



Lebensqualität im Zulassungsprozess

vfa/vfa-bio/achse-Symposium Berlin
02. Februar 2017

Klaus Cichutek, Jan Müller-Berghaus,
Elena Wolff-Holz



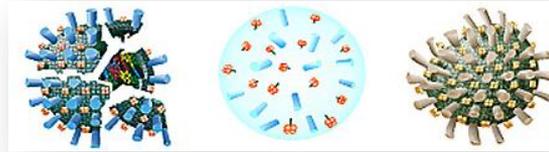
Paul-Ehrlich-Institut

Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Impfstoffe

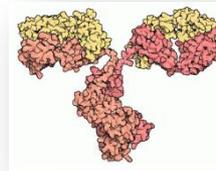


Impfstoffe
(human & vet).

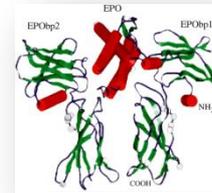


Vektor-
& RNA-Impfstoffe

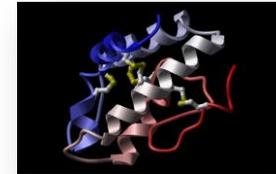
Antikörper, Proteine und Allergene



Antikörper
und Sera



Gerinnungs-
faktoren



Allergene

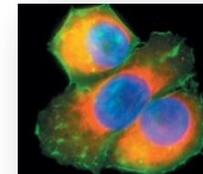
Stammzellen, Gen- und Zelltherapeutika



Transfusionsmedizin,
haem. Stammzell-
transplantation



Tissue Engineering-
Produkte



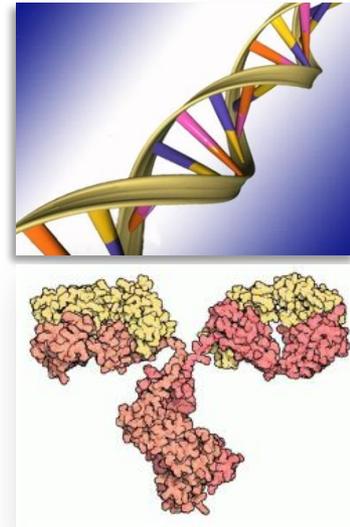
Zell &
Gentherapeutika



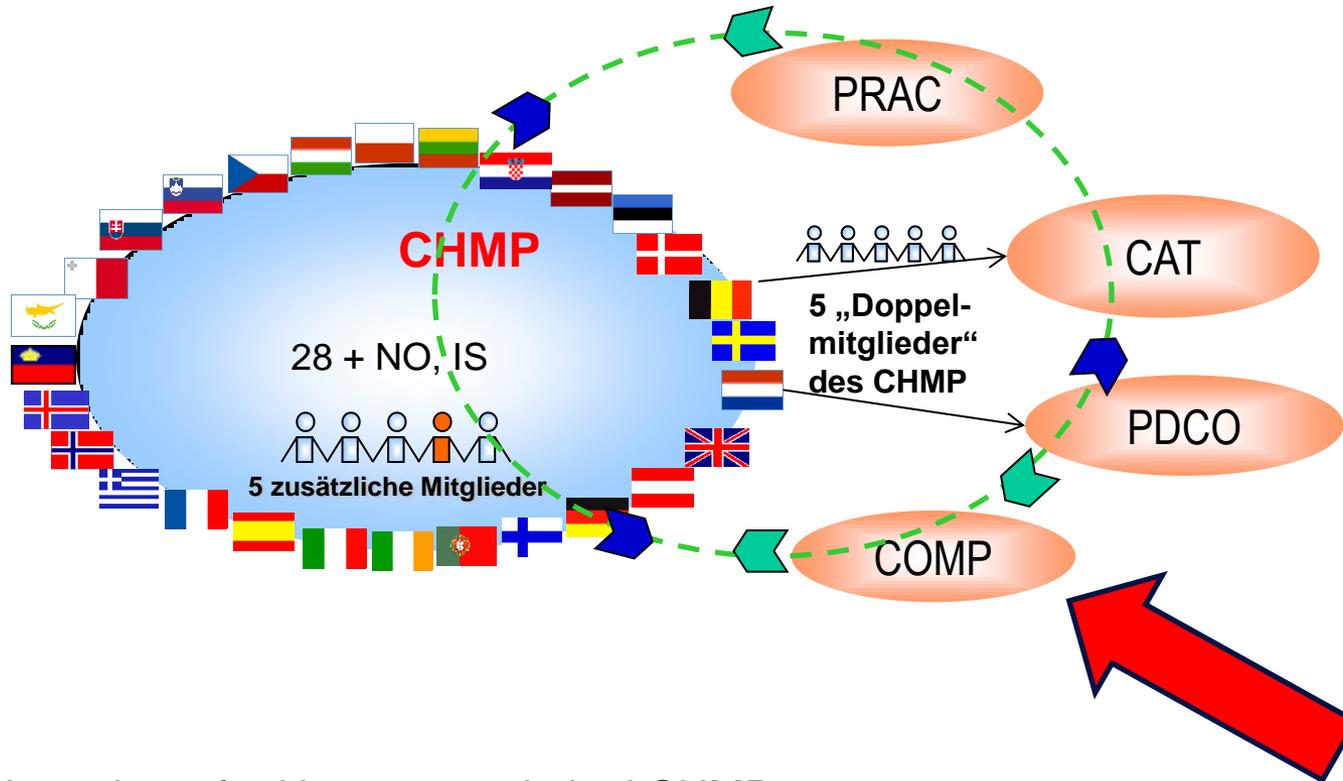
Gewebe-
zubereitungen

Übersicht

- Patientenaspekte in Zulassungsprozessen
 - Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Erkrankungen)
