Die Rolle von Biomarkern bei der Entwicklung von Orphan Drugs

Norbert Benda
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

14. DGRA Jahreskongress, Bonn

30.05.2012

Disclaimer: Die in dieser Präsentation geäußerten Ansichten sind die Ansichten des Autors und nicht notwendigerweise die Ansichten des BfArMs oder der EMA

Überblick

- Begriffserklärung: Biomarker/Surrogat
- Funktionen eines Biomarkers
- Rolle in der Orphan Drug (OD) Designation
  - Definition einer Erkrankung / Teilpopulation
  - Significant benefit
- Problematik eines Surrogatenpunktes
- Zusammenfassung

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Begriffserklärung Biomarker

- Marker:
  - *An outcome indicative for a variable or a concept* (Molenberghs 2005)
- Biomarker
  - *An indicator of normal or pathologic processes or pharmacological responses to a therapeutic intervention* (Chakraverty 2005)
- Surrogatendpunkt
  - *A substitute for a clinically meaningful endpoint that is expected to predict the effect of a therapy* (Temple 1999)
- `Echter´ Endpunkt
  - Gold standard, z.B. Überleben

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Surrogatendpunkt

- Keine einheitliche Definition eines Surrogatendpunktes:
  - Ersetzt "echten" Endpunkt vollständig

    oder
  - Beschreibt "gewissen" klinischen Benefit

- Validierung und Vorhersage:
  - Behandlungseffekt in echtem Endpunkt wird vollständig von Surrogatendpunkt erfasst

    oder
  - Vorhersage mit Unsicherheit des Behandlungseffekts in echtem Endpunkt

Funktionen eines Biomarkers

- Biomarker in der Entwicklung
  - Proof-of-concept
  - Dosisfinding
- Biomarker in der *orphan drug designation*
  - Definition einer (seltenen) Erkrankung
  - Begründung der Plausibilität
  - Begründung des signifikanten Nutzens
- Biomarker in der Zulassung
  - Überprüfung der Kriterien für eine *orphan drug designation*
  - Verwendung als primärer Endpunkt falls anerkannter validierter Surrogatendpunkt

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Funktionen eines Biomarkers

- Prognostischer Biomarker
  - Höherer Response für BM +
  - Nicht unbedingt: Höherer Behandlungseffekt in BM +
- Prediktiver Biomarker
  - Höherer Behandlungseffekt in BM +
  - Nicht unbedingt: Höherer Response in BM + vs BM –
- Beispiel: Responseraten vs Placebo
  - Prognostisch:
    - BM -: 50% vs 30%
    - BM +: 60% vs 40%
  - Prädiktiv:
    - BM -: 50% vs 50%
    - BM +: 70% vs 50%

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Rolle in der OD *Designation*

- Definition einer Erkrankung bzw. Teilpopulation
  - Plausible Einschränkung auf bestimmter Patientengruppe bzw. bestimmte Bedingung
- *Significant benefit*
  - Vorhersage eines signifikanten Nutzens in Zielpopulation und im Vergleich zu existierender Therapie

Rolle in der OD *Designation*

- Definition einer Erkrankung/Bedingung bzw. Teilpopulation
  - Bedingung innerhalb einer ICD Kategorie
  - Eindeutig definierte Abgrenzung der Teilpopulation mittels des Biomarkers
  - Prädiktiver Biomarker:
    - Erwarteter Effekt in eingeschlossener Population (BM +)
    - Kein Effekt in ausgeschlossener Population (BM -) erwartet
      - *"Effekt"*:
        - » Pharmakodynamischer Effekt (klinisch oder präklinisch)
  - Unterstützende wissenschaftliche Evidenz

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Rolle in der OD *Designation*

- Definition eines Signifikanten Nutzens
  - Ggfs. basierend auf Annahmen zur Zeit der *Designation*
  - *Klinisch relevanter (erheblicher) Vorteil*
    - Basierend auf BM als Surrogatendpunkt
    - Annahmen begründet durch wissenschaftliche Evidenz
- BM als Surrogatendpunkt
  - Volle Validierung selten möglich
  - Bestätigung zum Zeitpunkt der Zulassung durch
    - klinische Endpunkte in pivotalen Studien
    - weitergehende Validierung als Surrogatendpunkt

