



**Symposium zur Kosten-Nutzen-Bewertung
WINEG, Berlin 17. Juni 2008**

*Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen
am Beispiel der Onkologie:
Welche Ergebnisse benötigen wir zu
patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien?*

**Wolf-Dieter Ludwig
Robert-Rössle-Klinik
Klinik für
Hämatologie, Onkologie u. Tumorimmunologie**

Onkologie: **Fakten/Thesen**

- Prolog (Epidemiologie, Wissenszuwachs)
- neue Wirkstoffe – „ein milliardenschweres Geschäft“
- Endpunkte, Qualität klinischer Studien – patientenrelevant?
- Risiken neuer Wirkstoffe - bekannt bei Zulassung?
- „targeted therapy“ – neue Strategien in der Entwicklung
- Resümee und Perspektiven
- Finanzierung der Krebsforschung
- „Culture of Oncology – Celebrating a Glass Half-Full“

Krebs insgesamt:

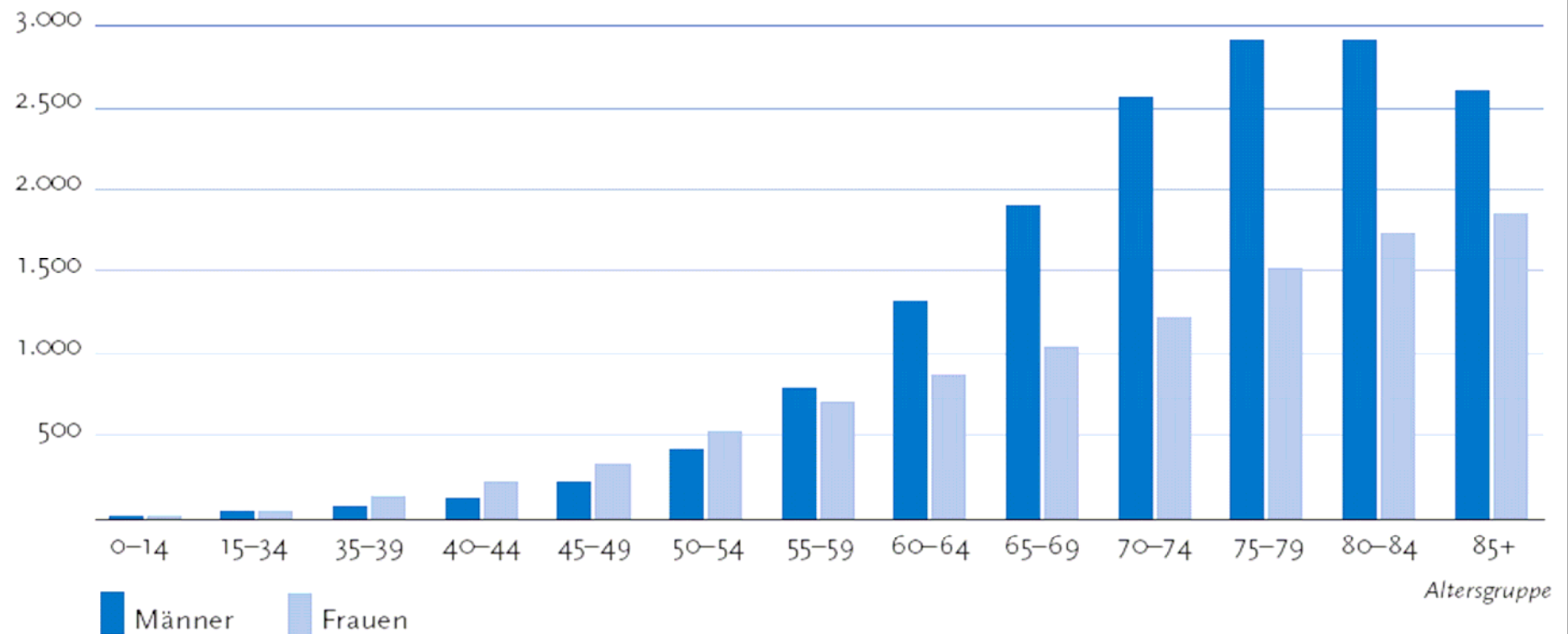
mittleres Erkrankungsalter Frauen 67, Männer 66 Jahre

RKI, Krebs in Deutschland, 2003-2004, 6. Auflage 2008

Abbildung 3.1.1

Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004, ICD-10 C00-97 ohne C44

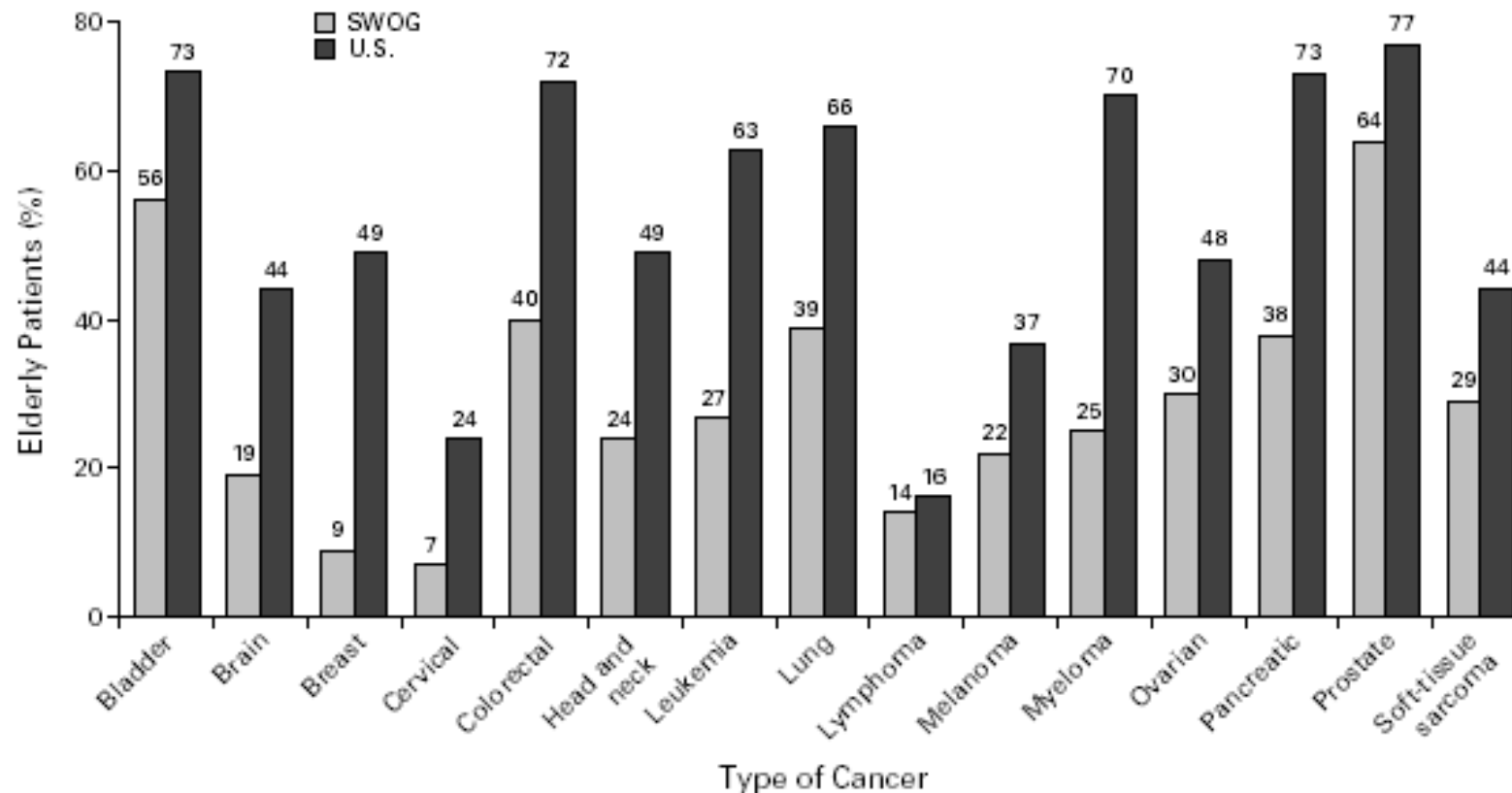
Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen



Epidemiologie der Krebserkrankungen

- *Europa 2004: 2.9 Mio. Erkrankungen, 1.7 Mio. Todesfälle*
- Inzidenzrate der malignen Erkrankungen:
< 65 Jahre ca. 200/100.000,
für ≥ 65 Jahre 2000/100.000
- Mortalitätsraten: 75 vs. ca. 1000/100.000
- **60% aller Krebserkrankungen bei Patienten > 65 Jahre**
- **demographische Entwicklung:**
 - > 65 Jahre 15% der Gesamtbevölkerung
 - 2040: ca. 25%

Patienten ≥ 65 Jahre in klinischen Studien der Onkologie unterrepräsentiert*

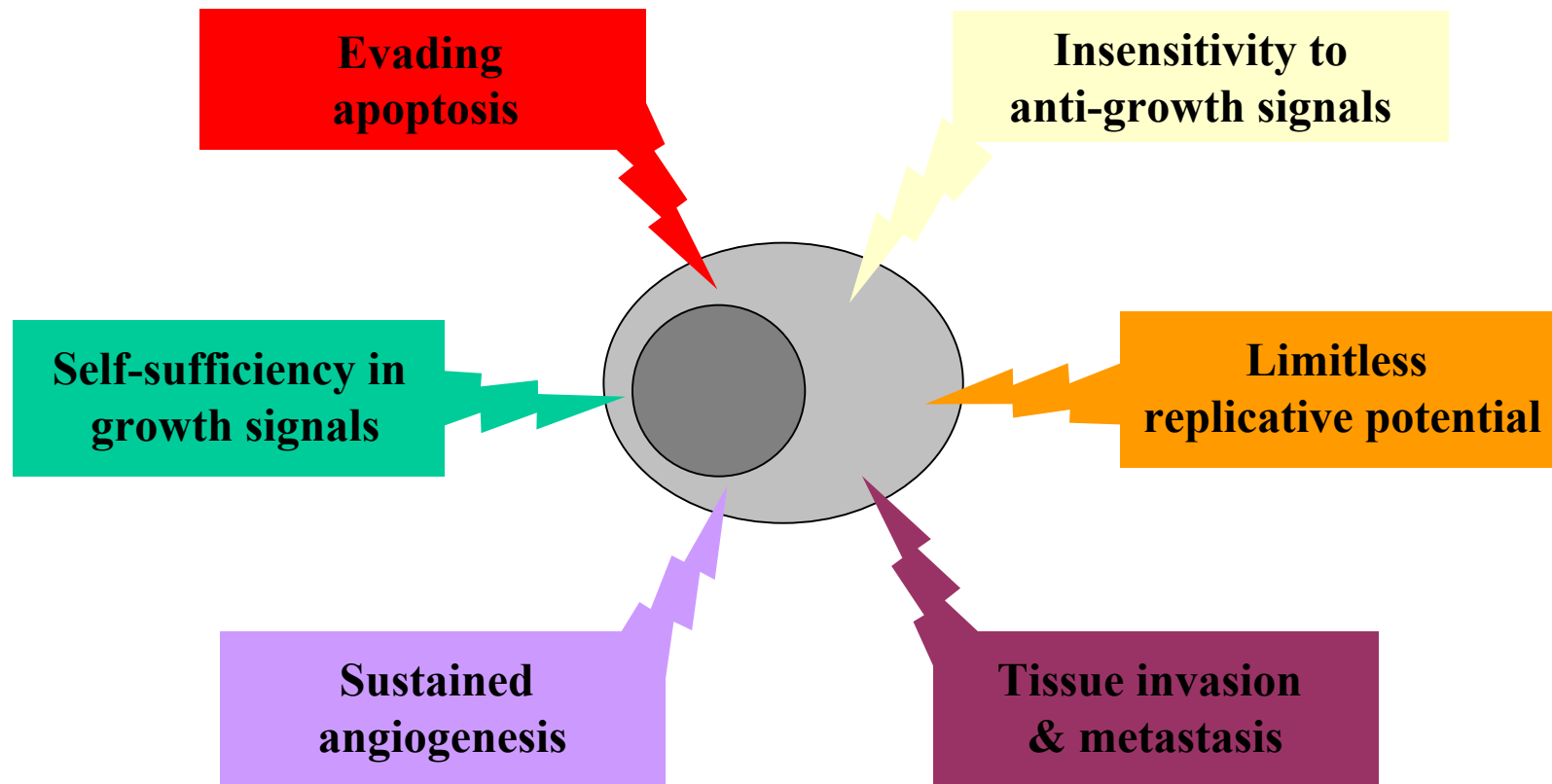


164 SWOG treatment trials, N=16396 patients

**Hutchins LF et al.: NEJM 1999;341:2061*

Hallmarks of Cancer

(verändert aus Hanahan D & Weinberg RA, Cell 2000, 100:57)