 - EMA-Projekt
 - BfArM/PEI-Projekt
- Lebensqualität bei regulatorischen Entscheidungen (Nutzen/Risiko-Evaluation)
- Regulatorische Leitlinien



Europäische Ausschüsse bei der EMA, die bei der Zulassung (pos. Nutzen-Risiko-Bilanz) mitwirken



Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP:

- Nutzen-Risiko-Evaluation von Arzneimitteln
- Stellungnahme zur Zulassungsfähigkeit für die Europ. Kommission

Ausschuss für Arzneimittel für seltene Erkrankungen Committee for Orphan Medicinal Products



28 Mitglieder der EU-Mitgliedstaaten
(+ EEA-EFTA: NO und IS)
+ 3 von der Europ. Kommission
nominierte Mitglieder

Die **Hauptaufgabe** des Ausschusses:

- **Ausweisung von Arzneimitteln als Arzneimittel für seltene Leiden;**
- **Entwicklung von Richtlinien und Strategien** für die Europäischen Kommission
- Knüpfung internationaler Kontakte und durch **Kontaktaufnahme zu Selbsthilfegruppen**



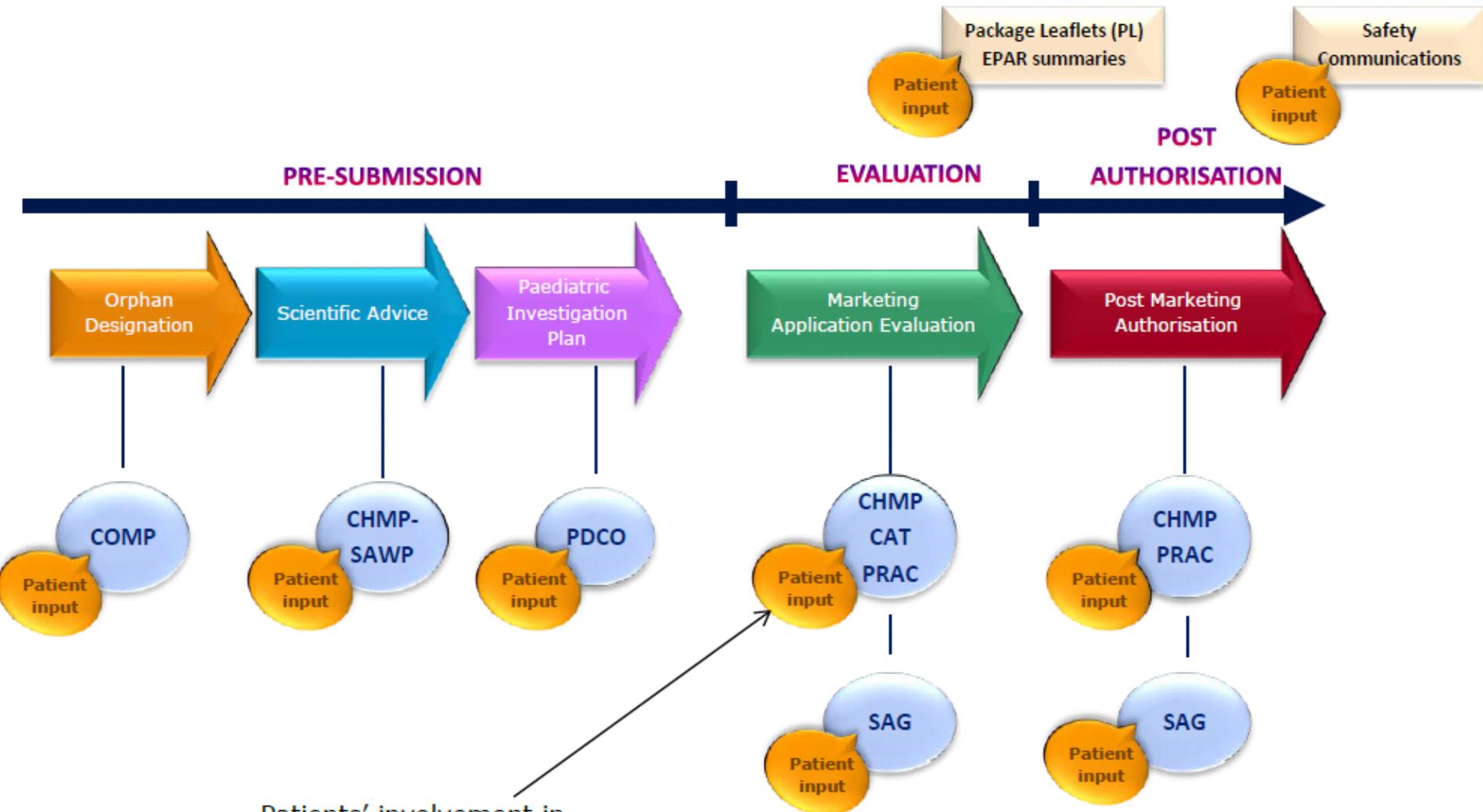
+ 3 Mitglieder von Patientenorganisationen