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Validierung von Surrogatendpunkte

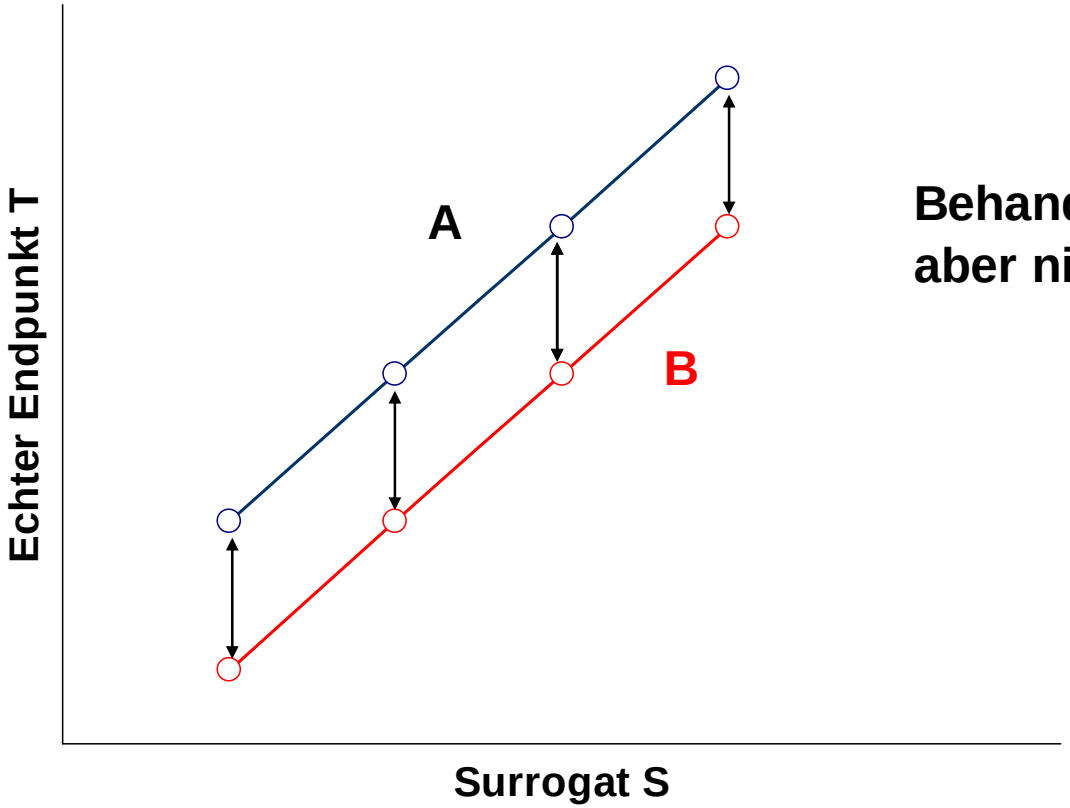
- Probleme
  - Kausalität: Keine randomisierte Zuordnung
  - Biologische Plausibilität nötig
  - Behandlungsabhängige Vorhersage

Fleming und DeMets (1996):

"*a correlate does not make a surrogate*"

