

Krav til dokumentation ved godkendelse af nye lægemidler

Mark A. Ainsworth^{1,2} & Sinan B. Sarac¹

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Evaluering og Biostatistik, Lægemiddelstyrelsen
2) Afdeling for Medicinske Mavearm-sygdomme, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V10180678

EU-samarbejdet har ændret den måde, som nye lægemidler godkendes på. Fra at have været et nationalt anliggende sker godkendelse af nye lægemidler nu således næsten udelukkende i et formaliseret samarbejde mellem EU-landene. Dette indebærer en harmonisering af såvel administrative procedurer som konkrete videnskabelige krav, som et nyt lægemiddel skal opfylde for at opnå godkendelse. I det følgende gennemgås de fælles europæiske krav til dokumentation for nye lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effekt med særlig vægt på kliniske sikkerhed og effekt.

HVAD SKAL DER TIL FOR AT FÅ GODKENDT ET LÆGEMIDDEL?

For at få ret til at sælge et stof som et lægemiddel kræves det, at der foreligger evidens for kvalitet, sikkerhed og effekt [1]. For så vidt angår »kvalitet« fokuseres her på, at lægemidlet indeholder det, som det skal (dvs. i den påtænkte mængde/koncentration), og at urenheder/tilsætningsstoffer er velbeskrevne og sikre og ligger inden for de fastlagte rammer (Tabel 1). Formålet er at sørge for, at patient og læge kan være sikre på, at lægemidlet indeholder den rigtige mængde fra gang til gang, og at der ikke er sundhedsskadelige biprodukter i lægemidlet. Dokumentation af lægemidlets sikkerhed og effekt sker gennem undersøgelser, først på dyr og senere hos mennesker. Undersøgelserne på dyr skal afdække såvel akut som kronisk toksicitet, herunder mulige skadelige virkninger på arvmassen og reproduktionen (Tabel 2). Om end undersøgelser på dyr aldrig kan give fuldstændig sikkerhed for, at lægemidlet er sikkert at bruge hos mennesker, er det nødvendigt at udelukke alvorlige skadelige effekter, inden lægemidlet anvendes til mennesker. Sikkerheden hos mennesker

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Nye lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effekt skal være dokumenteret inden ibrugtagning.
- ▶ Gennem det europæiske samarbejde harmoniseres, specificeres og udbygges de krav, man stiller til lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effekt.
- ▶ Målet er at sikre patienter og læger hurtig adgang til sikre og effektive lægemidler.

skal også beskrives, men selv om moderne kliniske udviklingsprogrammer oftest inkluderer mere end 2.000 patienter (oftest undersøgt i forbindelse med studier af effekten, se nedenfor), er en population af den størrelse ikke tilstrækkelig til at udelukke sjældnere bivirkninger. Indrapportering af bivirkninger er derfor afgørende, hvis sjældnere bivirkninger skal opdages, efter at lægemidlet er taget i brug. Effekten af lægemidlet undersøges i en række kliniske studier, typisk inddelt i faser fra et til fire (Tabel 3), hvor man først hos raske forsøgspersoner undersøger, om lægemidlet kan tåles (fase 1), og efterfølgende søger at reproducere dette i den tiltænkte patientpopulation, herunder bestemmer den optimale dosis og sandsynliggør, at det vil virke mod den tiltænkte sygdom (fase 2). Til slut bekræftes effekt og sikkerhed i en større patientpopulation, de såkaldte fase 3-konfirmative studier.

Krav til klinisk dokumentation

Europæisk harmonisering af krav til kvalitet, sikkerhed og effekt

Den lovgivningsmæssige ramme for kravene til nye lægemidler har været harmoniseret i EU i mange år, og gennem årene er der sket en harmonisering af de mere

TABEL 1

Farmaceutisk-kemisk dokumentation: krav til kvaliteten af lægemidler, som skal være beskrevet og dokumenteret i detaljer.

Aktiv substans Generel information og information vedr. udgangs- og råvarer Fremstillingsproces for aktiv substans Karakteristik af aktiv substans Kontrol af aktive substans Referencestandard eller materiale Beholder/lukkesystem for aktiv substans Stabilitet af aktiv substans
Færdigt lægemiddel Beskrivelse og sammensætning af færdigt lægemiddel Farmaceutisk udvikling Fremstillingsproces for færdigt lægemiddel Kontrol af hjælpestoffer Kontrol af færdigt lægemiddel Referencestandarder/materialer Beholder og lukning for færdigt lægemiddel Stabilitet af færdigt lægemiddel

TABEL 2

Undersøgelser på celler, væv og dyr: krav til præklinisk dokumentation for nye lægemidlers sikkerhed.