- European Organisation for Rare Diseases
- Cystic Fibrosis Europe
- Patient Network for Medical Research and Health



Patientenbeteiligung im zentralisierten Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA



Patients' involvement in benefit/risk discussion - CHMP pilot

Patientenbeteiligung im Zulassungsprozess bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA



- Beteiligung von spezifisch betroffenen Patientenvertretern mit Unterstützung durch einen Mentor (mit Verfahren vertraute Patientenvertreter)
- Insbesondere bei Anhörungen des pharmazeutischen Unternehmer, d.h. in kritischen Phasen der Zulassung („oral explanation“ bei kritischen Nachfragen des CHMP)
- Es liegen jetzt positive Erfahrungen mit 6 Zulassungsverfahren
- „Pilotverfahren“ soll in das normale Zulassungsverfahren überführt werden



BfArM und PEI etablieren Dialog mit Patientenvertretenden

Gemeinsame Pressemitteilung des BfArM und des PEI

13 / 2015

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) haben sich jetzt mit Patientenvertretenden über weitere Möglichkeiten der Zusammenarbeit ausgetauscht. Die Arzneimittelzulassungsbehörden möchten den Dialog mit den Organisationen intensivieren und die Interessenvereinigungen dabei unterstützen, ihre Expertise auch auf europäischer Ebene in Gremien einzubringen, die sich mit der Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln befassen. An dem Treffen in Bonn nahmen Organisationen teil, die auf Bundesebene maßgeblich die Interessen von Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen vertreten. Auch Patientenvertretende aus den Kommissionen am BfArM waren dabei.

Der Präsident des BfArM, Prof. Karl Broich, betonte die Bedeutung der Patientenvertretungen: "Die Erwartungen der Patientinnen und Patienten werden mit Blick auf regulatorische Entscheidungen immer wichtiger. Sie nehmen eine Schlüsselrolle bei der Umsetzung und Optimierung von Behandlungsstrategien ein und sind nicht zuletzt auch Ideengeber neuer Verfahren. Wir wünschen uns daher einen intensiven Austausch, der die Arbeit beider Seiten voranbringt."

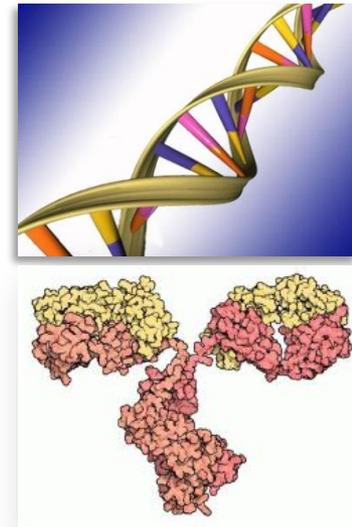
Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, nannte das Treffen einen vielversprechenden Auftakt: "Es ist uns ein Anliegen, den Dialog mit Patientenvertretern und die Patientenbeteiligung auszubauen. Die individuellen Erfahrungen von Patienten stellen für die Zulassungsbehörden einen erheblichen Mehrwert dar. Diese Erfahrungen möchten wir bei der Arzneimittelbewertung nutzen."