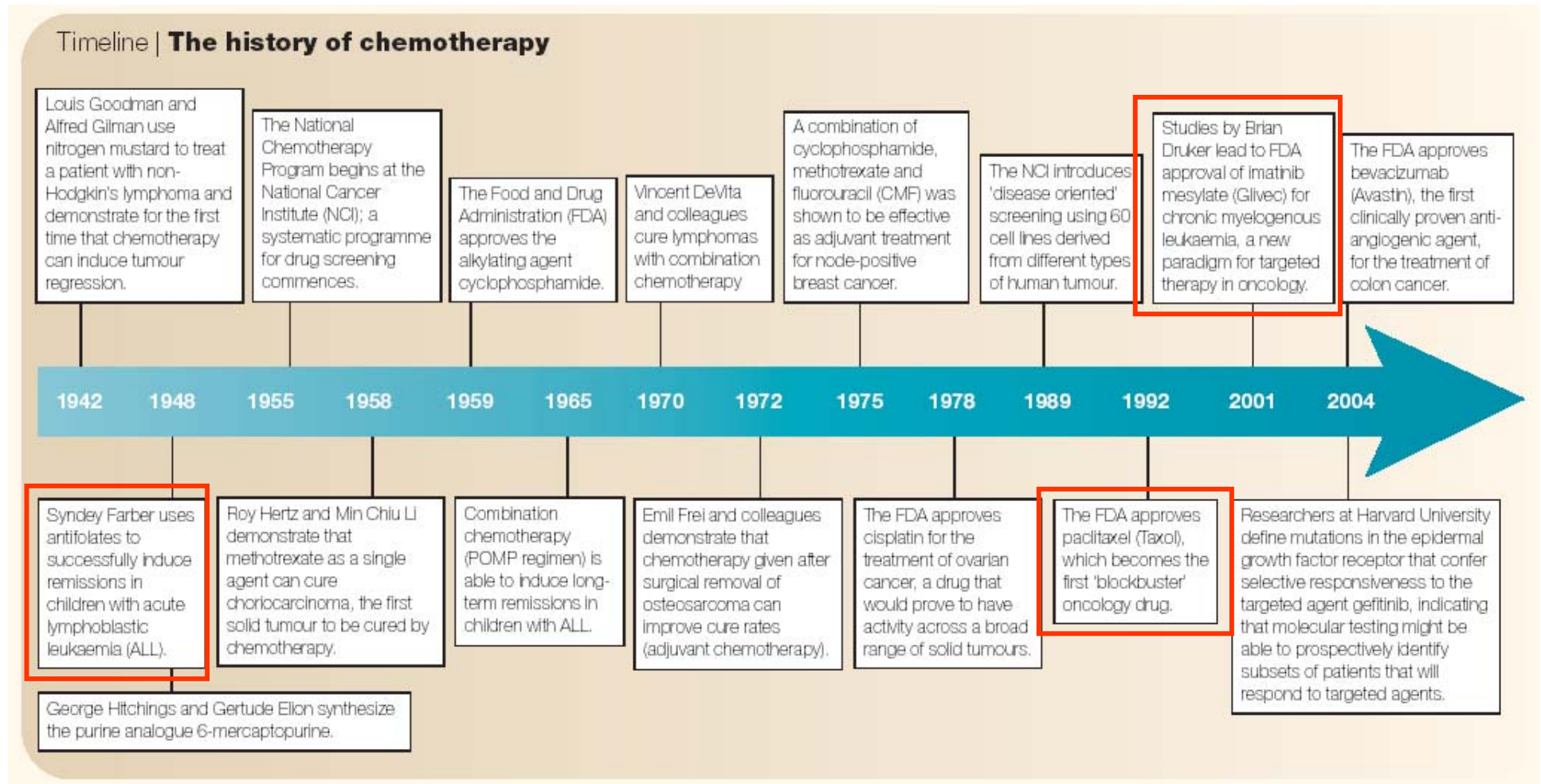


→ **monoklonale Antikörper, Tyrosinkinase-, Angiogenese- und Proteasom-Hemmer, Antisense-Oligonukleotide**

Chemotherapy and the War on Cancer

Übergang vom empirischen ins molekulare Zeitalter?

„transformation of oncology is possible in the future, but concomitant changes in the culture and politics of research are essential“; H. Varmus, 2006



Medikamentöse Tumorthherapie: *Status quo (1)*

- Wissenszuwachs (u.a. Genomforschung)
- **Umsatz der in der Onkologie eingesetzten Wirkstoffe:**
 - 2003: 37 Mrd. \$
 - **2010: 66 Mrd. \$**
- **neue Wirkstoffe (33%) > supportive Wirkstoffe (32%) > Zytostatika (24%) > Hormontherapie (11%)**
- **Umsatz ▲ > 40% bis zu > 300% für einzelne Wirkstoffe**
 - „Top Ten“: Onkologieumsatz 2004 26,6 Mrd. €, 2010 40,2 Mrd. €
- **Umsatz ▲ in der GKV ~ 20% (Bsp. Imatinib)**

Arzneimittelkosten für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (8 Wochen)*

Regimen	Drugs and Schedule of Administration	Drug Costs*
		\$
Regimens containing fluorouracil		
Mayo Clinic	Monthly bolus of fluorouracil plus leucovorin	63
Roswell Park	Weekly bolus of fluorouracil plus leucovorin	304
LV5FU2	Biweekly fluorouracil plus leucovorin in a 48-hr infusion	263
Regimens containing irinotecan or oxaliplatin		
Irinotecan alone	Weekly bolus	9,497
IFL	Weekly bolus of fluorouracil plus irinotecan	9,539
FOLFIRI	LV5FU2 with biweekly irinotecan	9,381
FOLFOX	LV5FU2 with biweekly oxaliplatin	11,889
Regimens containing bevacizumab or cetuximab		
FOLFIRI with bevacizumab	FOLFIRI with fortnightly bevacizumab	21,399
FOLFOX with bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	21,033
Irinotecan with cetuximab	Weekly irinotecan plus cetuximab	30,790
FOLFIRI with cetuximab	FOLFIRI and weekly cetuximab	30,675

* *Schrag D: N Engl J Med 2004; 351:317-9*

Medikamentöse Tumorthherapie: *Status quo (2)*

„New Drugs For Cancer Could Soon Flood Market“ NY Times

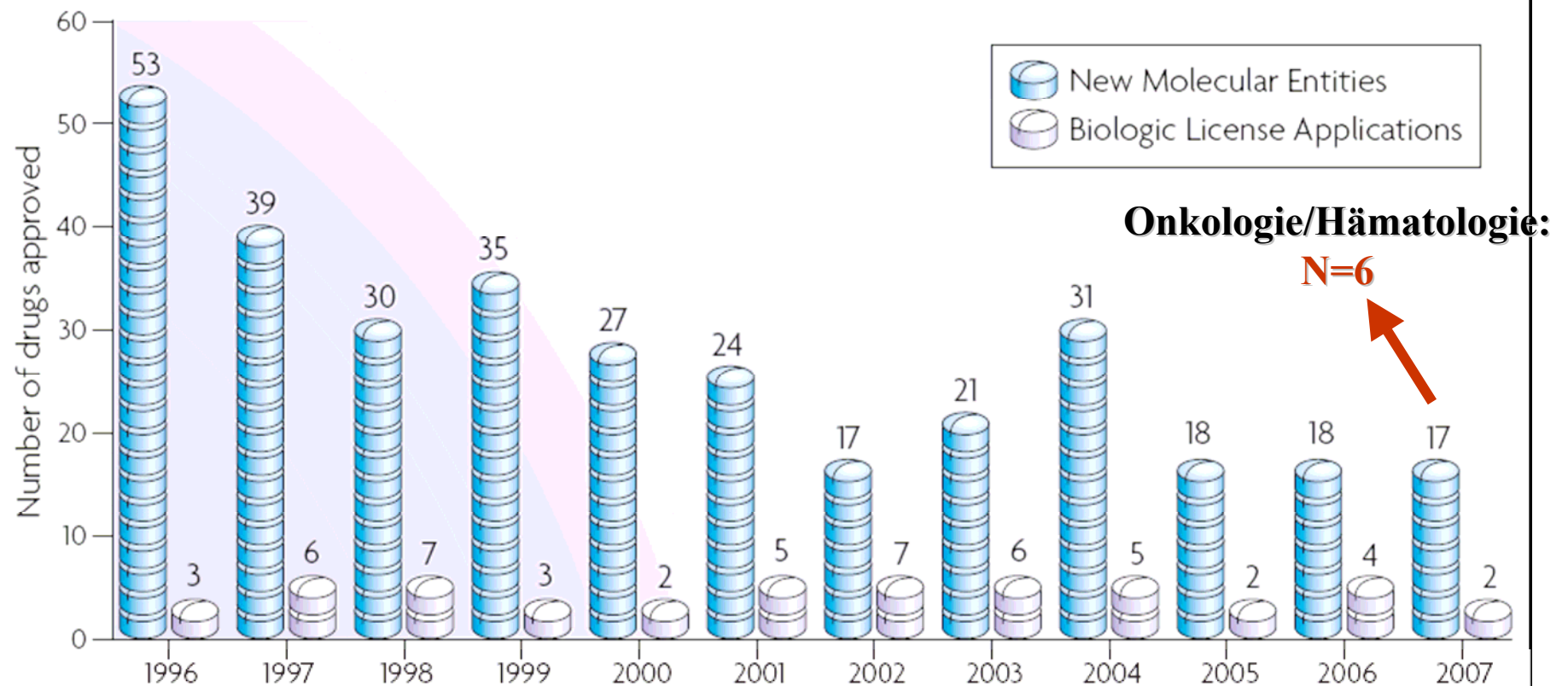
- große Zahl (> 400) an neuen Arzneimitteln von ca. 180 Firmen in der Onkologie in Phasen der klinischen Prüfung
- keine Zulassung für > 80% (Misserfolg in Phase-III ~ 50%)
- Markt für einzelne Arzneimittel ▼, Wettbewerb ▲
- Informationsflut
- **Qualitätsdefizite klinischer Studien/Metaanalysen**
- Zulassungsgeschwindigkeit neuer Arzneimittel ▲
- **mittel-/langfristige UAW unbekannt**
- Kosten-Effektivitäts-Analysen?, „EBM(P)“-Empfehlungen?
- neue Wirkstoffe sehr häufig off-label eingesetzt