<i>Farmakologi</i>
Farmakodynamik:
Primær farmakodynamik
Sekundær farmakodynamik herunder farmakodynamik relateret til sikkerhed
Farmakodynamiske interaktioner
Farmakokinetik:
Analytiske metode inkl. Validering
Absorption
Distribution
Metabolisme
Ekskretion
Farmakokinetiske interaktioner
<i>Toksikologi</i>
Enkeltosetoksikologi
Repeated dose-toksikologi
Genotoksicitet
Karcinogenicitet
Reproduktion og udviklingstoksicitet
Lokaltolerans
Antigenicitet
Immuntoksicitet

konkrete faglige krav til de forskellige områder af dokumentation. Disse krav er nedfældet i et voksende bibliotek af retningslinjer, som er udstedt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) [1] og beskriver, hvilke krav til dokumentation der skal opfyldes, herunder hvorledes de studier, der skal sørge for dokumentationen, skal designes. For så vidt angår den kliniske dokumentation, foreligger der for alle større terapiområder retningslinjer, der beskriver, hvorledes kliniske studier skal designes, inklusive overordnet studiedesign, valg af studiepopulation, effektmål, endepunkter, varighed, komparator, statistisk analyse etc. Disse retningslinjer er dog ikke juridisk bindende for hverken lægemiddelfirmaer eller lægemiddelmyndigheder og kan således fraviges, hvis der er en gyldig grund til det. I praksis forekommer det sjældent. En særskilt dansk (eller anden national) tilgang er derfor ikke mulig. En gennemgang af alle disse retningslinjer er ikke mulig inden for rammerne af denne artikel. Interesserede læsere henvises til EMA's hjemmeside [1]. Om end de anførte vejledninger dækker mange områder, kan de ikke dække alle tænkelige områder. Og selv om der er en vejledning for området, kan der opstå tvivl om, hvorledes vejledningerne skal fortolkes. I disse situationer eller hvis vejledning foreligger, men man ønsker at fravige denne, opfordres ansøger til at søge vejledning hos myndighederne (nationalt eller via EMA) for at få be- eller afkræftet, om valget af design, varighed, endepunkter, kontrolgruppe etc. er acceptabelt.

TABEL 3

Krav til dokumentation for nye lægemidlers kliniske effekt og sikkerhed.

Fase	Krav
1	Farmakologi Farmakodynamik som ved undersøgelser på dyr Farmakokinetik som ved undersøgelser på dyr
2	<i>Dose-finding og proof-of-concept</i>
3	Konfirmative studier af effekt og sikkerhed
4	Evt. <i>post-marketing</i> -studier, typisk af sikkerhed, hvis lægemidlet har været markedsført andre steder

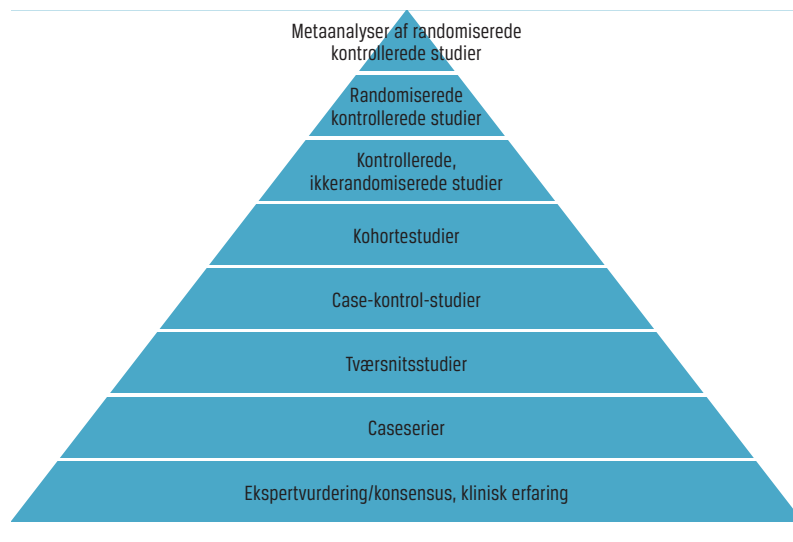
Bekræftelse af klinisk sikkerhed og effekt (konfirmative studier, fase 3 studier)

