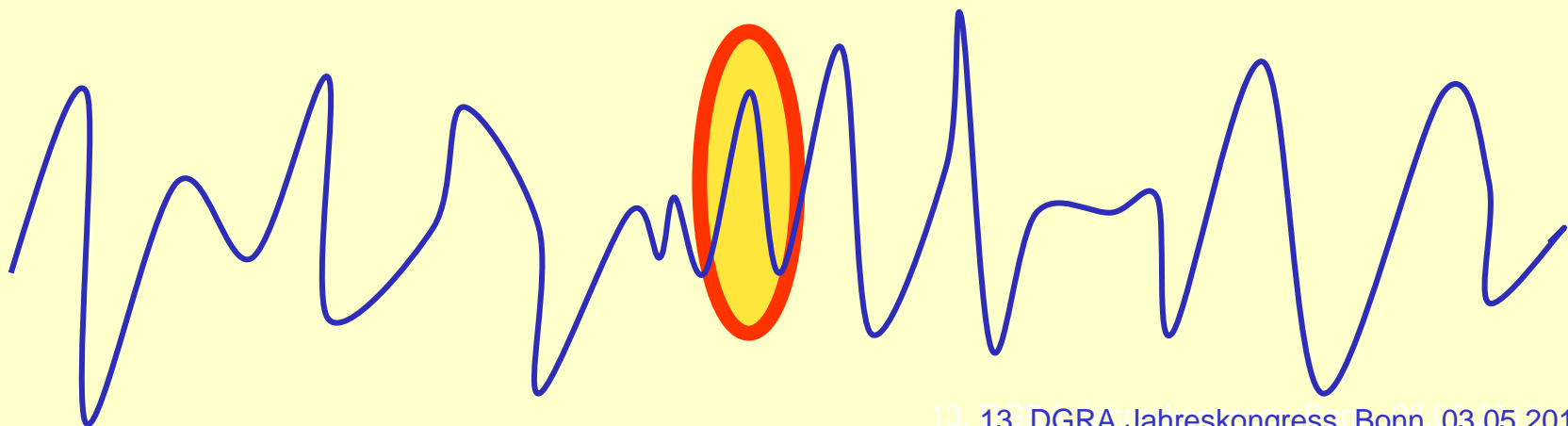
* Data from UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium) are for the treatment period plus 30 days of follow-up, not including vital status for patients who withdrew from the trial. Data may be found at www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/ucm190461.htm. CI denotes confidence interval.

Michele et al, NEJM 363; 12:1097-99, 2010

“Clean” / Wirksamkeitsstudie...



“Noisy” / Effectiveness Studie...



Beispiel :A

Aktive Wirkstoff
Rimonabant 2

Juni 2006: Zulassung
und Überge

Januar 2009: Zulassung aufgehoben
wegen Ergebnissen der Postmarketing-
Studie (Scout)

Wirksamkeit:

Gewichtsreduktion nur halb
so ausgeprägt wie erwartet

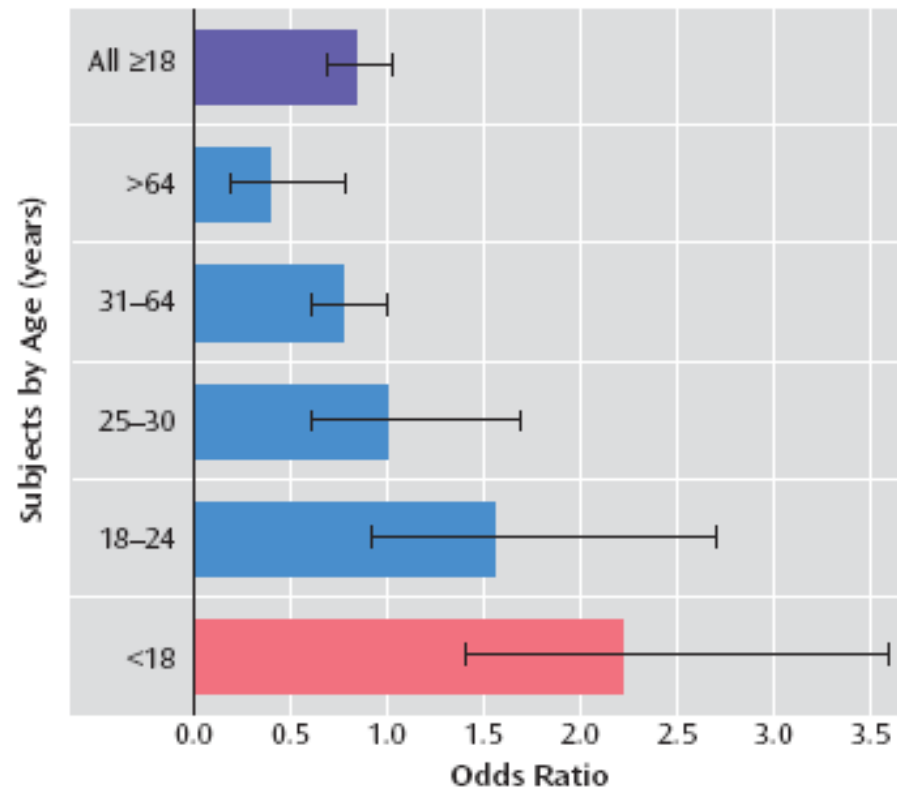
Risiko:

doppelte Inzidenz
unerwünschter
Nebenwirkungen.



Increased Risk of „Suicidality“ with AD in children, adolescents and young adults

FIGURE 1. Age-Specific Odds Ratios for Suicidal Ideation and Behavior^a



^a Data are based on results from the FDA (2006) (5). Odds ratios >1.0 indicate that the risk of suicidality while receiving antidepressants is elevated relative to placebo; odds ratios <1.0 indicate a protective effect of antidepressants.

Diagnosestellung nach Warnhinweisen

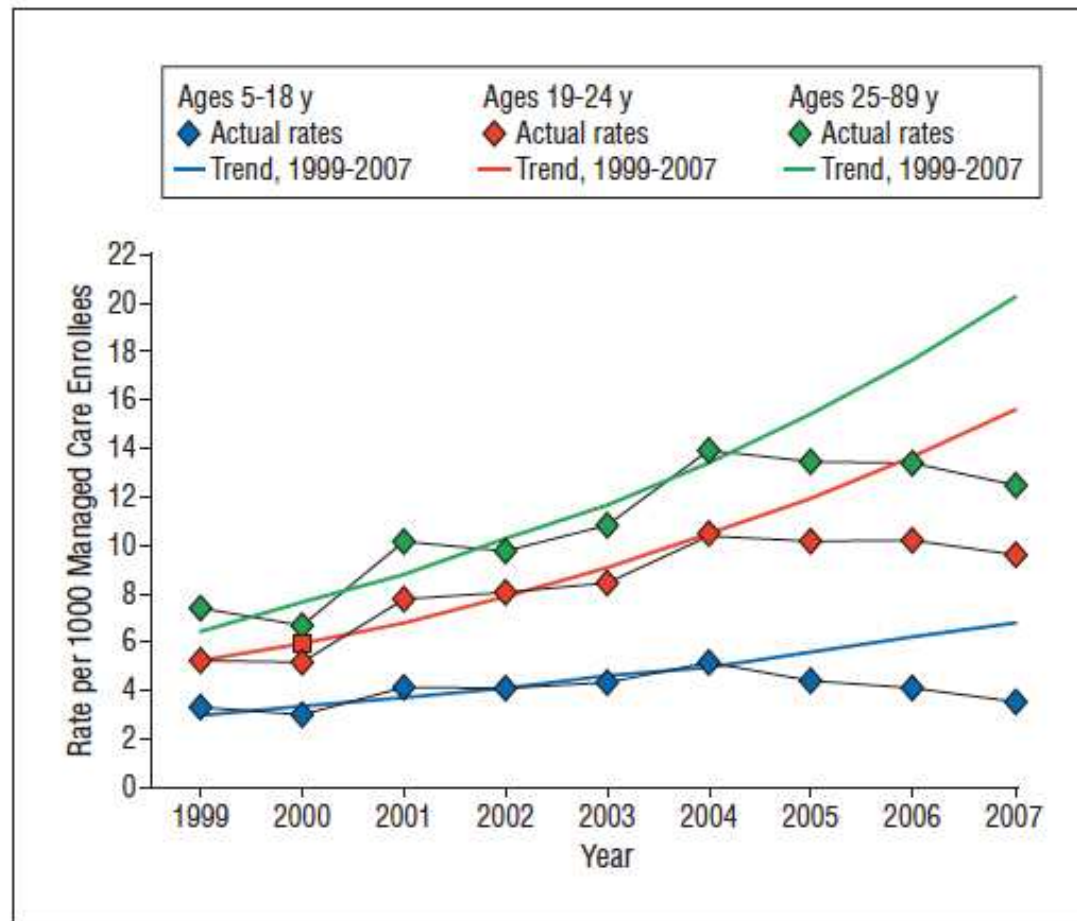


Figure 1. PHARMetrics Patient Centric Database population rates of major depressive disorder (actual and predicted) by age group (male and female individuals combined).

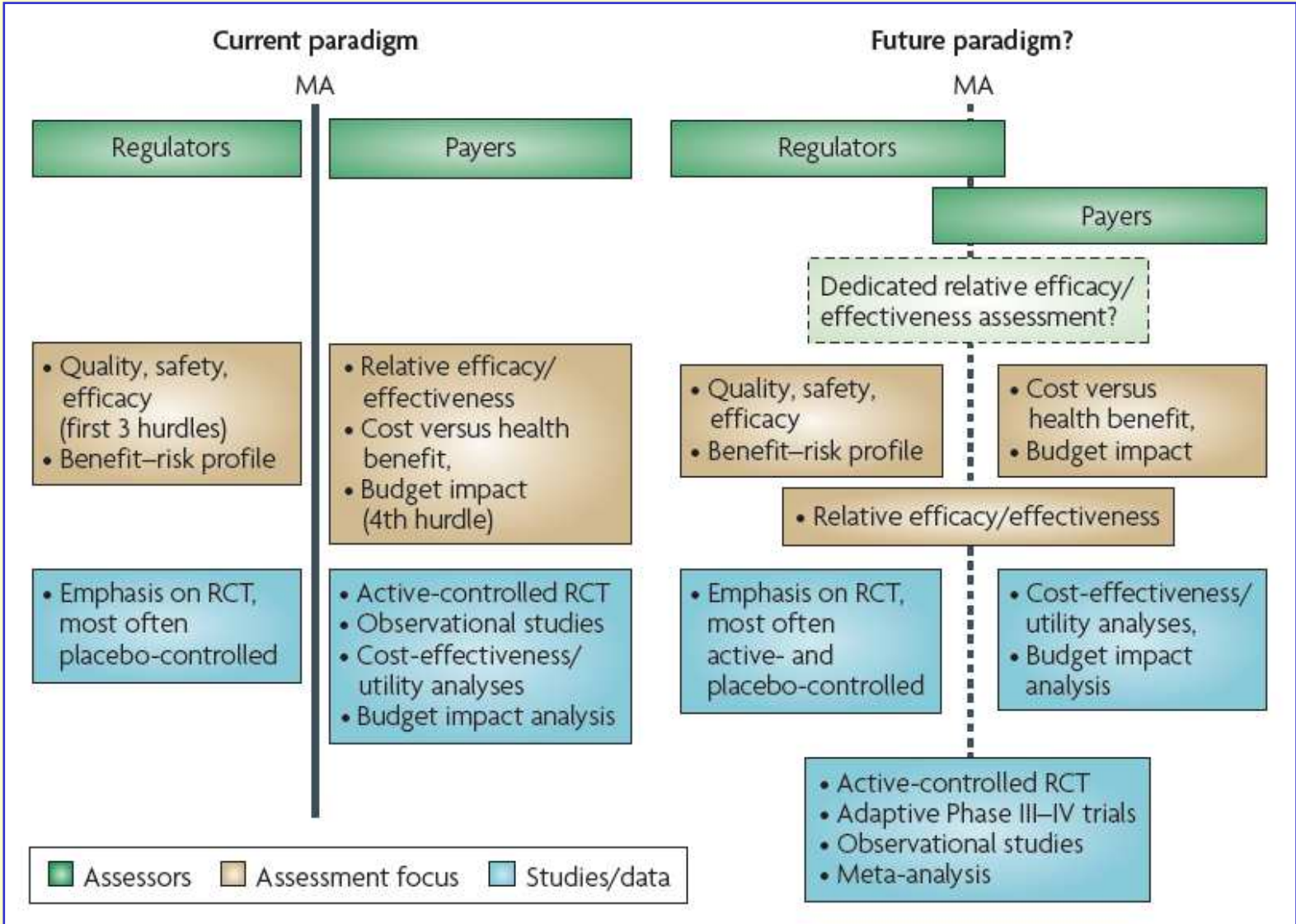
Post-marketing: Nutzen- und Risiko-Management