Zulassung neuer Wirkstoffe (NMEs) durch FDA

1996-2007: „Nichebuster anstatt Blockbuster“

11/19 „priority review status“

„market share“: Onkologie, Immunologie, Entzündung, Vakzine ↑ ↑



Hughes B: Nature Rev Drug Discovery 2008; 7: 107-9

Arzneiverordnungs-Report 2007*:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in der Onkologie

- insgesamt 27 Arzneimittel neu zugelassen
- **Hämatologie/Onkologie: N = 6**
- (*Clofarabin, Dasatinib, Deferasirox, Dexrazoxan, Sorafenib, Sunitinib*)
- A - innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz: N=3
- B - Verbesserung pharmakodynamischer o. pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien: N=3
- Grundlage der Zulassung-(Studien): Phase-I- (Clofarabin), Phase-I/II- (Dasatinib), Phase-III- vs. Placebo bzw. IFN-a (Sorafen-, Sunitinib), Phase-III- vs. Deferoxamin, Phase-II- (Dexrazoxan); unterschiedliche Endpunkte
- keine „head-to-head“ Vergleiche, selten Überlebensvorteil
- *UAWs?, Patientennutzen?*

* U. Schwabe & D. Paffrath (Hrsg.), Springer 2008

CHMP: Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man*

*„A very large number of anti-cancer compounds have been and are currently under development. **Only a minority, however, have completed the clinical development** and reached a marketing authorisation, due to insufficient evidence of efficacy or **evidence of a detrimental safety profile.***

Until non-clinical models with good predictive properties have been defined, this situation is likely to remain essentially unchanged ... “

**European Medicines Agency, June 2006*

Einige Merkmale von klinischen Studien in der Onkologie*

Characteristic	Cancer Treatment Trials	
	Phase I	
No. of patients	20–40	
Primary end points	MTD, DLT	
Mean duration, months*	26	
Randomization	No	
Typical No. of institutions	One	

Abbreviations: MTD, maximum-tolerated dose; DLT, dose-limiting toxicity; RR, response rate; TTP, time to progression; QOL, quality of life.

**Roberts TG et al.: J Clin Oncol 2003; 21:3683*

Phase III Cancer Trials: *Objectives**

- „...should be designed with the aim to establish the benefit-risk profile of the experimental medicinal product, including support measures, in a well-characterized target population of relevance for clinical practice“.
- studies randomised, target and reference population, as well as the reference regimen (may be BSC), defined by disease, stage and prior lines of therapy
- **phase III studies intended to:**
 - confirm the antineoplastic activity previously identified in phase II studies
 - study the effects of a new agent (appropriate endpoints based on clinical relevance and methodological considerations)
 - study the side effects profile of a new agent

**CHMP: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (June 2006)*

Primäre Endpunkte in Zulassungsstudien von Zytostatika (FDA, 71 Anträge, 1990-2002)*

Total	57
RR	26
RR alone	10
RR + decreased tumor-specific symptoms	9
RR + TTP	7
Decreased tumor-specific symptoms	4
DFS	2
TTP	1
Recurrence of malignant pleural effusion	2
Occurrence of breast cancer	2
Decreased impairment of creatinine clearance	1
Decreased xerostomia	1

Abbreviations: RR, response rate; TTP, time to progression; DFS, disease-free survival.

„68% of regular approvals and all of the accelerated approvals for oncology drugs based on end points other than survival“

**Johnson JR et al.: J Clin Oncol 2003; 21:1404-11*

Primäre Endpunkte in Zulassungsstudien von Wirkstoffen gegen Krebs (**EMEA**, 14 Wirkstoffe, 27 Indikationen, 1995-2004)*

Clinical trial design (48 trials)	Type of end point (primary) (48 trials)	Difference in survival, when available (13 trials)
RCT 25 SAT 19 NC-RCT 4	Survival 4 Resp. rate 30 TTP/PFS 14	Range 0–3.7 months Mean 1.5 (months) Median 1.2 (months)
	No.	%
TTP/PFS	11	41
Response rate	13	48
Other ^a	1	4

* Apolone G et al.: *Br J Cancer* 2005; 93: 504-9

(Zusatz-)Nutzen bei Zulassung (hämatologische Neoplasien) bewiesen? (EMA, 11 NCE, 1995-2006)*

- Grundlage der Bewertung EPAR (zentralisiertes Verfahren)
- keine (anti-)hormonelle Therapie, CSF, supportive Arzneimittel
- 11 Wirkstoffe (4 Biopharmazeutika, 7 „small molecules“)
für 19 Indikationen (11 neue Zulassungen, 8 Indikationsausweitungen)
- **klinische Studien (N=25 mit 6011 Patienten)**
 - Basis der Zulassung: „Single-Arm Trials“ N=9, RCTs N=8
 - aktive Vergleichssubstanz in 8/17 Entwicklungsprogrammen
 - keine Standardtherapie verfügbar bei 2 Indikationen
- **Endpunkte („Response“ 12/17, Gesamtüberleben 2/17)**
- **„added value“ (harter Endpunkt, eindeutiger klinischer Effekt, adäquate Vergleichssubstanz) nur bei 4/11 Wirkstoffen**

**Bertele V et al.: Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:713-9*

randomisierte „active-control“ Studien (RaCTs) bei Zulassung verfügbar?*

Characteristics	Without	RaCT	With	RaCT	Crude odds ratio (95% CI)
Number of trials	64	52.5%	58	47.5%	
Year of authorization					
1999	9	14.1%	10	17.2%	1.00
2000	5	7.8%	10	17.2%	0.56 (0.14, 2.26)
2001	13	20.3%	11	19.0%	1.31 (0.39, 4.39)
2002	11	17.2%	10	17.2%	1.22 (0.35, 4.26)
2003	7	10.9%	3	5.2%	2.59 (0.51, 13.17)
2004	11	17.2%	9	15.5%	1.36 (0.39, 4.79)
2005	8	12.5%	5	4.1%	1.78 (0.42, 7.47)
Therapeutic indication					
Diabetes mellitus	0		7	12.1%	NA
HIV-1 infections	1	1.6%	9	15.5%	0.09 (0.01, 0.71)
Rheumatoid arthritis	3	4.7%	2	3.4%	1.38 (0.22, 8.55)
Orphan drug	14	21.9%	0		NA
Biotechnological product	26	40.6%	16	27.6%	1.80 (0.84, 3.85)
New mechanism of action	41	64.1%	15	25.9%	5.11 (2.35, 11.13)

* *Van Luijn JCF et al.: Br J Clin Pharmacol 2006; 63: 159-62*

Arzneiverordnungs-Report 2007*:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in der Onkologie

- insgesamt 27 Arzneimittel neu zugelassen
- **Hämatologie/Onkologie: N = 6**
- (*Clofarabin, Dasatinib, Deferasirox, Dexrazoxan, Sorafenib, Sunitinib*)
- A - innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz: N=3
- B - Verbesserung pharmakodynamischer o. pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien: N=3
- **Grundlage der Zulassung-(Studien):** Phase-I- (Clofarabin), Phase-I/II- (Dasatinib), Phase-III- vs. Placebo bzw. IFN-a (Sorafen-, Sunitinib), Phase-III- vs. Deferoxamin, Phase-II- (Dexrazoxan); unterschiedliche Endpunkte
- **keine RaCTs, selten Überlebensvorteil**
- ***UAWs?, Patientennutzen?***

* U. Schwabe & D. Paffrath (Hrsg.), Springer 2008

Phase III Cancer Trials: *Interim analyses**

- independent data monitoring committee/data and safety monitoring board?
- predefined statistical stopping boundary sufficiently stringent (e.g., $P < 0.001$)?
- decisions on early stopping should be based on available evidence in the current trial as well as from related trials
- ethical dilemma: safeguard the interests of pts. randomised vs. protecting society from overzealous premature claims of benefit
- short-term benefits clinically relevant?

- **trials for regulatory approval*:**

„the sponsor and the trialists should be encouraged not to stop early unless there is overwhelming evidence of treatment superiority, since the regulators require substantial evidence of both efficacy and safety, often in at least 2 trials reaching their intended full size and patient follow-up“.

* Pocock SJ: JAMA 2005; 294: 2228-30

Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry?

F. Trotta¹, G. Apolone², S. Garattini² & G. Tafuri^{1,3*}

¹Italian Medicines Agency (AIFA), Rome; ²Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy; ³Utrecht University, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht, The Netherlands

Received 18 December 2007; revised 25 January 2008; accepted 28 January 2008

Ann Oncol, April 9, 2008; advance access

Characteristics	No. (%)
Type of stop	
Crossover to treatment group	3 (12)
Disclosure of results	5 (20)
Stopped for economical consideration	1 (4)
Crossover to treatment group + stop enrolment	3 (12)
Stop enrolment + disclosure of results	1 (4)
DSMC	
Present	19 (76)
Discrepancy in end point used (planned versus interim)	
Same	22 (88)
Different	1 (4)
Not available	2 (8)
Study purposes	
Non-registration trial	13 (52)
Date of publication	
1997–2004	11 (44)

DSMC, Data and Safety Monitoring Committee

- **Auswertung: 1997-2007**
- **deutlicher Anstieg in vorzeitig beendeten RCTs**
(Wirksamkeit überschätzt)
- **~ 3300 pts./events ↓**
(geplant ~ 8000 pts./events)
- **78% der RCTs (letzte 3 Jahre)**
⇒ **Zulassung**
- **häufig ~ 2 Jahre zwischen Studienende und Publikation**

Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry?

F. Trotta¹, G. Apolone², S. Garattini² & G. Tafuri^{1,3*}

¹Italian Medicines Agency (AIFA), Rome; ²Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy; ³Utrecht University, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht, The Netherlands

Received 18 December 2007; revised 25 January 2008; accepted 28 January 2008

Ann Oncol, April 9, 2008; advance access

„The main effect of such decisions is mainly to move forward to an earlier-than-ideal point along the drug approval path; this could jeopardise consumers‘ health, leading to unsafe and ineffective drugs being marketed and prescribed“.

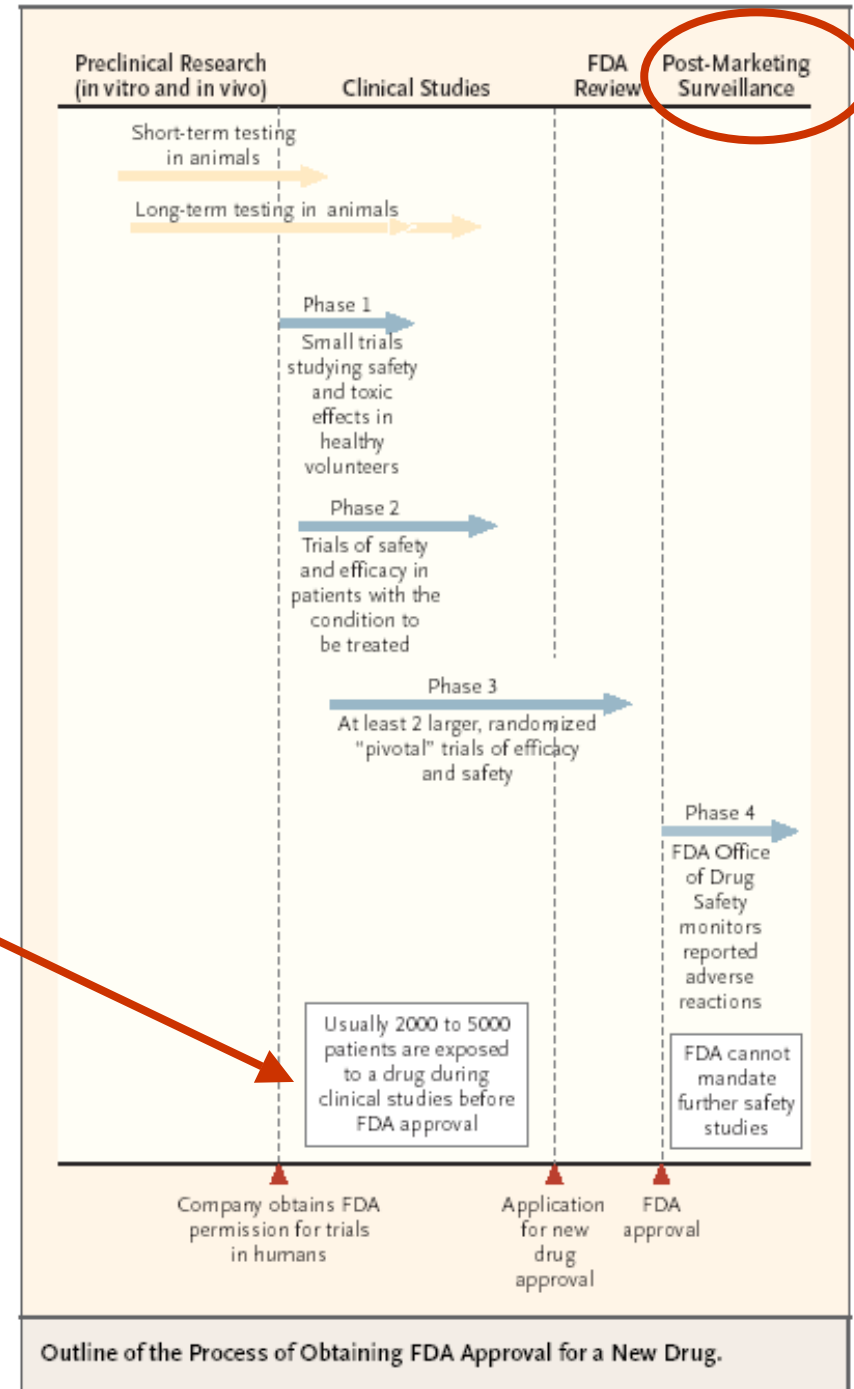
Zulassung von Arzneimitteln

Balance zwischen Pat.nutzen,
regulatorischen Anforderungen,
ökonomischem Interesse

Wirksamkeit?, Sicherheit?

„safety population“ in der
Onkologie meistens
< 1000 Patienten

*Okie S: Safety in numbers –
Monitoring risk in approved drugs
NEJM 2005; 352:1173*



*Wieviele Patienten werden benötigt,
um UAWs zu entdecken?*

Inzidenz **Zahl der exponierten Pat.**

1:100 **häufig** **300**

1:1,000 **gelegentlich** **3,000**

1:10,000 **selten** **30,000**

1:100,000 **sehr selten** **300,000**

1:1,000,000 **3,000,000**

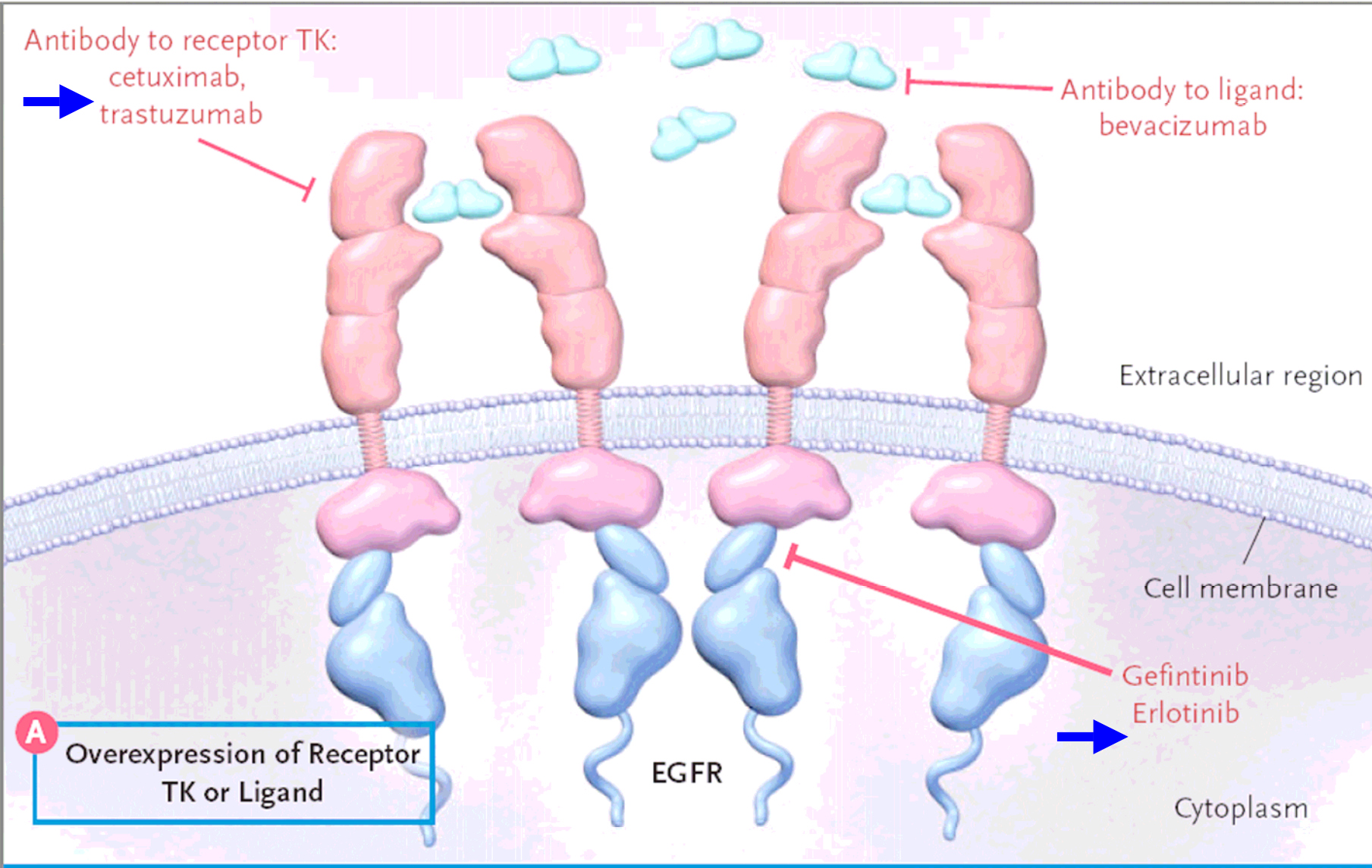
➤ **(gelegentliche), seltene, sehr seltene UAWs nicht entdeckt**

„Targeted Therapy“:

vierte Dimension der Tumorthherapie?