Ziel:
Beteiligung
deutscher
Patientenver-
treter im
europäischen
Zulassungs-
prozess

Details werden
ausgearbeitet

Übersicht

- **Patientenaspekte in Zulassungsprozessen**
 - Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Erkrankungen)
 - EMA-Projekt
 - BfArM/PEI-Projekt
- **Lebensqualität bei regulatorischen Entscheidungen (Nutzen/Risiko-Evaluation)**
- **Regulatorische Leitlinien**





Kritische Parameter der Arzneimittelzulassung

- Qualität
- Sicherheit/Unbedenklichkeit
- Wirksamkeit

- positive Nutzen-Risiko-Bilanz
- Vergleichstherapie

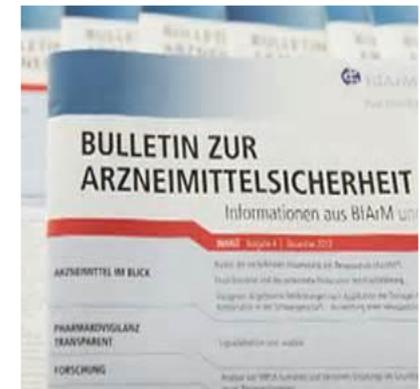
- Qualität
- Sicherheit/
Unbedenklichkeit,
Wirksamkeit
- Nutzen-Risiko-
Überwachung nach
der Zulassung

- Herstellung, Chargentestung, ggfls. staatliche Chargenfreigabe
- nichtklinische pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen
- Klinische Prüfungen (Phasen I bis III)
- Risiko-Management-Plan
- Pharmakovigilanz/Ph.-Epidemiologie
- Gefahrenabwehr-Maßnahmen

Regulatorische Entscheidungen bei Arzneimitteln: Nutzen-Risiko-Evaluation (1)



- **Nutzen** einer neuen Therapie wird präferentiell über objektivierbare Endpunkte bestimmt, denen klinische Relevanz zugeschrieben wird.
 - Rheumatherapeutika als Beispiel:
 - Symptomreduktion: Rückgang Gelenkschmerzen bei Rheuma/Morgensteifigkeit etc.
 - Rückgang: Entzündungswerte im Blut
- **Onkologika-Nutzen:**
 - Gesamt-Überlebenszeit (OS)
 - progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)
- **Risiko** einer neuen Therapie wird präferenziell über schädliche Wirkungen bestimmt, denen klinische Relevanz zugeschrieben wird.
 - Nebenwirkungen



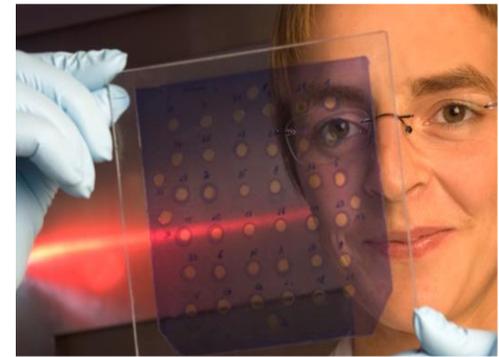
Typische Endpunkte in Zulassungsstudien bei seltenen Erkrankungen



- Hämophilie A („Bluter-Erkrankung“):
 - Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors durch Gerinnungsfaktorgabe oder Gentherapie (in klinischer Prüfung)
 - Verminderung der Anzahl und Schwere der Blutungsereignisse
- Adenosin-Desaminase-Mangel „ADA-SCID“:
 - Ersatz des fehlenden Gens bei Patienten, für die kein geeigneter Blutstammzellspender gefunden wurde
 - Erhöhung der Zahl der Lymphozyten
- Begründete Annahme bei Nutzen-Evaluation:
 - kausale Behandlung der Erkrankung verbessert auch die Lebensqualität



Lebensqualität bei regulatorischen Entscheidungen



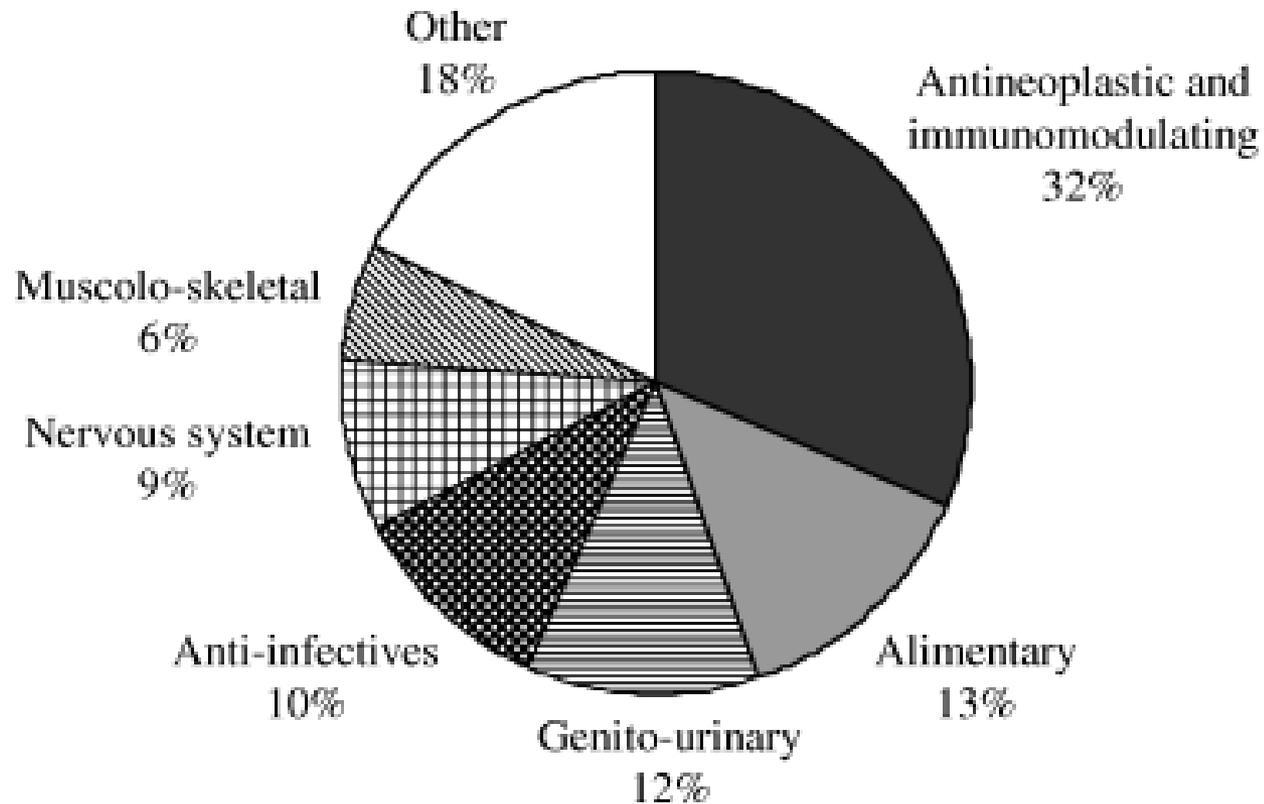
- Lebensqualität wird sehr selten als primärer Endpunkt in klinischen Prüfungen für die Zulassung verwendet.
- Lebensqualität wird in allen Studien erhoben.
- ABER: Es zeigt sich, dass nicht selten Probleme bei der Interpretierbarkeit bestehen.

Lebensqualität als Endpunkt



- „Patient-Reported Outcomes“ (PRO)
wie z.B. Lebensqualität können attraktive Endpunkte darstellen, da sie potentiell sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit eines Arzneimittels aus individueller Patientensicht integriert abbilden.
- Es gibt eine Reihe von validierten Instrumenten, die für Zulassungsprozesse akzeptabel sind.
- Nicht-validierte Instrumente stellen eine Herausforderung dar.

Verwendung von PRO in der Evaluierung von europäischen Zulassungen 1995-2003 (EPAR)



Value in Health

Volume 8, Issue 5, pages 534-548, 1 SEP 2005 DOI: 10.1111/j.1524-4733.2005.00051.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-4733.2005.00051.x/full#f1>



Room for improvement

EORTC Quality of Life Questionnaire-C30 in einer offenen, einarmigen Studie im kurativen Setting (PDL1-Inhibitor)



	Baseline MW (SD)	Woche 12	Differenz
Complete Response/ Partial Response	64,1 (20,7)	74,0 (19,4)	9,9 (2,1)
Stable Disease	66,2 (22,9)	73,7 (18,6)	7,3 (3,2)
Progressive Disease	61,5 (21,9)	63,4 (18,7)	5,0 (3,9)

Alle Patienten berichten über verbesserte Lebensqualität

(Unterschied zwischen den Gruppen an Woche 12 nicht signifikant), allerdings auch in der Gruppe, die nach Bildgebungskriterien eine fortschreitende Erkrankung zeigen

Nicht objektivierbarer Nutzen aus QoL-Messung?

Effekt der Studienteilnahme?

EORTC QLQ-C30 in einer verblindeten, zweiarmigen Studie im palliativen Setting (Symptomlinderung)

	Baseline MW (SD)	Zyklus 4	Zyklus 7
BSC + Verum	57,5 (n=230)	58,3 (n=114)	60,7 (n=66)
BSC + Plazebo	56,3 (n=110)	56,9 (n=29)	72 (n=11)

- **Hoher Anteil an Patienten, die keine Daten liefern**
- Ursache für fehlende Daten? Fortschreiten des Tumors?
Nebenwirkungen?
- Wie ist die Lebensqualität der Patienten, die keine Daten mehr liefern?
- **Können diese Daten trotz fehlender Daten dann noch interpretiert werden?**

Primärer Endpunkt OS HR 0,78, medianes Überleben 5,2 vs 3,8 Monate



Fragebogen, Interviews, Belastung für den Patienten?



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): 31

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihre <u>sozialen</u> Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihre <u>Zusammensein</u> oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

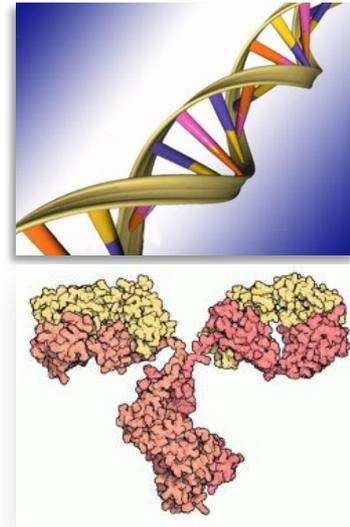
Multidimensionalität

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?	1	2	3	4	5	6	7
	sehr schlecht			ausgezeichnet			
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?	1	2	3	4	5	6	7
	sehr schlecht			ausgezeichnet			

Übersicht

- Patienten Aspekte in Zulassungsprozessen
 - Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Erkrankungen)
 - EMA-Projekt
 - BfArM/PEI-Projekt
- Lebensqualität bei regulatorischen Entscheidungen (Nutzen/Risiko-Evaluation)
- Regulatorische Leitlinien



COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS

- Instrument validiert
- Indikation berücksichtigt
- Präspezifizierung von relevanten Domänen und relevanten Unterschieden, Multidimensionalität ist zentral (Verbesserung in einer Domäne ist nicht ausreichend für Aufnahme in SmPC)
- Aufnahme in Analyseplan mit präspezifizierten Hypothesen
- Berücksichtigung von multiplem Testen („multiplicity“) und klare Vorgaben, wie fehlende Daten in der Analyse zu behandeln sind
- Verblindung der Studie



Take-home Message

- G-BA:
Lebensqualitätsdaten sind ein wichtiges Kriterium für die Billigung eines Zusatznutzens; wird bei Beratungen angesprochen
- Patienten:
Müssen in klinischen Prüfungen zur Erhebung der Lebensqualitätsdaten motiviert werden.
- Zulassung/Regulatoren:
Lebensqualitätsdaten sind wichtig, müssen aber hohe Qualität haben, um als klinisch relevante Primärdaten akzeptiert zu werden



Zusammenfassung

- Zulassungsbehörden befürworten und unterstützen die Beteiligung von Patienten auf unterschiedlichen Ebenen

- Erhebungen zur Lebensqualität können einen wichtigen Beitrag zur Zulassung geben
 - methodologischen Herausforderungen und regulatorische Anforderungen müssen angemessen adressiert werden
 - Guidelines vorhanden

- Abstimmung zwischen Entwicklern, Zulassungsbehörden und z.B. G-BA ist notwendig und die Strukturen für diese Interaktion werden geschaffen bzw. existieren bereits

Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Langen bei Frankfurt/Main

www.pei.de



Im Mittelpunkt steht die Gesundheit