Validierung von Surrogatendpunkte

- Korrelation ≠ Validierung

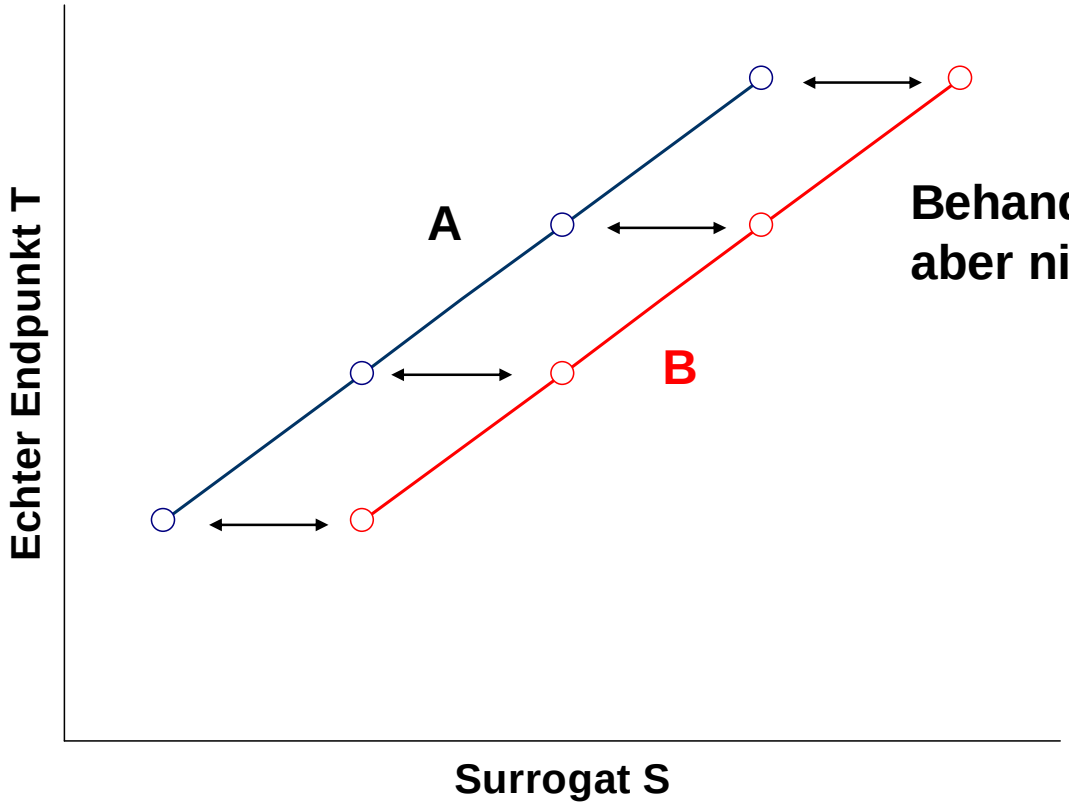


Behandlungseffekt in T aber nicht in S

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Validierung von Surrogatendpunkte

