

PEI

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Dr. Rainer Hess
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Der Präsident

Ansprechpartner/in: Dr. Elena Wolff-Holz
Telefon/Phone: +49 (0) 6103 77-2068
Fax: +49 (0) 6103 77-123
E-Mail: wolel@pei.de

Unser Zeichen: 3/2 - 1.01.01.03
Ihr Zeichen:

08.11.2010

Diskussionsrunde zur frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel

Ihr Schreiben vom: 30. September 2010

Sehr geehrte Damen und Herren,

für das Paul-Ehrlich-Institut werden Herr Dr. Jan Müller-Berghaus, Leiter des Fachgebiets Mono- und polyklonale Antikörper, sowie seine Mitarbeiterin Frau Dr. Elena Wolff-Holz an der Diskussionsrunde am 29.11.10 in Berlin teilnehmen.

Anbei übersenden wir Ihnen vorab eine schriftliche Einschätzung der von Ihnen gestellten Fragen zur Umsetzung der geplanten frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel.

➤ Welche Aspekte sind bei der Bewertung von Arzneimitteln für die onkologische Therapie besonders zu berücksichtigen?

Die Entwicklung von neuen onkologischen Arzneimitteln geschieht in einem Umfeld, das insbesondere in Bezug auf neue Erkenntnisse hinsichtlich der Tumorbilogie, neuen Zielstrukturen für die Krebsbehandlung, neuen Markern zur frühen Erkennung von Aktivität und neuen diagnostischen Verfahren eine große Dynamik aufweist. Dabei gibt es einige Aspekte, die bei der Bewertung von Arzneimitteln für die onkologische Therapie besonders zu berücksichtigen sind.



Bei der Verfügbarkeit von etablierten Therapien erfolgt die klinische Entwicklung von Antitumor-Substanzen über die verschiedenen Phasen zunächst vom schwer fortgeschrittenen Krebspatienten hin zum Patienten im weniger fortgeschrittenen Stadium. Dies bedeutet, dass die Patienten oft schon vielfältig vorbehandelt sind.

Die seit Jahrzehnten vorhandene, starke Vernetzung der klinisch-onkologischen Forschung hat zur Entwicklung von international gültigen Standards und zu einer weitgehenden Vereinheitlichung im Studiendesign geführt. Dies ermöglicht, dass onkologische Studien multinational in Europa und den USA durchgeführt werden und die generierten Daten für die Zulassung in Europa und USA verwendet werden.

Bei Zulassungsstudien wird gemäß entsprechender Leitlinien zum Stand von Wissenschaft und Forschung regelmäßig eine Prüfung auf Überlegenheit gegenüber Placebo bzw. Nichtunterlegenheit des Prüfartzeimittels zum Vergleichsartzeimittel/Therapiestandard gefordert. Allerdings sind in Abhängigkeit von der Art des Prüfartzeimittels nicht immer Placebokontrollen möglich, da z.B. charakteristische Nebenwirkungen des Prüfartzeimittels zu einer Entblindung führen.

In manchen Fällen ist zu berücksichtigen, dass sich die Therapiestandards oder Leitlinien in der Onkologie sehr schnell ändern können. Studien brauchen relativ viel Zeit, daher ist es möglich, dass bei Abschluss der Studie schon ein neuer Standard gilt (z.B. Trastuzumab, metastasiertes Magenkarzinom, TOGA-Studie). Umgekehrt gibt es die Situation, dass durchgeführte Studien zu so überzeugenden Ergebnissen führen, dass bestimmte Medikamente alleine oder als Teil von Therapieschemata empfohlen werden, obwohl sie in der spezifischen Indikation noch nicht von der FDA oder der Europäischen Kommission zugelassen wurden (z.B. Trastuzumab, neo-adjuvante Therapie des Mammakarzinoms).

Generell achtet das PEI bei der Bewertung auf die Einhaltung der europäischen Guidelines, die Vorschläge für die Wahl der Endpunkte in allen Phasen der klinischen Studien enthalten (Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; CPMP/EWP/205/95 Rev. 3, June 2006; Appendix I to the Guideline on Anticancer Medicinal Products in Man; CPMP/EWP/205/95 Rev. 3: Methodological considerations for using progression free survival as primary endpoint in confirmatory trials for registration; Draft 2007; Appendix II to the Guideline on Anticancer Medicinal Products in Man; CPMP/EWP/205/95 Rev. 3 on confirmatory studies in haematological malignancies 01 Sep 2010).

Grundsätzlich ist der Einfluss einer neuen Therapie auf das Gesamtüberleben der relevanteste Endpunkt. In Abhängigkeit von Grunderkrankung, Stadium der Grunderkrankung und verfügbaren Therapien ist es jedoch nicht immer möglich, diesen Endpunkt in klinischen Studien anzuwenden. Die vermehrte Akzeptanz von Surrogatparametern ist somit in der Onkologie häufig notwendig, um neue Therapien zu untersuchen.

Die international standardisierte Entwicklung von Arzneimitteln ist gerade für onkologische Arzneimittel besonders wichtig, weil diese sich von den nicht-onkologischen Arzneimitteln durch eine größere Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen auszeichnen. Zum einen sind Patienten meistens stark vorbehandelt und aufgrund der Phase ihrer Erkrankung multimorbid. Zum anderen gibt es viele onkologische Neuentwicklungen, die sich oft durch neue, vorher nicht beobachtete oder seltene unerwünschte Wirkungen auszeichnen. Während bei den zytotoxischen chemischen Arzneimitteln die Knochenmarksuppression, Haarausfall, Durchfall oder Kardiotoxizität im Vordergrund stehen, treten bei den onkologischen Neuentwicklungen neue dosislimitierende Toxizitäten auf wie z.B. schwere Hautreaktionen oder allergische Reaktionen.

Zusätzlich ist die Notwendigkeit einer intensiven Überwachung nach der Zulassung gegeben (Pharmakovigilanz und Risikomanagement), weil seltene Nebenwirkungen bei „first in class“ Arzneimitteln erst bei der Behandlung von vielen tausend Patienten festgestellt werden können. Dies ist gesetzlich geregelt (§22 Abs. 2 AMG) und ermöglicht eine regelmäßige Anpassung der Nutzen-Risiko-Bewertung von neuen onkologischen Arzneimitteln.

- **Wie lassen sich die in onkologischen Studien untersuchten Endpunkte im Hinblick auf den patientenrelevanten Nutzen bewerten? Welche Endpunkte lassen eine valide zuverlässige Aussage zu?**

Grundsätzlich können folgende Kriterien zur Festlegung des patientenrelevanten Nutzens unterschieden werden:

- Wirksamkeit / Toxizität,
- existierende Behandlungsalternativen,
- Platz in der Behandlungsstrategie (Erst-Linien-Therapie, Zweit-Linien-Therapie etc.).



Wirksamkeit / Toxizität

Primär wird eine Verlängerung der Überlebenszeit, Verminderung der Toxizität des Arzneimittels oder eine Verbesserung der Lebensqualität als ein patientenrelevanter Nutzen angesehen. Generell kann man sagen, dass die Verbesserung hinsichtlich krankheits- oder progressionsfreiem Überleben bzw. dem Gesamtüberleben umso größer sein muss, je toxischer eine experimentelle Substanz ist.

In Fällen, in denen Gesamtüberleben als Endpunkt einer Studie nicht möglich ist, wird die Betrachtung des progressionsfreien Überlebens („progression free survival“, PFS; Zeit von Randomisation/Einschluss des Patienten bis zum Progress oder Tod ohne Progress) oder ereignisfreiem Überleben („event free survival“, EFS; Zeit von Randomisation/Einschluss des Patienten bis zum Nachweis einer Rekurrenz oder Tod ohne Rekurrenz) nach Diskussion mit den Zulassungsbehörden oft als akzeptabel angesehen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn das progressionsfreie Überleben als Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen wird.

Im Allgemeinen wird es als unethisch angesehen, Patienten nach Abschluss der Studie und Progress der Erkrankung weitere Therapien vorzuenthalten, was wiederum eine Auswertung hinsichtlich Gesamtüberlebenszeit beeinflussen kann.

Andere Endpunkte wie Ansprechrate („overall response rate“, ORR,; overall response = complete response + partial response), oder Zeit bis zu Therapieversagen („time to treatment failure“, TTF; Zeit vom Ende der Therapie bis zur Notwendigkeit erneuter Therapie) oder auch Erfassung von „Outcome Measures“ (z.B., „minimal residual disease“ MRD oder Ermöglichung einer autologen Stammzelltransplantation) können auch erste oder bestätigende Indizien für die Wirksamkeit einer Prüfsubstanz sein, reichen aber alleine in der Regel für eine Zulassung nicht aus..

Existierende Behandlungsalternativen

Bei existierenden Behandlungsalternativen kann die experimentelle Therapie zusätzlich („add-on“) oder substituierend eingesetzt werden und sollte in einer kontrollierten Studie im Vergleich mit eben jener Behandlungsalternative untersucht werden. Bei mehreren Alternativen sollte nach Möglichkeit diejenige Behandlungsalternative ausgesucht werden, die bzgl. Anzahl der Zyklen und vom Nebenwirkungsprofil her weitestgehend ähnlich ist.



Für den Fall, dass die experimentelle Substanz eine geringere oder vergleichbare Toxizität/Tolerabilität hat, können Nichtunterlegenheitsstudien mit EFS/PFS als primärem Endpunkt ausreichend sein.

Bei erhöhter Toxizität sollte eine Überlegenheit hinsichtlich definierter Primärkriterien erkennbar sein. Sollte es für eine bestimmte Zielpopulation keine evidenzbasierte Standardtherapie geben, kann als Vergleichsgruppe eine Auswahl an verschiedenen therapeutischen Maßnahmen zugelassen werden (IBC, „investigator best choice“ oder auch BSC, „best supportive care“). In dem Fall sollte eine überlegene Wirksamkeit der Prüfsubstanz gegenüber dem Vergleichsarm gezeigt werden.

Platz in der Behandlungsstrategie (Erst-Linien-Therapie, Zweit-Linien-Therapie etc.)

Bei Patienten mit soliden Tumoren wird oft behandelt, bis eine Rekurrenz/Progression oder unakzeptable Toxizität eintritt. Bei hämatologischen Krebserkrankungen wird oft eine spezifische Anzahl von Zyklen verabreicht und auf ein therapeutisches Ansprechen gewartet.

In Anhängigkeit von der Tumorentität gibt es oft keine evidenzbasierten wirksamen Therapiestandards nach Progress unter Erstlinien-Therapie. Hier muss unterschieden werden, ob noch eine längerfristig lebensverlängernde Therapie angestrebt wird oder nur noch von einem kurzzeitigen Überleben des Patienten ausgegangen wird (palliative Therapie). Entsprechend stehen entweder der Nachweis einer Superiorität der experimentellen Substanz gegenüber dem Vergleichsarm oder eine Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund. Studien mit Lebensqualität als primärem Endpunkt haben ein hohes Risiko für Verzerrungen, wenn sie unverblindet durchgeführt werden. Hier sollten in der Regel nur plazebo-kontrollierte, verblindete Studien durchgeführt werden.

- **Welchen Stellenwert haben dabei Parameter des Tumoransprechen wie zum Beispiel DFS („disease free survival“), ORR („objective response rate“), TTP („time to progression“), TTF („time to treatment failure“), PFS („progression free survival“)?**

Der bevorzugte Endpunkt ist Gesamtüberleben. Weitere akzeptierte primäre Endpunkte sind DFS/EFS und PFS. Die Parameter ORR und TTF sollten nur unter besonderen Umständen zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen werden.