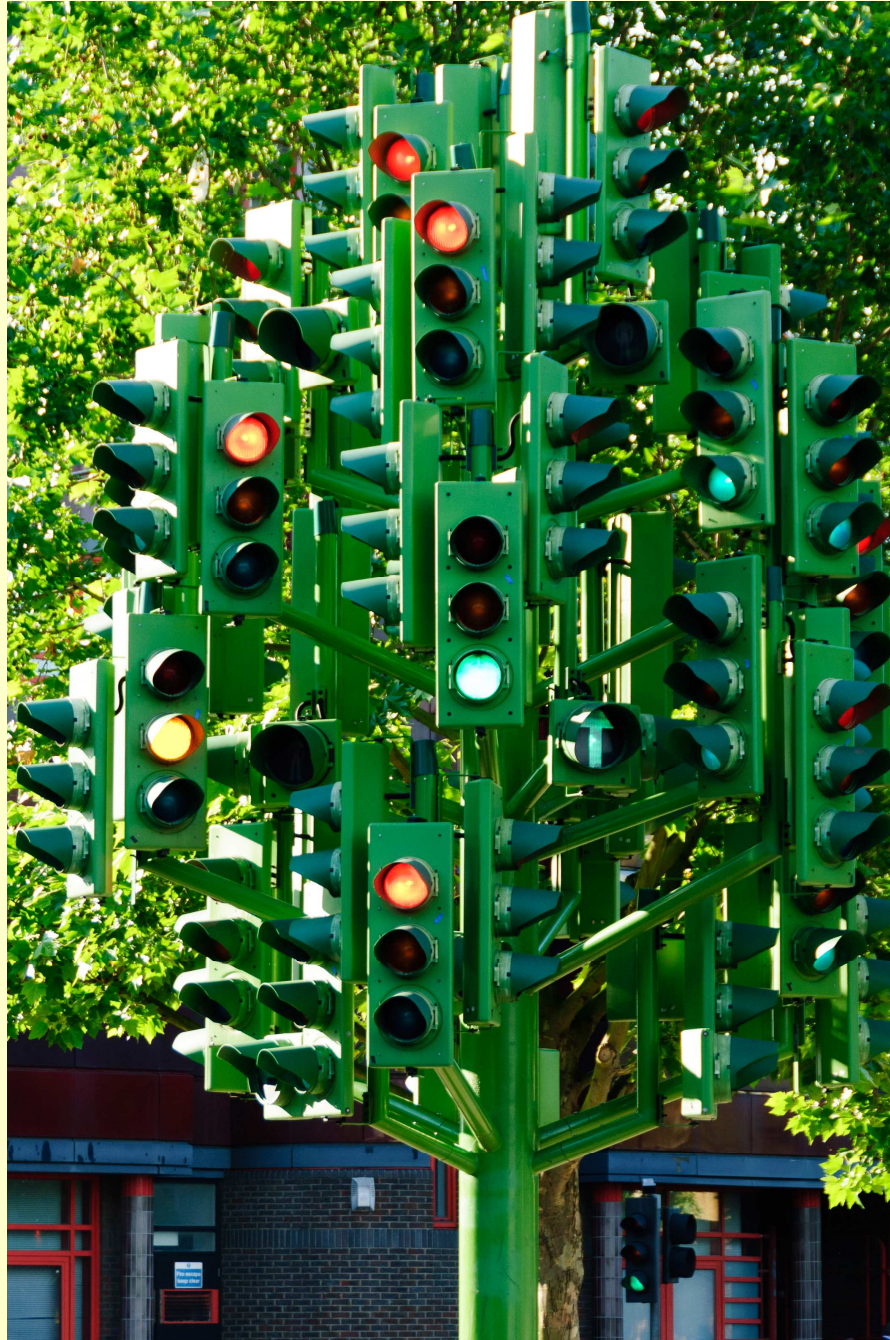
Vom “Blockbuster” zu kleineren Schritten:

- Staggered approval (EMA),
- Progressive Licensing (Health Canada)
- Progressive Authorisation Scheme (NEWDIGS)
 - *“start narrow, grow from there”*
 - *“gradual entry into market”*

Paradigmenwechsel

Eichler, HG et al. Nat Rev Drug Disc, 2010,277-291





**Was nun:
Rot, Gelb
oder Grün ?**

Früher Austausch und Kooperation

Win – Win Situation:

- **Pharmaz. 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-Projekt gemeins. wiss. Beratungsgespräche

- Regulatoren, HTAs, Kostenträger, Patientenvertreter, klinische Experten
- **Ziele:** relevante Studienendpunkte, therapeutischer Wert, ökonomischer Wert

Zusammenfassung

- **Mit der Zulassungsentscheidung nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung ist ein klinisch relevanter Nutzen für den Patienten nachgewiesen**
- **Randomisierte klinische Prüfungen weiterhin Goldstandard**
- **Zunehmend harte Endpunkte werden genutzt, Surrogatparameter nur, wenn eindeutig validiert und in der Fachöffentlichkeit konsentiert**
- **Nutzen-Risiko-Management-Plan**
- **Angebot der gemeinsamen frühen wissenschaftlichen Beratung**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

The BfArM is a Federal Institute within the portfolio of the Federal Ministry of Health (BMG)