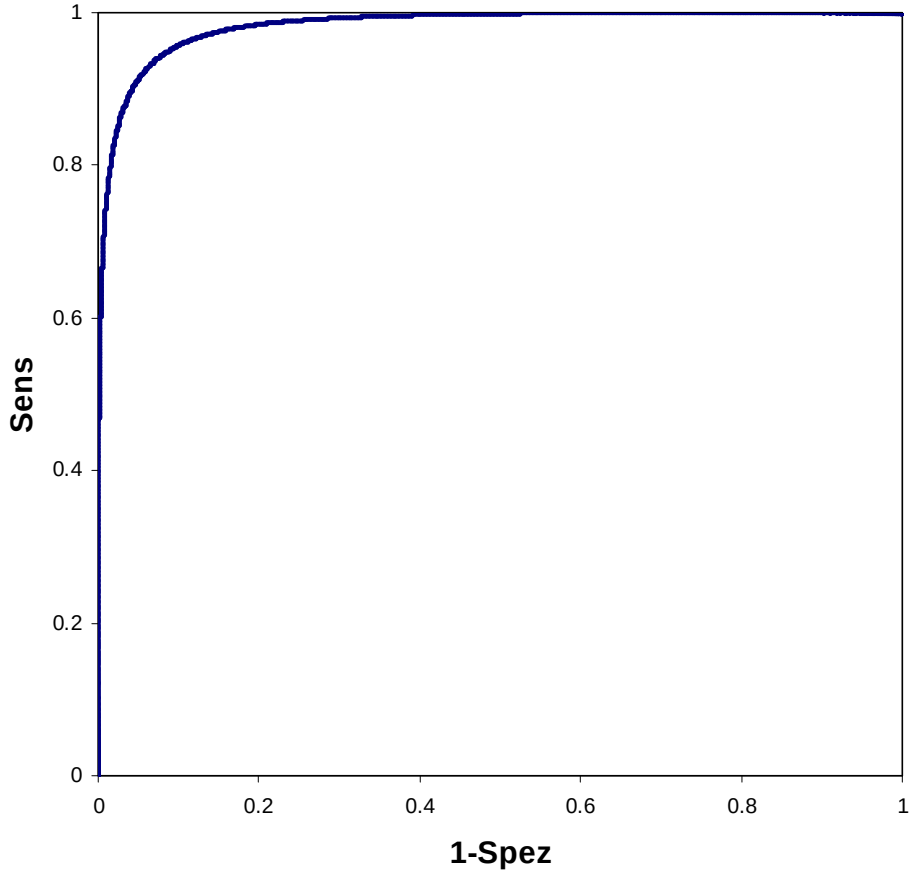
- Korrelation ≠ Validierung



Behandlungseffekt in S aber nicht in T

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

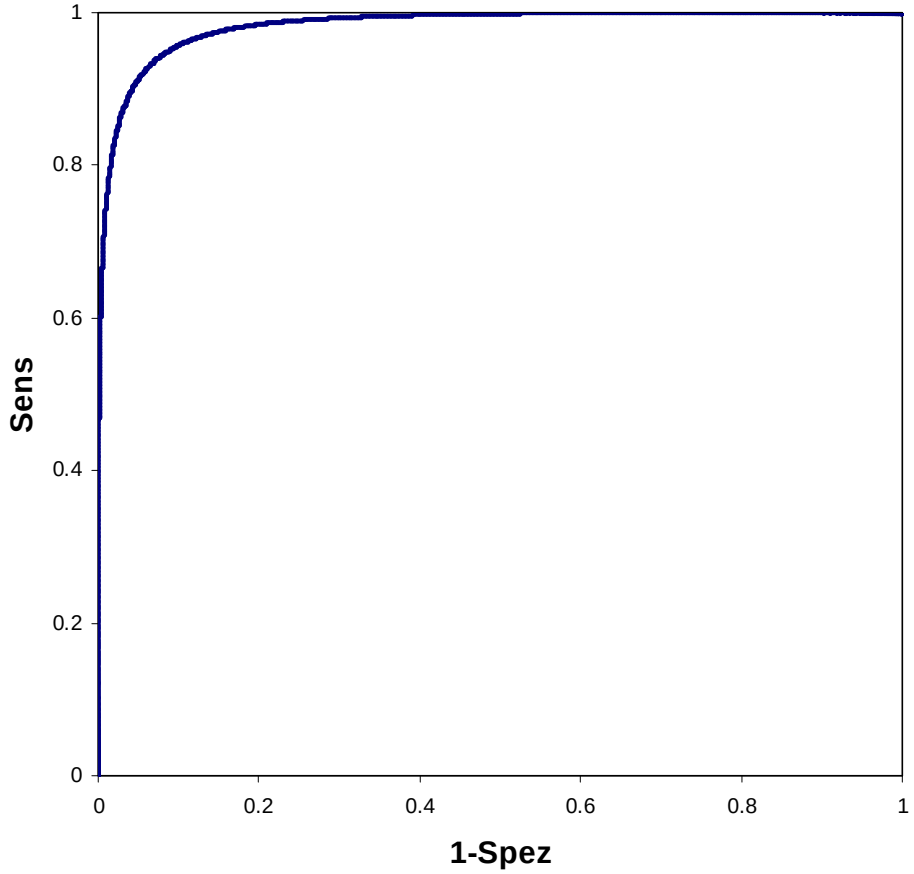
Diagnostischer Marker als Surrogatendpunkt? *Beispiel*



