

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Stellungnahme

Öffentliches Fachgespräch

zum Thema

„Stand der Krebsforschung in Deutschland“

am 13. März 2013

Arzneimittelentwicklung in der Onkologie: Status quo und Ausblick

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Tumorimmunologie im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch

Im Jahr 2011 wurden in den USA 30 und in Europa 22 neue Wirkstoffe zugelassen, darunter 8 bzw. 7 für die Behandlung onkologischer Indikationen (1). Dieser bereits über mehrere Jahre zu beobachtende Trend hält auch im Jahr 2012 an, wie aktuelle Zahlen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) belegen: ein Drittel - 13 der insgesamt 39 neu zugelassenen Wirkstoffe - betreffen onkologische Anwendungsgebiete (2). Häufig erfolgt die Zulassung in der Onkologie im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren („accelerated approval“ bzw. conditional marketing authorization“) und/oder als „Orphan Drugs“ für seltene Leiden. Für die deutliche Zunahme onkologischer Wirkstoffe sind neben demografischer Entwicklung und dem Auslaufen der Patente für Blockbuster zur Behandlung der Volkskrankheiten insbesondere verantwortlich: Fortschritte in der molekularbiologischen Charakterisierung des Tumorwachstums und daraus resultierend die Entwicklung einer Vielzahl neuer „zielgerichteter“ Wirkstoffe, der große Bedarf an besser wirksamen medikamentösen Therapieoptionen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sowie der sehr lukrative Markt für onkologische Arzneimittel.

Die Zulassung bzw. Indikationsausweitung für alle onkologischen Arzneimittel erfolgt heute in Europa basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in einem zentralisierten Verfahren der European Medicines Agency (EMA). Sie erfordert klinische Studien der Phase II bzw. III, für deren Durchführung regulatorische Vorgaben von der EMA detailliert beschrieben und in einer kürzlich revidierten „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ an aktuelle Entwicklungen (z.B. Biomarker, neue Designs klinischer Studien) in der Onkologie angepasst wurden (3, 4). Diese Vorgaben betreffen unter anderem die Charakterisierung des Patientenkollektivs und der Tumorerkrankung, die Art der klinischen Studie und deren Design, die Ein- und Ausschlusskriterien und die klinisch relevanten Endpunkte der Studie. Zulassungsstudien werden heute fast ausschließlich von pharmazeutischen Unternehmen gesponsert, konzipiert, durchgeführt sowie ausgewertet - mit dem Ziel, die Marktzulassung für ein neues Arzneimittel oder eine Ausweitung der Anwendungsgebiete zu erhalten.

Untersuchungen der letzten Jahre in Nordamerika und Europa haben Defizite in klinischen Zulassungsstudien für onkologische Arzneimittel aufgezeigt, die vor allem folgende Aspekte betreffen: das Studiendesign, die gewählten (Surrogat-)Endpunkte, die meistens (zu) restriktiv definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und die kurzen Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungszeiträume (1). Weitere Mängel in den Zulassungsstudien betreffen die trotz eindeutiger Empfehlung in der Mehrzahl der Zulassungsstudien nicht erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den für Patienten sehr relevanten, Tumor-bedingten Symptomen („Patient-Reported Outcomes“, PROs) - ein neben Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben als Nutzenbeleg in der Onkologie akzeptierter Endpunkt für neue Arzneimittel. Außerdem wurden bei ca. zwei Drittel der Studien weniger als 1000 Patienten eingeschlossen. Deshalb werden seltene, mitunter schwer wiegende und potenziell tödlich verlaufende Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien häufig nicht erkannt. Verantwortlich für diese Defizite sind in erster Linie das kommerzielle Interesse der pharmazeutischen Unternehmen (pU) an rascher Markteinführung ihrer neuen, in der Regel sehr teuren Wirkstoffe, aber auch die nicht immer eindeutig formulierten oder konsequent beachteten regulatorischen Vorgaben.