- **Zielstrukturen:**
z.B. Wachstumsfaktoren bzw. deren Rezeptoren, Gefäße, Tyrosinkinasen, Zellzyklus-Proteine, Modulatoren der Apoptose, 26S-Proteasom,
- **richtiges Ziel?, überzeugende präklinische Aktivität?**
- Tiermodelle informativ, aber nicht prädiktiv für Wirksamkeit beim Menschen
- **Anforderung an Zielstrukturen/“targeted therapy“:**
 - Wirksamkeit nur bei Anwesenheit der Zielstruktur
 - Spezifität für Zielstruktur/Tumorzelle
 - Zielstruktur für Tumorwachstum relevant
 - keine rasche Resistenzentwicklung (*aber* zahlreiche Resistenzmechanismen)
- **Synergie mit Chemotherapie?**
- **klinische Studien (zu häufig) an unselektierten Patienten, ohne klares Verständnis der Funktion der Zielstruktur**

„Targeting“ von Tyrosinkinase bei Krebserkrankungen

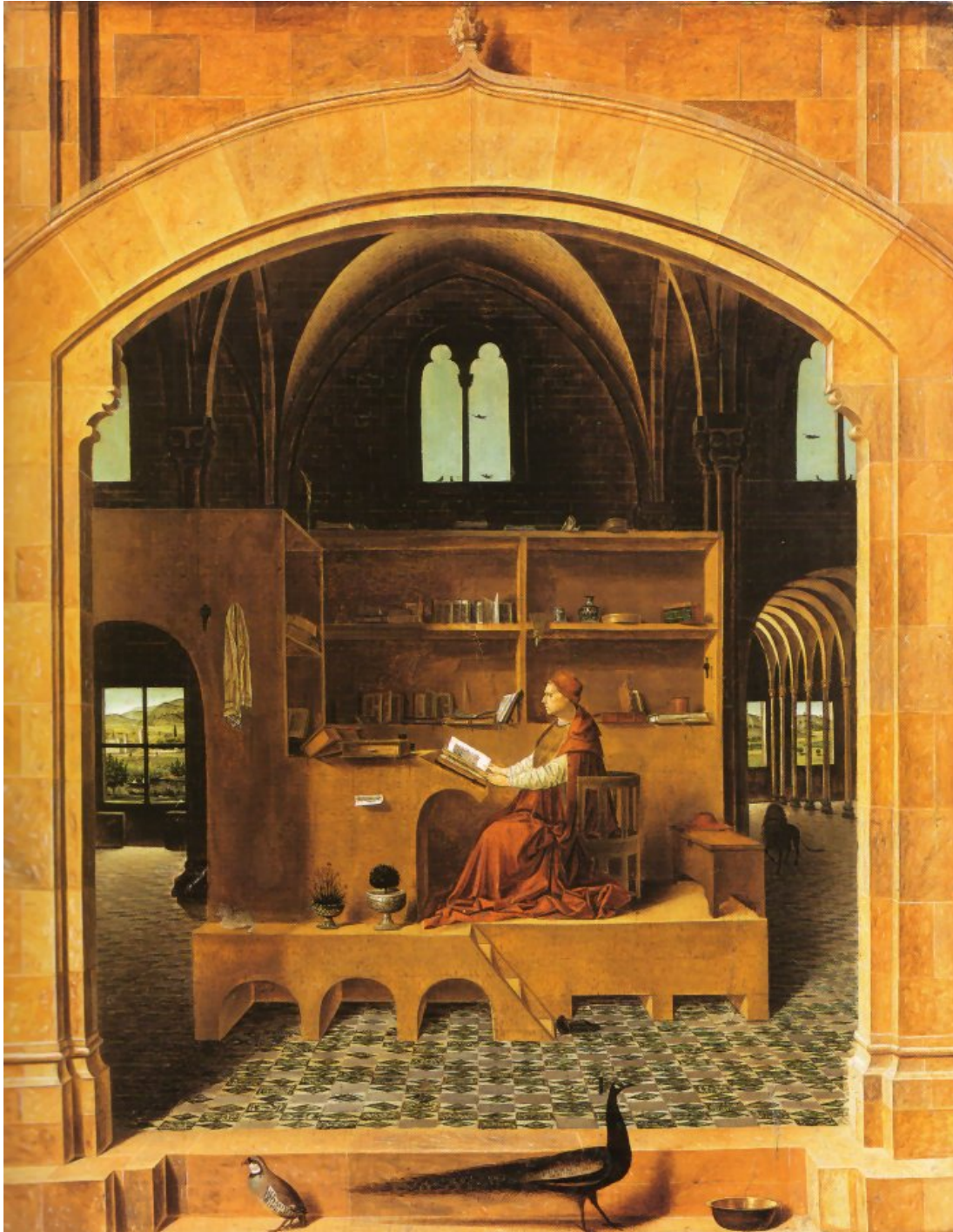


Krause DS & Van Etten RA: NEJM 2005; 353:172

Zielgerichtete Therapiestrategien: „The heartbreak of success“

- **Imatinib:** Kardiotoxizität, Knochenbildungs/-resorptionsstörung, (über PDGF-R?, Hypophosphatämie)....
- **Trastuzumab:** Kardiotoxizität
- **Bevacizumab:** RPLS, arterielle Thromboembolien, Blutungen, **thrombotische Mikroangiopathie in der Niere**
- **Gefitinib, Erlotinib:** interstitielle Pneumonie
- **Thalidomid, Lenalidomid:** tiefe BVT, Lungenembolie
- **Cetuximab: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (präformierte IgE Antikörper gegen Oligosaccharid)**
-

* Mann D.L.; Nat. Medicine 2006, 12, 881



**Neue Wirkstoffe
in der Onkologie:
Resümee
Perspektiven**

*Antonello
da Messina
(ca. 1430-1479)
Saint Jerome in
His Study*

Prinzipielle Probleme beim derzeitigen Zulassungsverfahren*

Limitation

Drug and Example of Resulting Problem

No systematic provisions for obtaining important data to guide clinical practice

Premarketing trials are powered inadequately to determine safety of widely used drugs

Safety of long-term therapy is unknown

No systematic surveillance is conducted after marketing to detect rare adverse effects

Special populations are underrepresented in premarketing studies

Off-label use is not studied

Relative efficacy is unknown

Surrogate end points are the only outcomes studied

Coxibs: increased risk of serious cardiovascular disease confirmed 5 years after introduction and after use by millions of patients

HRT: prolonged use increases risk of breast cancer

Terfenadine: causes torsades de pointes when used with other drugs that inhibit its metabolism

ACE inhibitors: risk of angioedema increased for blacks

Fenfluramine–phentermine: this off-label combination found to cause primary pulmonary hypertension and damage to cardiac valves after use by 6 million patients

Coxib vs. NSAID plus proton-pump inhibitor: no adequately powered studies of the relative gastrointestinal safety of these two therapies have been conducted

Cerivastatin: clinical benefit unproven when launched

most cytotoxic and non-cytotoxic compounds

e.g., elderly cancer pts.

almost all cytotoxic and non-cytotoxic compounds

e.g., targeted therapy

head to head comparisons rare

* *Ray WA & Stein CM: NEJM 2006; 354:194-201*

Arzneimittelforschung vor/nach Zulassung in der Onkologie

- Defizite bei Design klinischer Studien, Auswahl patientenrelevanter Endpunkte, Zwischenanalysen, RaCTs etc.
- Beurteilung von Nutzen (im Vergleich zur Standardtherapie), Nutzen-Risiko-Relation, Kosten-Nutzen-Verhältnis bei Zulassung eines neuen Arzneimittels häufig nicht möglich
- Bedarf an öffentlich geförderten klinischen Studien
- bessere (biologische) Surrogatmarker
- multidisziplinärer Ansatz für Identifikation/Validierung
- Risiken neuer Wirkstoffe bei Zulassung unzureichend bekannt
- Phase-IV-Forschung („post-marketing-surveillance“), NIS

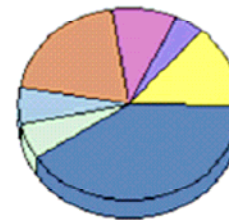
Public Funding of Cancer Research in the EU

Eckhouse S & Sullivan R: PLoS 2006; 3:e267

Percentage of Direct Cancer Research Spend by CSO Category

Biology	41%
Etiology	14%
Prevention	4%
Early Detection, diagnosis and prognosis	9%
Treatment	20%
Cancer Control, survivorship, and outcomes research	5%
Scientific Model Systems	6%

European Union (62 Organisations Reporting)

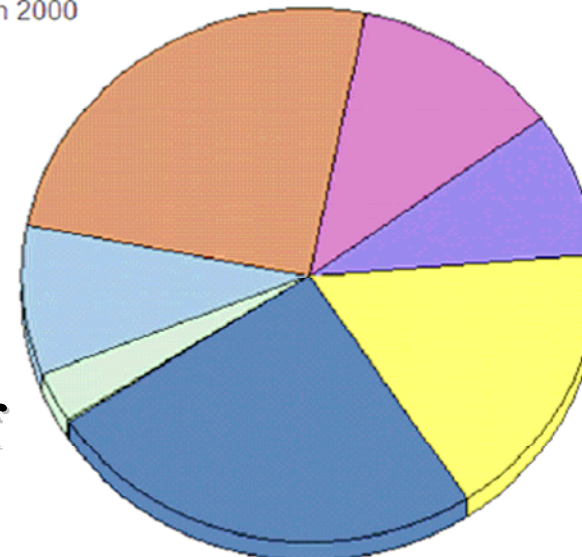


€ 2,56/Kopf

National Cancer Institute (USA) Extramural Cancer Research Portfolio Funded in Fiscal Year 2000

Biology	25%
Etiology	17%
Prevention	9%
Early Detection, diagnosis and prognosis	12%
Treatment	25%
Cancer Control, survivorship, and outcomes research	9%
Scientific Model Systems	3%

USA (NCI) Extramural Spend in 2000



€ 17,63/Kopf

The current system in which prescription drug trials are financed, and often conducted directly by the company holding intellectual property rights in the drugs, leads [REDACTED] [REDACTED] for two reasons. First, it creates an obvious [REDACTED] since the party conducting the trial has a direct financial stake in the outcome. The second major source of inefficiency is that [REDACTED] leads to a much larger gap between drug prices and the marginal cost of production.

The Benefits and Savings from Publicly-Funded Clinical Trials of Prescription Drugs

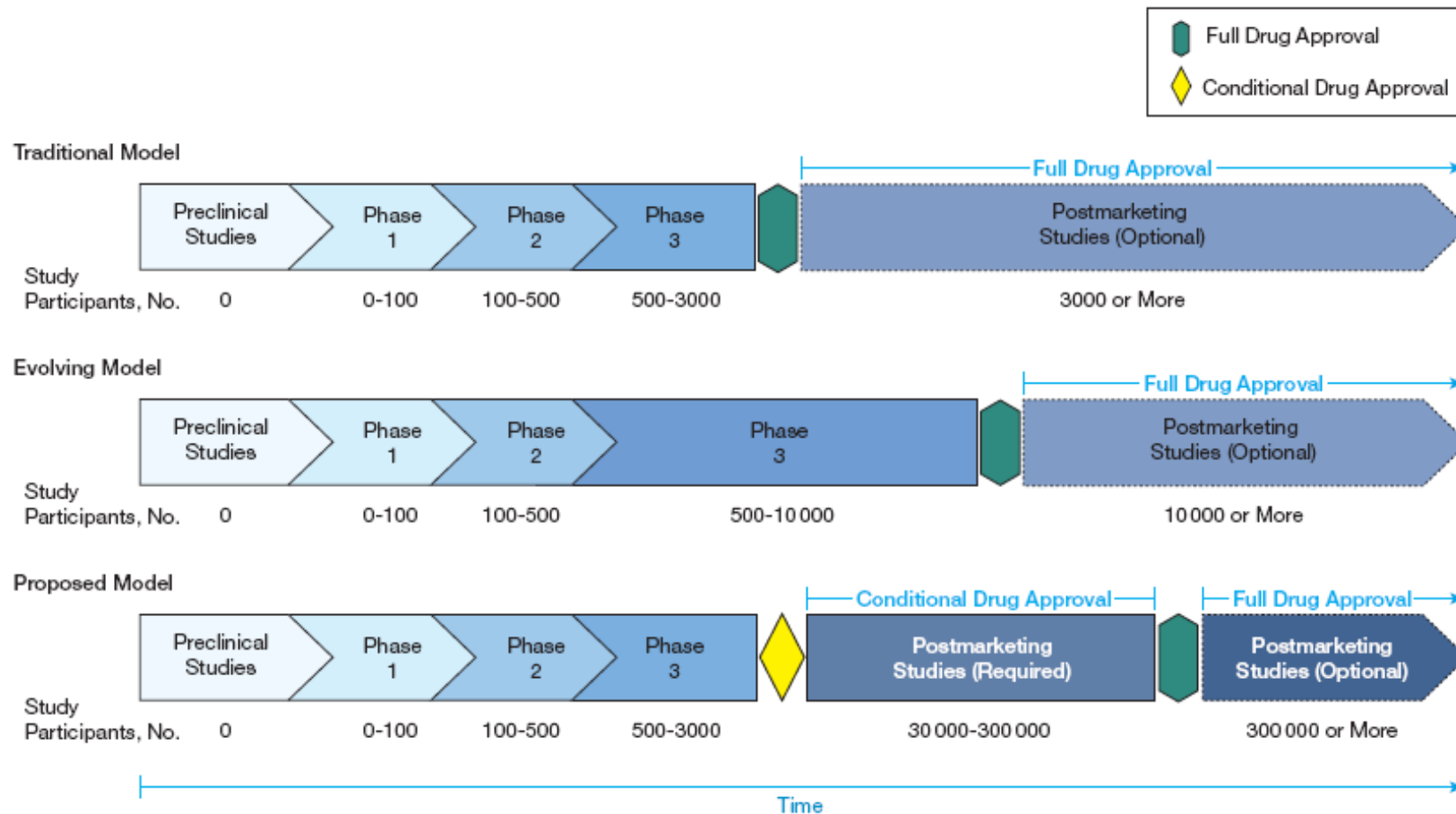
Dean Baker

March 2008

Arzneimittelforschung vor/nach Zulassung in der Onkologie

- Defizite bei Design klinischer Studien, Auswahl patientenrelevanter Endpunkte, Zwischenanalysen, RaCTs etc.
- Beurteilung von Nutzen (im Vergleich zur Standardtherapie), Nutzen-Risiko-Relation, Kosten-Nutzen-Verhältnis bei Zulassung eines neuen Arzneimittels häufig nicht möglich
- Bedarf an öffentlich geförderten klinischen Studien
- bessere (biologische) Surrogatmarker
- multidisziplinärer Ansatz für Identifikation/Validierung
- Risiken neuer Wirkstoffe bei Zulassung unzureichend bekannt
- Phase-IV-Forschung („post-marketing-surveillance“), NIS

Alternative Modelle für Untersuchungen zur Sicherheit neuer Wirkstoffe*



* *Strom BL: JAMA 2006; 295: 2072-74*