ROC Kurve
von Marker S
zur Vorhersage
eines binären
Krankheitsstatus T
$\Rightarrow$
S ist ein sehr guter
diagnostischer Marker
für T

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

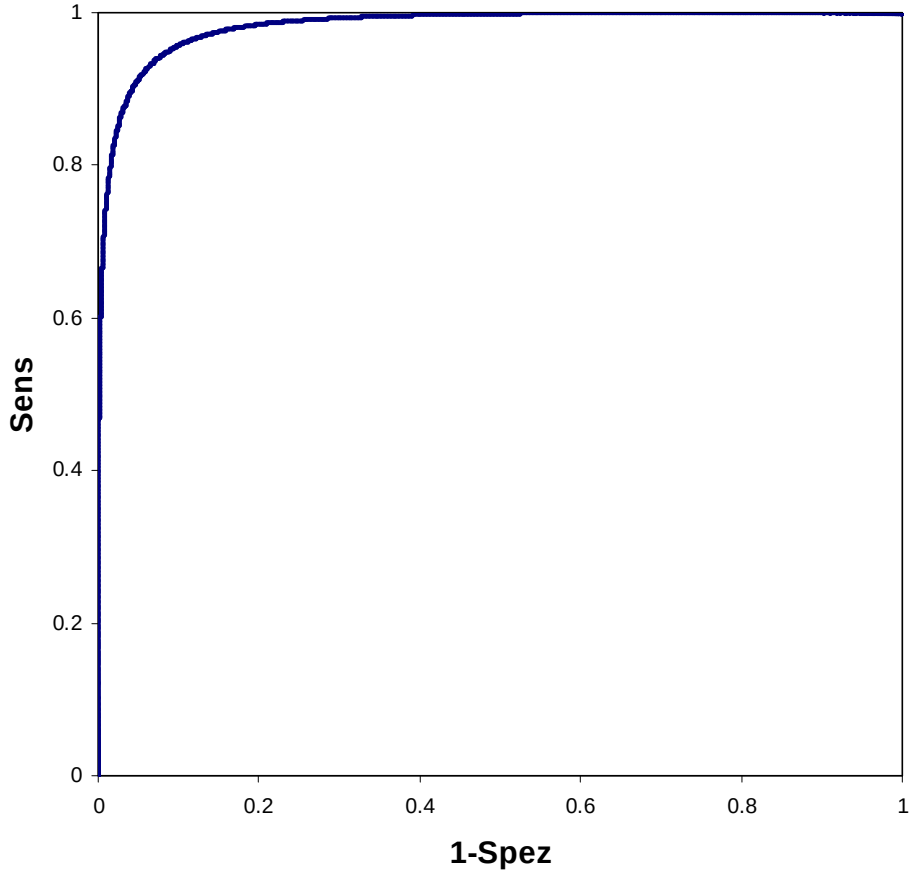
Diagnostischer Marker als Surrogatendpunkt? *Beispiel*



ROC Kurve
von Marker S
zur Vorhersage
eines binären
Krankheitsstatus T
unter Behandlung **A**
$\Rightarrow$
S ist ein sehr guter
diagnostischer Marker
für T
unter Behandlung **A**

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

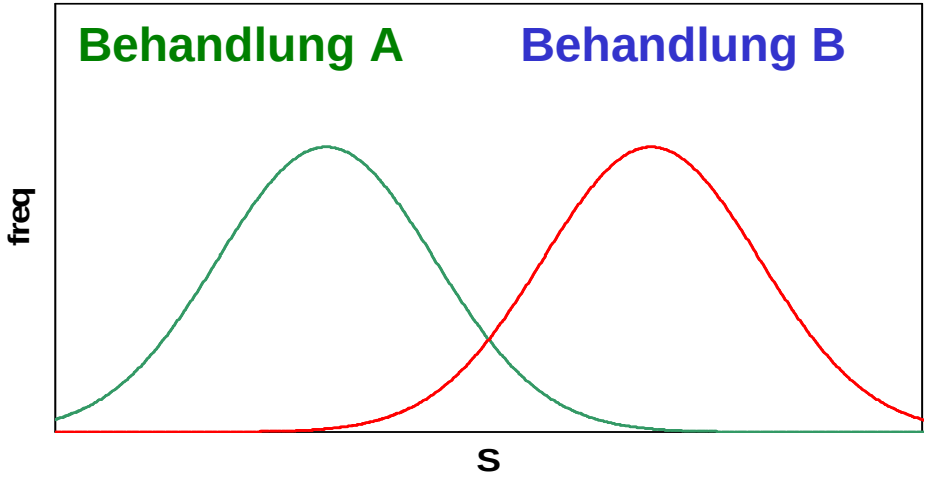
Diagnostischer Marker als Surrogatendpunkt? *Beispiel*