Dies führt dazu, dass zum Zeitpunkt der Zulassung häufig keine gesicherten Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen („effectiveness“) möglich sind, wichtige für die Versorgungsqualität onkologischer Patienten benötigte Erkenntnisse fehlen und eine Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen des AMNOG in der Regel nur vorläufigen Charakter haben kann. Eine Verbesserung der Datenlage zur Bewertung des Nutzens, aber auch der Kosten-Nutzen-Relation neu zugelassener Arzneimittel ist für eine rationale Verordnung kostenintensiver Wirkstoffe in der Onkologie aber unverzichtbar. Dafür müssen sowohl Standards für die präklinische Krebsforschung erhöht als auch die heute (noch) gültigen Empfehlungen in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 strenger beachtet und Mängel in den klinischen Studien vor der Zulassung weiter abgebaut werden. Bei der Vielzahl der zu prüfenden neuen Arzneimittel und immer häufiger stratifizierenden Therapiestrategien ist die Entwicklung und Verwendung innovativer Studiendesigns notwendig. Dazu gehören beispielsweise adaptive Studien, in der nach ersten Zwischenauswertungen Anpassungen der Studie, z. B. hinsichtlich der Fallzahl oder der zu prüfenden Dosisstufen, ermöglicht

werden. Gerade für Studien bei seltenen Erkrankungen sind alternative Studiendesigns und Endpunkte besonders relevant. Hier bietet sich die Zusammenarbeit der EMA mit kooperativen Studiengruppen an und eine mit der Zulassung verbundene Verpflichtung zur raschen Durchführung von Versorgungsstudien.

Eine ausführliche Diskussion der Herausforderungen und Lösungsansätze für die Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie finden sich in einem Gutachten, das im Rahmen des Nationalen Krebsplans für das Bundesministerium für Gesundheit erstellt wurde, und in dem Arbeitspapier eines informellen Gesprächskreises (5, 6). Behandelt werden in diesen Stellungnahmen auch wichtige Aspekte zu Post-Zulassungsstudien, wie deren Ausgestaltung, Verbesserung ihrer regulatorischen und finanziellen Rahmenbedingungen sowie Verminderung ihres administrativen Aufwandes. Unabhängige klinische Studien nach der Zulassung zu noch offenen versorgungsrelevanten Fragestellungen sind unverzichtbare Voraussetzung für einen bedarfsorientierten Einsatz medikamentöser onkologischer Therapien. Von einer gezielten Behandlung würden vor allem Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen profitieren. Das verbesserte Wissen über erwünschte und unerwünschte Wirkungen kann darüber hinaus aber auch einen wichtigen Beitrag zu einem effizienten Mitteleinsatz leisten, da die zum Teil sehr teuren Therapien dann nur bei denjenigen Patientinnen und Patienten eingesetzt würden, die mit einer großen Wahrscheinlichkeit auch von ihnen profitieren. Es ist davon auszugehen, dass die initialen Mehrkosten durch die Finanzierung der Post-Zulassungsstudien – teilweise auch aus öffentlichen Mitteln - durch Rationalisierung der Tumorthherapie mittelfristig zumindest teilweise wieder eingespart werden können. Leistungseinschränkungen auf der Grundlage von Kostenerwägungen erscheinen hingegen wenig sinnvoll, solange keine einigermaßen verlässlichen Daten über Nutzen und Risiken der Behandlung vorliegen. Neue Perspektiven ergeben sich auch für die Kostenerstattung bei innovativen onkologischen Therapien, wenn man die Kostenübernahme durch die GKV an die Teilnahme an Post-Zulassungsstudien koppelt („coverage by evidence development“), ggf. nach Preisverhandlungen mit den Arzneimittelherstellern. Die Onkologie könnte damit eine Vorreiterrolle für einen evidenzbasierten, auf den einzelnen Patienten abgestimmten Einsatz medizinischer Innovationen spielen, der

nicht nur die Versorgungsqualität steigert, sondern darüber hinaus auch einen effizienten Einsatz begrenzter Gesundheitsressourcen ermöglicht.

Die früher in der Onkologie für die Arzneimittelentwicklung häufig gewählte Herangehensweise – „one-size-fits-all“ – ist heute für die Entwicklung und das Austesten neuer Wirkstoffe nicht mehr geeignet. Gründe hierfür sind besonders die biologische und molekulargenetische Komplexität von Tumorerkrankungen sowie die Vielzahl von Wirkstoffen (> 800) und Biomarkern, die sich in Entwicklung und klinischer Erprobung befinden (7).

Dies bestätigen auch systematische Auswertungen klinischer Studien, die im Rahmen der Zulassung bei fortgeschrittenen, metastasierten soliden Tumoren in den letzten Jahren durchgeführt wurden. Sie verdeutlichen, dass häufig relativ große Patientenzahlen (500-800) notwendig sind, um einen geringen, fraglich patientenrelevanten Nutzen zu zeigen (z.B. Verlängerung des PFS um wenige, 3-6 Monate ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens). Die Anforderungen an die Evidenz für die Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel sollte deshalb erhöht und die Erprobung „zielgerichteter“ Wirkstoffe sich verstärkt auf vorab selektierte, anhand von Biomarkern definierte Patientenpopulationen konzentrieren. Dieses Vorgehen würde eine rationale Arzneimittelentwicklung erleichtern, die Anzahl an Patienten, die für den Nachweis eines klinischen relevanten Nutzens benötigt werden, verringern und somit auch eine Entwicklung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen in kürzerer Zeit und zu hoffentlich geringeren Kosten ermöglichen.

Ziele der vorwiegend auf prädiktiven oder prognostischen Biomarkern basierenden, individualisierten, besser stratifizierenden medikamentösen Therapiestrategien in der Onkologie sind:

- das Erkennen von Patienten, bei denen neue Wirkstoffe gut wirksam oder unwirksam sind;
- die gezielte medikamentöse Behandlung von prognostisch relevanten Patientenuntergruppen bzw. Tumorsubtypen.

Neben den medizinwissenschaftlichen Herausforderungen der stratifizierenden, individualisierten Medizin müssen in Zukunft unbedingt auch gesundheitspolitische, medizinethische und rechtliche Aspekte genetischer Untersuchungen in einem breiten gesellschaftlichen und interdisziplinären Diskurs angesprochen werden. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen der Aus- und Weiterbildung von

Ärzten auf dem Gebiet der Molekulargenetik und Systembiologie, aber auch der Bedeutung informationeller Patientenrechte und den damit in Zusammenhang stehenden Problemen, insbesondere den vielen Unsicherheiten und der häufig noch fehlenden Evidenz für den Nutzen stratifizierender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Onkologie. Dabei darf durch Überbetonung spezifischer biologischer bzw. molekularer Krankheitsfaktoren eine bessere, am individuellen Patienten und seinen Bedürfnissen orientierte Medizin keinesfalls aus dem Blick verloren werden durch.

Literatur

1. Ludwig WD, Schott G: Neue Arzneimittel in der Onkologie: Merkmale klinischer Zulassungsstudien und Argumente für die rasche Durchführung unabhängiger klinischer Studien nach der Zulassung. Onkologie 2013; in Druck.
2. Mullard A: 2012 FDA drug approvals - FDA drug approval bonanza sees cancer and orphan drugs on top again. Nature Rev Drug Discovery 2013 12:87-90.
3. EMA, CHMP: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Doc.Ref.No.: CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr., London, 14. Dezember 2005. Verfügbar unter: URL: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp020595enrev3.pdf>
4. EMA/CHMP: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
5. Bundesministerium für Gesundheit: Handlungsfelder Nationaler Krebsplan. Verfügbar unter URL: <http://www.bundesgesundheitsministerium.de/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/handlungsfeld-3-sicherstellung-einer-effizienten-onkologischen-behandlung.html>
6. Gesprächskreis Versorgungsqualität in der Onkologie: Versorgungsqualität in der Onkologie - Herausforderungen und Lösungsansätze am Beispiel der Arzneimitteltherapie. http://www.krebsgesellschaft.de/download/Versorgungsqualitaet_in_der_Onkologie_2011.pdf
7. Ludwig WD: Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und „zielgerichteten“ medikamentösen Therapien in der Onkologie. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2012; 106: 11-22.