Design af konfirmative studier

Udgangspunktet er, at et nyt lægemiddels kliniske sikkerhed og effekt skal bekræftes i to eller flere randomiserede kontrollerede studier (RCT) jf. den generelle videnskabelige konsensus om, at dette design er den videnskabeligt mest robuste måde at undersøge et lægemiddels sikkerhed og effekt på (Figur 1). To eller flere RCT muliggør endvidere en meningsfuld metaanalyse af studier for dermed at øge præcisionen af estimatet af positive og negative effekter. Metaanalyser kan dog kun danne baggrund for godkendelse af nye lægemidler, hvis de er præspecificerede. Post hoc-metaanalyser kan kun under særlige forhold danne basis for godkendelse. Under visse forudsætninger kan ansøgninger baseret på kun et fase 3-RCT dog også accepteres [2]. Det

FIGUR 1

Traditionel rangordning af videnskabelig evidens ("Evidenspyramiden").



kræver i givet fald, at studiet er velgennemført med god intern og ekstern validitet, samt at den demonstrerede effekt, såvel statistisk som klinisk, er overbevisende signifikant og robust. I praksis kræves der p-værdier væsentligt under 0,05 samt åbenlys klinisk relevant effekt, f.eks. gennem betydeligt højere frekvens af klinisk relevant respons i testgruppen end i placebogruppen.

Sygdommens natur og/eller hyppighed kan dog nødvendiggøre, at man fraviger det generelle princip om to RCT. Især for meget sjældne sygdomme samt alvorlige, dødelige sygdomme (uden anden behandlingsmulighed) kan det være praktisk og/eller etisk umuligt at gennemføre studier med en samtidig kontrolgruppe. Sådanne *single-arm studies* har især dannet baggrund for godkendelse af nye lægemidler til behandling af visse sjældne kræftsygdomme eller som sidstelinjebehandling af mere almindelige kræftsygdomme, hvor der ikke eksisterer en standardbehandling. Det vil i den situation ofte være uetisk at randomisere patienter til en kontrolarm med enten et uvirksomt produkt eller placebo. Ikke desto mindre er *single-arm studies* kontroversielle og genstand for diskussion i såvel onkologiske kredse som blandt de godkendende myndigheder [3]. Udfordringen er at finde en balance mellem kravet om at skaffe solid dokumentation og ønsket om ikke unødigt at forsinke godkendelse af lægemidler til patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder.

Studiepopulationen

Studiepopulationen skal som udgangspunkt nøje repræsentere den population, som indikationen retter sig imod. Fravigelser kan accepteres, såfremt der er rimelig grund til at antage, at sikkerhed og effekt kan ekstrapoleres, og såfremt direkte undersøgelse af hele populationen er uetisk eller praktisk vanskelig at gennemføre. Dette har især betydning ved godkendelse af lægemidler til brug hos børn og hos patienter med sjældne sygdomme. Generelle retningslinjer for, under hvilke omstændigheder ekstrapolation fra voksne til børn kan forsvares, er publiceret for nyligt [4].

Komparator

Valget af komparator afhænger den kliniske situation. For tilstande, hvor der findes en godkendt og alment accepteret behandling, vil denne være den foretrukne komparator. Påvisning af bedre effekt end denne standard (*superiority study*) vil blive opfattet som robust evidens for effekt. Hvis ansøger kan påvise (ud fra prædefinerede kriterier), at det nye lægemiddel ikke er dårligere end standard (*non-inferiority study*), kan dette dog også accepteres som bevis for effekt, hvis studiet er velgennemført, og der er evidens for såkaldt *assay sensitivity*, dvs. at der er begrundet formodning om, at man i studiet ville kunne finde en forskel, hvis der var en sådan. Sidstnævnte er i praksis vanskelig at

påvise og kræver ofte inklusion af en placeboarm til intern validering af denne. Placebo som eneste komparator er metodologisk lettere at fortolke, men kan være etisk uacceptabelt og giver ikke information om effekt i forhold til anden behandling. Om end det er ønskeligt, er placebostudier ikke altid mulige/tilstrækkelige.

