



Hva vet man om riktig bruk når et nytt legemiddel godkjennes?

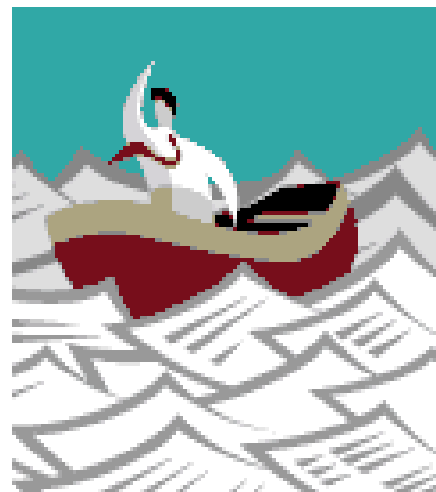
Eva Skovlund
Statens Legemiddelverk
Farmasøytisk institutt, UiO

Farmasidagene 2010





MASSE!





Men ofte mindre enn vi skulle ønske...

- Til grunn for en markedsføringstillatelse ligger en positiv vurdering av nytte – risiko
- Legemiddelmyndighetene utreder
 - Kvalitet
 - Effekt
 - Sikkerhet

Article 26 Directive 2001/83/EC

MA should be refused if

- risk-benefit balance is not considered to be favourable,
- or therapeutic efficacy is insufficiently substantiated,
- or qualitative and quantitative composition not as declared.

Bare basert på kvalitet, effekt og sikkerhet. Ingen behovsparagraf. Ikke nevnt at nytte-risiko ikke skal være dårligere enn for produkter som har MT.



Europeisk samarbeid

- Nasjonale legemiddelmyndigheter jobber i nettverk

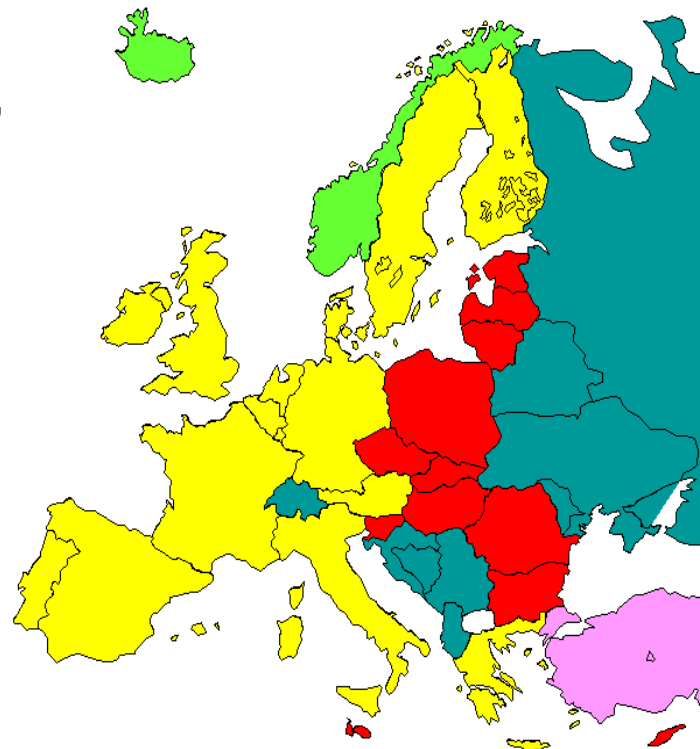
EØS-avtalen 2000:

Norge med som ”nesten EU-medlem”



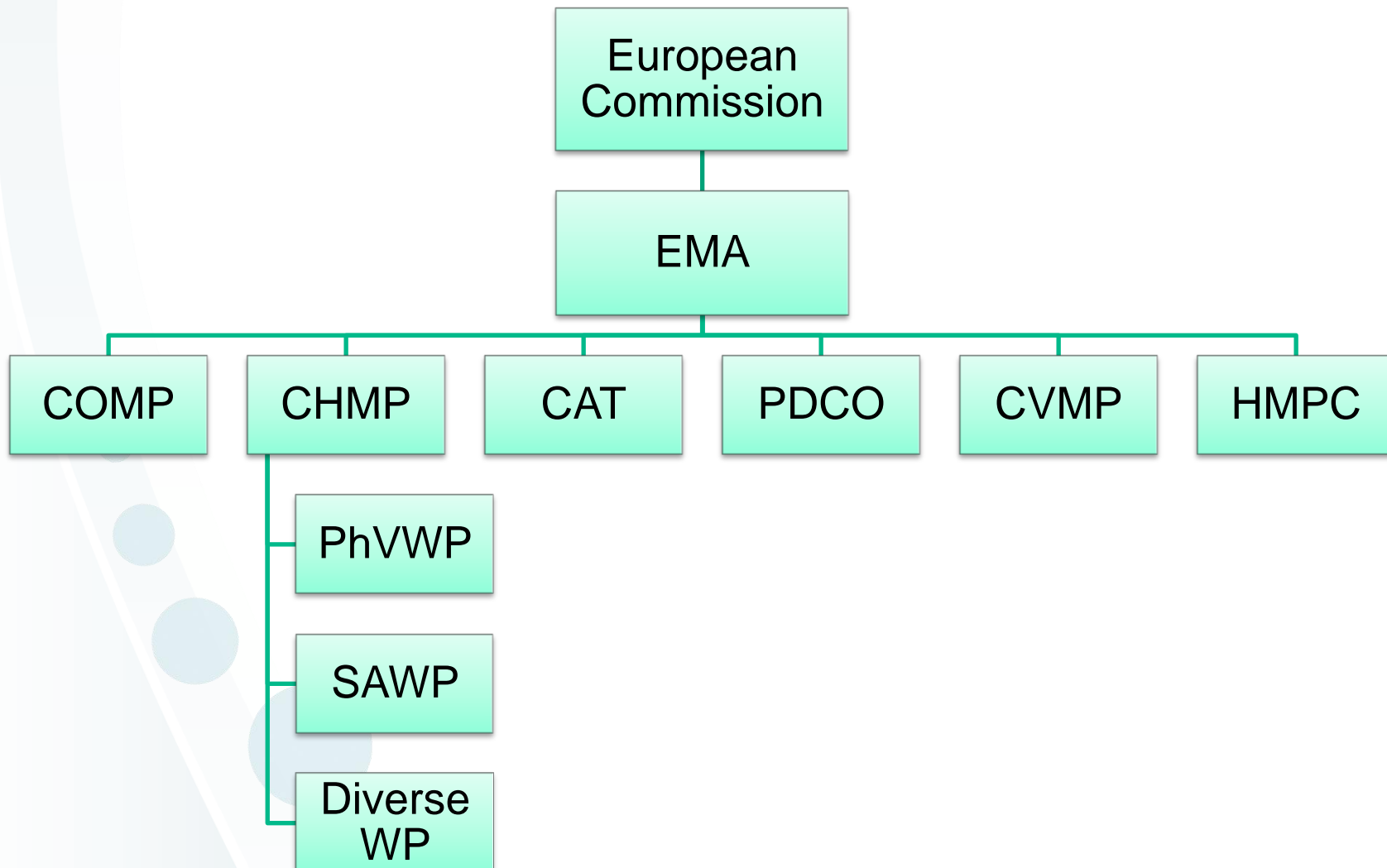
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- CHMP
Committee for Medicinal Products for Human Use





Sentral legemiddelforvaltning i EU



Godkjenning av et nytt legemiddel

- Nesten alle ”innovative” legemidler søkes godkjent gjennom sentral prosedyre (CP)
- ”En for alle, alle for en”
- CHMP – majoritetsavgjørelser
 - minst 17/32 stemmer
 - Norge & Island stemmer, men stemmene teller ikke
- Vi kan utrede, kommentere på andre lands utredninger, delta i diskusjoner, hevde vårt syn på linje med medlemsland
 - MT eller ikke
 - Indikasjonsordlyd
 - Preparatomtale





Klinisk dokumentasjon

Farmakodynamikk

Farmakokinetikk – interaksjoner?

Effekt og sikkerhet

Er studiene utført med relevante pasienter i et tilstrekkelig antall?

Har studiene riktige endepunkter / effektvariabler?

Relevant behandling i kontrollgruppe?

Har påvist effekt klinisk relevans?

Kan det dokumenteres en positiv **nytte-risiko**?

Er sikkerheten tilstrekkelig i forhold til indikasjonens alvorlighetsgrad?

For generika:

Bioekvivalens?





Vanlige problemer

- Dosering – mangel på formelle dose-respons-studier
- Effekt usikker eller dårligere enn forventet
- Inkonsistente resultater fra forskjellige studier
 - tilfeldighet?
 - pasientpopulasjon?
- Mangler i dokumentasjonen forsøkes generelt løst ved
 - indikasjonsordlyd
 - annen SPC-tekst
- Mangel på effekt eller store metodologiske svakheter



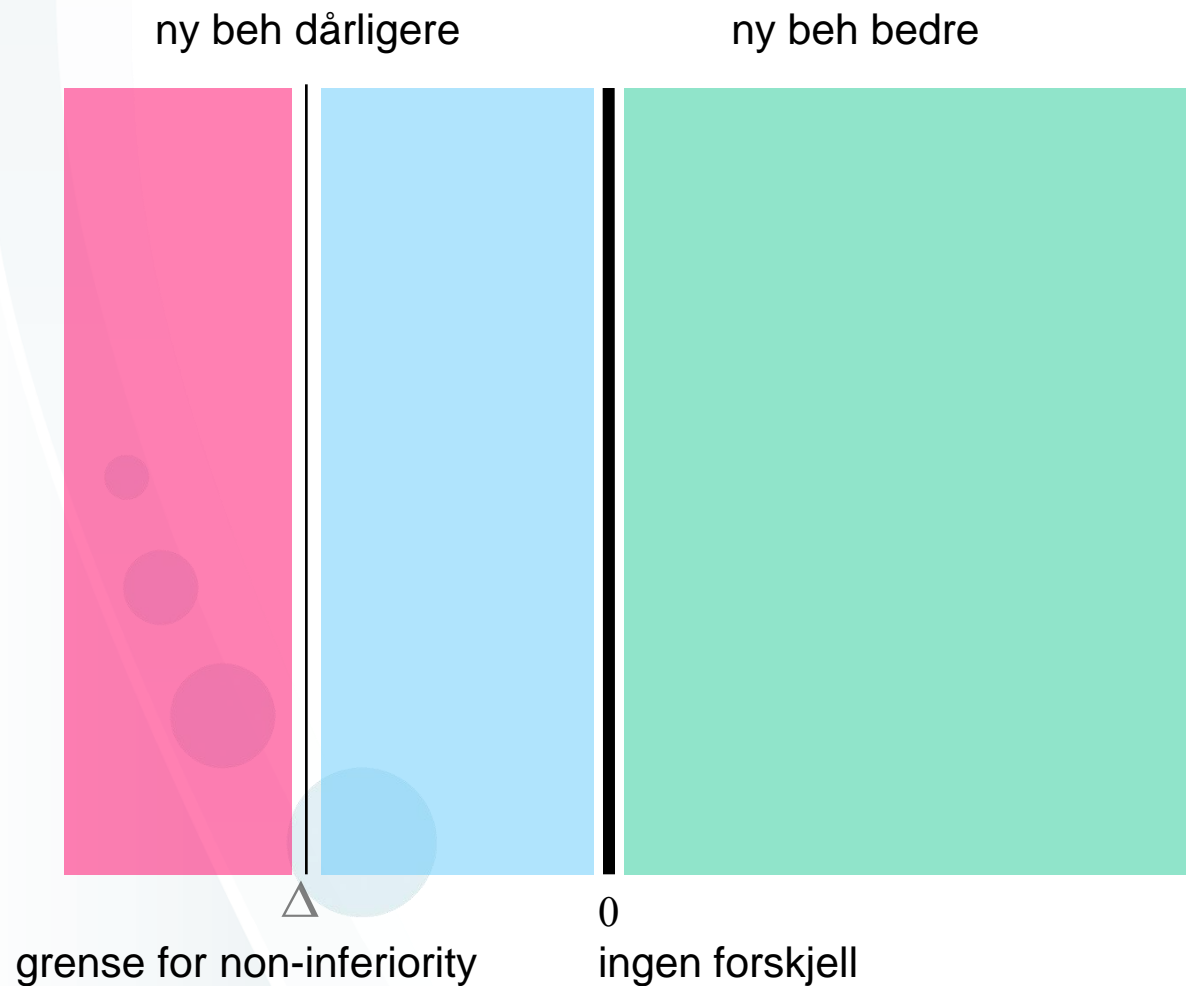


Forskjellig hensikt med studier

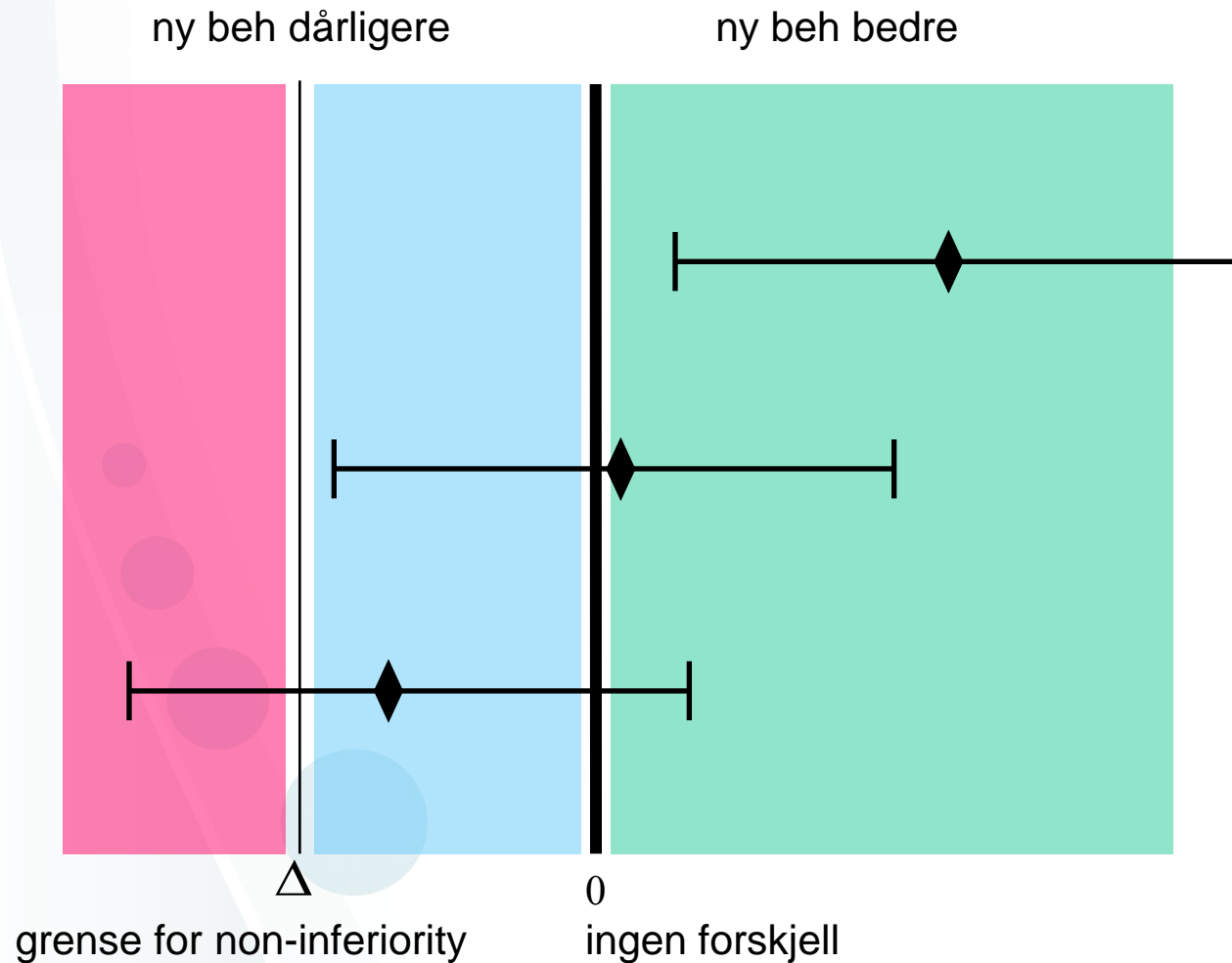
- Superiority
 - Vise at en behandling er bedre enn en annen
- Non-inferiority
 - Vise at en behandling er "like bra som" en annen
 - Hva menes med like bra?
- Ekvivalens
 - Likeverdighet
 - Typisk generikastudier – bioekvivalens



Hva er godt nok?



Hva er godt nok?





Ønsker fra myndighetene

- Mange pasienter
- Lang oppfølgingstid
- Tett pasientoppfølging
- Lite frafall
 - redusere "missing data" (monitorering)
- Multisenterstudier
 - generaliserbarhet
- GCP

Dette koster penger....



Det skal helst gå fort

- Modellering / simulering
 - Preklinikk - redusere behov for dyrestudier
 - Farmakokinetikk
 - Klinikk?
- Riktig dose?
 - Begrenset fase II
- Surrogat-endepunkter
 - Klinisk endepunkt kan kreve store og langvarige studier
 - Biomarkører?





Bias – validitet av kliniske studier

Unngår bias innen utvalget ved blinding og randomisering

men

- utvalget av pasienter til en klinisk utprøving er ganske sikkert biased
- pasientene er ikke nødvendigvis representative for den pasientgruppen som vil få behandling i fremtiden

Kliniske utprøvinger har ofte

- høy intern validitet
- lav ekstern validitet



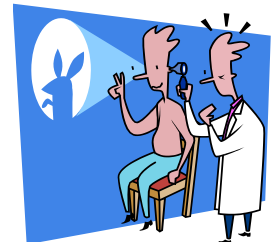
Første studie best effekt?

Avastin (bevacizumab) mCRC

Regimen	Patients (n)	Response rate (%)	PFS (median) (months)	OS (median) (months)
IFL	813	35	6.2	15.6
IFL + bevacizumab		45*	10.6*	20.3*
5FU/LV	209	15	5.5	12.9
5FU/LV + bevacizumab		26*	9.2*	16.6
XELOX/FOLFOX	1401	38	8.0	19.9
XELOX/FOLFOX + bevacizumab		38	9.4*	21.3
Capecitabine	156	n.a.	5.7	18.9
Capecitabine + bevacizumab	157	n.a.	8.5*	18.9

Vurdering av klinisk sikkerhet

- Dårlige sikkerhetsdata representerer en usikkerhet – ekstra risiko ved preparatet
- Noen søknader kan inneholde sikkerhetsdata fra svært få pasienter
- Rule of three: Angir øvre 95% konfidensintervall for sannsynligheten for en hendelse som ennå ikke har hendt
 - Hvis en alvorlig bivirkning ikke har skjedd blant 100 pasienter kan vi være 95 % sikre på at sannsynligheten for en slik bivirkning er maksimum 3 %
 - Hvis en alvorlig bivirkning ikke har skjedd blant 1000 pasienter kan vi være 95 % sikre på at sanns. ≤ 0.3 %

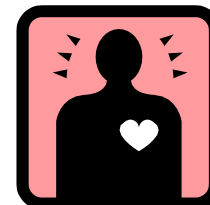




Rosiglitazone

2000

- MT
- Kontraindikasjon: hjertesvikt



- Overvåkning av hjerte-kar-effekter
- Gjentatte diskusjoner om nytte-risiko

2006

- Preparatomtale oppdatert
- Kontraindisert ved akutt koronarsykdom

2010

- Sammenligning av rosiglitazone og pioglitazone viser høyere risiko for rosiglitazone
- Rosiglitazone suspenderes



Godkjenninger

Normal MT

- Omfattende data, positiv nytte-risiko



Conditional approval (MT på særskilte vilkår)

- Fullstendige data ikke tilgjengelig – skaffes etter MT
- Alvorlig/livstruende sykdom. Ingen tilfredsstillende behandling finnes
- Godkjennelse for ett år av gangen
- Midlertidig
- Nytte-risiko må være positiv

Exceptional circumstances (MT under særskilte omstendigheter)

- Omfattende/fullstendige data kan ikke skaffes
- Sjelden sykdom, umulig å gjøre gode studier, etikk?
- Årlig vurdering

Hva er det vi vet?

Det som står i preparatomtalen...

SPC – summary of product characteristics

- Oppsummerer de viktigste funnene i dokumentasjonen av kvalitet, preklinikk og klinikk
- Veiledning for bruk av et legemiddel
- Endres gjennom søknadsprosessen
- Levende – oppdateres når man får ny kunnskap
- Grunnlag for hvilken bruk av legemidlet det kan reklameres for

SPC <http://www.legemiddelverket.no>

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





Hva er det vi ikke vet på MT-tidspunktet?

- Hva er "riktig" dose?
- Hvilke pasienter har nytte av behandlingen?
 - Biomarkører?
 - Er effektestimater generaliserbart?
- Risiko for (uventede) bivirkninger? RMP
- Hvilke pasienter har høy risiko for bivirkninger?
 - Biomarkører?
- Hva er det nye legemidlets plass i terapiområdet?
- MT baseres kun på positiv nytte-risiko