Die Verbesserung hinsichtlich krankheits- oder progressionsfreiem Überleben bzw. dem Gesamtüberleben sollte umso größer sein, je toxischer eine experimentelle Substanz ist. In nachfolgender Tabelle wird der Anspruch an Studiendesign und Endpunkte in Abhängigkeit von der Toxizität/Tolerabilität der neuen Prüfsubstanz dargestellt:

	Anforderungen an primäre Studienendpunkte		
	Kurativer Ansatz	Nicht kurativer Ansatz	
		Langzeitige Kontrolle des Tumors	Palliativ (Kurzzeitige Kontrolle des Tumors)
Geringere/gleiche Toxizität der Prüfsubstanz	<ul style="list-style-type: none"> • Meistens Substitutionsdesign • Nichtunterlegenheit genügt • EFS/PFS als primärer EP genügt 	<ul style="list-style-type: none"> • Substitutions- oder Add-on Design • Nichtunterlegenheit genügt • EFS/PFS als primärer EP genügt, und kann nach Zulassung eingereicht werden bei bedeutend gesenkter Toxizität 	<ul style="list-style-type: none"> • Oft „last line setting“, bei dem es keine Referenztherapie gibt • Verbessertes OS oder verbesserte Symptome oder verbesserte Lebensqualität
Erhöhte Toxizität der Prüfsubstanz	<ul style="list-style-type: none"> • Substitutions- oder Add-on Design • Superiorität hinsichtlich EFS/PFS sollte vermehrte Toxizität ausgleichen • Eine bedeutende Verbesserung hinsichtlich CR mit einhergehendem Trend zur Verbesserung von EFS, PFS oder OS kann reichen, wenn weitere experimentelle Therapie nach Abschluß die Auswertung einschränken sollte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Superiorität hinsichtlich EFS/PFS sollte vermehrte Toxizität ausgleichen 	
Stark erhöhte Toxizität der Prüfsubstanz	<ul style="list-style-type: none"> • Substitutions- oder Add-on Design • Superiorität hinsichtlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Superiorität hinsichtlich Heilungsrate (CR) oder Gesamtüberleben OS 	

	Heilungsrate (CR) oder Gesamtüberleben OS sollte gezeigt werden können.	• Bei bedeutendem Ansprechen hinsichtlich PFS, sollten Daten zu OS nachgereicht werden	
--	---	--	--

➤ **Welche tumorspezifischen Aspekte sind zu berücksichtigen?**

Es ist nicht möglich, Kriterien festzulegen, die für alle Erkrankungen gleichermaßen gelten. Für jede Indikation muss eine differenzierte Diskussion geführt werden, die auch die Durchführbarkeit einer Studie berücksichtigt. So ist es vielen Indikationen in der frühen Therapiestadien (z.B. Kolonkarzinom Stadium 2) oder bei bestimmten Tumorarten (z. B. chronisch lymphatische Leukämie) nicht möglich Gesamtüberleben als Endpunkt zu fordern, da die Überlebenszeiten und also geforderten Beobachtungszeiten zu lang sind, auch wenn dies der härteste Endpunkt ist. Selbst bei Wahl des Endpunktes „Gesamtüberleben“ bleibt dann oft noch kontrovers, wie der beobachtete Unterschied im Überleben hinsichtlich seiner klinischen Relevanz beurteilt wird.

Die Unterschiedlichkeit der Tumorbiologie abhängig vom Krankheitsstadium kann dazu führen, dass ein Medikament zwar im fortgeschrittenen Stadium wirkt, in der adjuvanten Situation jedoch nicht (z.B. Bevacizumab, Kolonkarzinom), d.h. die Wirksamkeit ist nicht nur tumor-, sondern auch stadienspezifisch. Daher sind entsprechende Studien zu fordern.

Da neuere Therapien häufig nur bei Vorhandensein einer spezifischen Zielstruktur oder einer spezifischen Mutation wirken, wird zunehmend auch eine spezifische, individualisierte Therapie angestrebt. Es ist deshalb auch gerade in den confirmatorischen klinischen Studien wichtig, dass die diagnostischen Kriterien und Methoden, die zur Auswahl der geeigneten und „richtigen“ Patienten führt, auch relevant und validiert sind.

Wegen der Komplexität der Materie beantragen pharmazeutische Unternehmer für die pivotalen Studien zunehmend häufig eine Beratung durch die Zulassungsbehörden, um Studiendesign und geplante Endpunkte hinsichtlich der Akzeptanz für eine Zulassung zu diskutieren.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. K. Cichutek

(

(