Effekt mål

Effekt målene skal så vidt muligt være af direkte klinisk relevans for patienten (bevarelse af funktion, undgåelse af invaliditet, overlevelse etc.). For en række sygdomme (f.eks. diabetes, hypertension) kan surrogatendepunkter (som f.eks. glykeret hæmoglobin og blodtryk) accepteres, hvis de er fuldt validerede [5]. For mange lidelser, hvor der ikke findes validerede surrogatendepunkter, og hvor effekt på hårde endepunkter vil kræve meget langvarige studier, må myndighederne afveje kravet om at påvise effekt på hårde endepunkter mod behovet for at stille behandling til rådighed for patienter, der ikke har andre behandlingsmuligheder. Denne problemstilling optræder ofte i vurderingen af nye lægemidler til behandling af kræft. Visse kræftformer kan kureres med en tidlig og aggressiv indsats, f.eks. tidlig brystkræft. Studier i den adjuvante situation har typisk haft sygdomsfri overlevelse som primært endepunkt. Det tager mange år for at opnå modne data for overlevelse (OS) i denne patientpopulation. Igen må man balancere hensynet mellem unødigt forsinkelse af godkendelse og behovet for at dokumentere klinisk relevant effekt [6]. Lovgivningen rummer mulighed for at give en betinget tidlig godkendelse. Committee for Medicinal Products for Human Use vurderer i sådanne situationer, om de tidlige data er af en så overbevisende karakter, at hensynet til patienterne vejer tungere end hensynet til at vente på modne data. I onkologisk regi kan man således give en betinget godkendelse baseret på responsrater, hvis f.eks. tidligere behandlinger har fejlet hos patienterne. I forbindelse med en sådan betinget godkendelse kræves det altid, at firmaet leverer yderligere resultater fra enten et andet igangværende studie eller simpelthen et nyt og større studie med lægemidlet, hvor de primære endepunkter typisk er progressionsfri overlevelse og OS.

Livskvalitetsdata og patientrapporterede resultater er altid en vigtig del af afvejningen mellem effekt og bivirkninger. Livskvalitetsdata er dog behæftet med visse begrænsninger, hvis studiet ikke er blindet. Patienter i åbne studier kan rapportere symptomer anderledes end patienter i blandede studier. Desuden er der tale om subjektive data, som varierer fra patient til patient. Derfor er disse data sjældent primære endepunkter/mål i kliniske studier, medmindre der tale om palliativ behandling [6].

Risk-benefit-analyse

Efter indsamling og vurdering af de førnævnte informationer om kvalitet, sikkerhed og effekt, afgøres det, om lægemidlet kan godkendes. Centralt i denne vurdering er en samlet afvejning af, om påviste effekter/gevinster opvejer påviste risici/skadelige virkninger, en såkaldt *risk-benefit*-analyse. I denne medinddrages også alvorligheden af den tilstand, der ønskes behandlet, samt tilgængelighed af anden behandling etc. Såfremt man finder *risk-benefit* acceptabel, kan lægemidlet godkendes. I forbindelse med godkendelsen udarbejdes et produktresumé (SPC) og en patientinformation (PI), der skal sikre brugerne (læger og patienter) relevant information om sikker brug af lægemidlet og desuden danne ramme for, hvorledes firmaet må markedsføre lægemidlet over for læger og patienter. For lægemidler godkendt gennem den centrale procedure udfærdiges desuden en offentlig tilgængelig vurderingsrapport (European Public Assessment Report, EPAR). SPC, PI og EPAR er alle tilgængelige på EMA's hjemmeside. Især når nye lægemidler tages i brug i klinikken, kan disse dokumenter være nyttige for lægen.

KONKLUSION

Godkendelse af nye lægemidler, især nye aktive substanser, sker i tiltagende omfang på et fælleseuropæiske niveau. Samarbejdet har ført til en styrkelse og en harmonisering af det faglige niveau for godkendelse af lægemidler i EU.

SUMMARY

Mark A. Ainsworth & Sinan B. Sarac:

Approval of new medicinal products – documentation requirements

Ugeskr Læger 2019;181:V10180678

In this review, we discuss the approval of new medicinal products, which particularly for new products containing a new active substance is increasingly done in collaboration between the European countries. This collaboration has strengthened and harmonised the scientific basis for approval of new drugs in the EU.

KORRESPONDANCE: Mark A. Ainsworth.

E-mail: mark.ainsworth@dadlnet.dk

ANTAGET: 26. marts 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. maj 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATURLISTE: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. European Medicines Agency. Scientific guidelines. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb
2. European Medicines Agency. Points to consider on applications with 1. meta-analyses. 2. one pivotal study. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
3. www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Single-Arm-Trials-Improve-Early-Access-to-Rare-Cancer-Drugs.
4. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Draft. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236640.pdf.
5. Buyse M, Molenberghs G. Criteria for the validation of surrogate end-points in randomized experiments. *Biometrics* 1998;54:1014-29.
6. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf