

Lebensqualität und Patientennutzen Die Sicht der EMEA

**PMS-Workshop: Lebensqualität als Kriterium
für Zulassungs-, Therapie- und
Erstattungsentscheidungen.**

Berlin-Brandenburgische Akademie der
Wissenschaften - Berlin, den 6. März 2008

**Dir. & Prof. Dr. Rembert Elbers, Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Ziele

- Die Rechtfertigung und das Ziel jeder Arzneimittelentwicklung, Arzneimittelzulassung und Arzneimittelüberwachung muss die Vermehrung des Patientennutzens sein.
- Dementsprechend ist eine Verbesserung des Patientennutzens das Leitziel für alle Aktivitäten der EMA (und ebenso das Ziel aller nationalen europäischen Behörden wie z.B. dem BfArM)

Probleme

- Wie definiert man „Lebensqualität“ und „Patientennutzens“ im Einzelfall?
- Wer definiert diese Begriffe?
 - Ärzte?, Patienten?, Industrie?, Behörden?
- Wie setzt man konkret diese Begriffe in die Nutzen-Risiko Bewertung von Arzneimitteln um?

Allgemeine Lösungsansätze der EMEA

- Direkte und indirekte Einbeziehung von Patienten, Ärzten und Wissenschaftlern in die Entscheidungsprozesse
- Indirekt: Diverse Workshops (z.B. EMEA Workshop with Health-Care Professionals) oder Arbeitsgruppen (z.B. EMEA/CHMP Working Group with Patients Organisations)
- Direkt: EMEA Expertenliste, Scientific Advisory Groups des CHMP (SAGs), Mitgliedschaft im COMP für Patientenvertreter

Beispiel

- In schwierigen Abwägungsfällen intensive Beratung mit Betroffenen
- Beispiel: Neuzulassung von Thalidomide für die Indikation Multiples Myelom
 - Beratung mit Organisationen der an MM erkrankten Patienten
 - Beratung mit Organisationen der Thalidomide Geschädigten.

Nutzen-Risiko Bewertung von Arzneimitteln

- Die Nutzen-Risiko Bewertung von Arzneimitteln beruht auf dem Nachweis von Wirksamkeit, angemessener Sicherheit und Qualität

Aber

- Das Ziel des Patientennutzens verlangt, dass ein neues Arzneimittel bezüglich akzeptierten Standardtherapien (besser noch: gegenüber den besten verfügbaren Alternativen) in seinem Nutzen-Risiko Verhältnis nicht unterlegen sein darf

Konsequenz

- Im Regelfall ist es nicht ausreichend, die absolute Wirksamkeit eines neuen AMs z.B. im Vergleich zu Placebo zu zeigen, sondern
- Das Nutzen-Risiko Verhältnis muss in einer Studie mit adäquatem Design im Vergleich zu einer relevanten aktiven Kontrolle zumindest nicht unterlegen sein.

Sonderproblem Biosimilar Products

Was sind „Biosimilar Products“?

- Arzneimittel, deren Wirksubstanz zu komplex ist, um sie mit verfügbaren pharmazeutischen Methoden vollständig zu beschreiben (z.B. weil die 3-dimensionale Struktur in Lösung für Nutzen und Risiko von Bedeutung ist).
- Im Regelfall biotechnologisch hergestellte Proteine aber auch z.B. Heparine

Bei derartigen AMs sind generische Zulassungen nicht möglich und werden durch die „biosimilar“-Regeln ersetzt. Im Regelfall sind bei diesen Produkten Phase III Studien im Vergleich zum Originator-Produkt notwendig.

Ein Ethisches Problem

- Im günstigstem Fall, wenn beide Produkte tatsächlich „biosimilar“ sind, ist der Patientennutzen beider AMs identisch, mögliche Vorteile liegen ausschließlich im ökonomischen Bereich
- Patienten, die mit dem neuen Prüfpräparat behandelt werden sind jedoch zusätzlichen Risiken ausgesetzt (z.B. immunologische Reaktionen)
- Sind derartige Phase III Studien ethisch vertretbar und können sie unter dem Gesichtspunkt Mehrung des Patientennutzens für die Zulassung verlangt werden?

EMA - Quality of Life (1)

- „Quality of Life“ ist ein legitimer Endpunkt in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln
- QoL Daten können grundsätzlich einen wichtigen Beitrag leisten um einen Patientennutzen nachzuweisen.
- EMA 2006: Reflection Paper on the regulatory Guidance for the use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products

EMA - Quality of Life (2)

- QoL Daten spielen bisher bei fast allen AM-Zulassungen keine oder nur eine geringe Rolle (Ausnahme: Neurologie / Psychiatrie)
- Instrumente nicht (ausreichend) validiert
- Zu hohe Varianz (statistische Power gering)
- Anfällig gegenüber Bias (nur verwendbar bei sehr sorgfältiger Randomisierung und Blindung)

Significant Benefit

- Arzneimittel für seltene Erkrankungen müssen in Europa nachweisen, dass sie für die betroffenen Patienten einen „Significant Benefit“ darstellen
- Die operationale (nicht die legale) Definition von „Significant Benefit“ ist: Ein relevanter Vorteil für einen betroffenen Patienten, der mit einer nicht unwesentlichen Wahrscheinlichkeit von diesem Patienten auch tatsächlich erlebt wird.
- Der bisher am weitesten ausgearbeitete Versuch im Bereich AM-Zulassung, die Vermehrung des Patientennutzen praktisch umzusetzen.

Conclusion

- Patientennutzens und Lebensqualität sind für die EMEA und die Europäische Arzneimittelzulassung wichtige Konzepte, deren praktische Anwendung jedoch noch nicht völlig ausgereift ist
- Derzeit sind Einzelfall Entscheidungen notwendig
- Es ist sehr empfehlenswert, während der Arzneimittelentwicklung die Möglichkeiten des EMEA Scientific Advice / Protocol Assistance in Anspruch zu nehmen, insbesondere wenn QoL Daten in die Zulassung eingehen sollen

Danke für die Aufmerksamkeit!