ROC Kurve
von Marker S
zur Vorhersage
eines binären
Krankheitsstatus T
unter Behandlung **B**
$\Rightarrow$
S ist ein sehr guter
diagnostischer Marker
für T
unter Behandlung **B**

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Diagnostischer Marker als Surrogatendpunkt? *Beispiel*

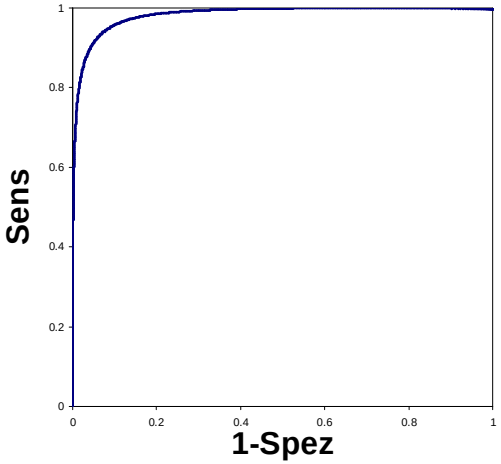


S liefert bessere Werte für A, S ist guter Marker für T

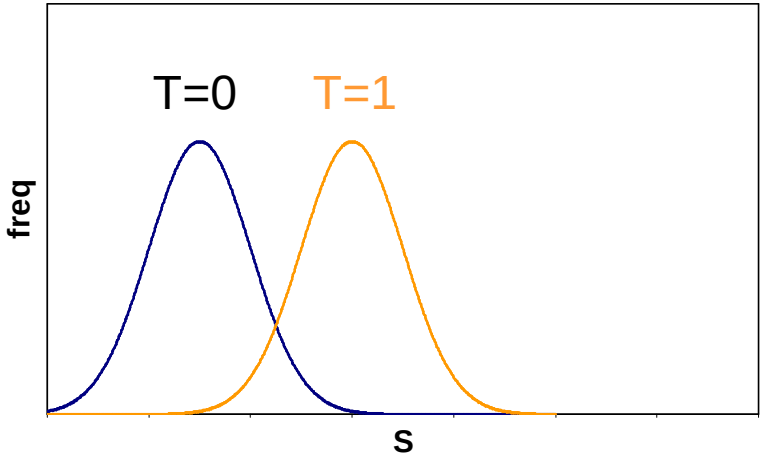
→ Behandlung A besser in T ?

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

ROC Kurve des Markers S



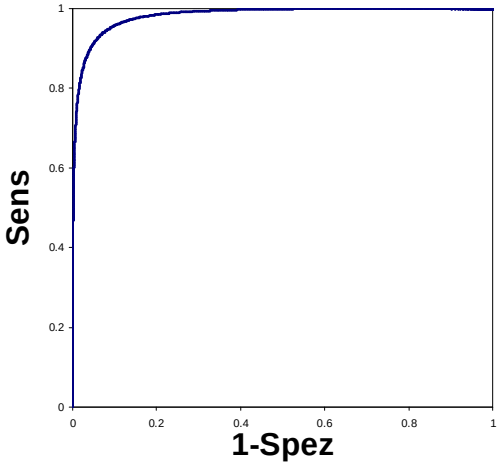
kann bedeuten:



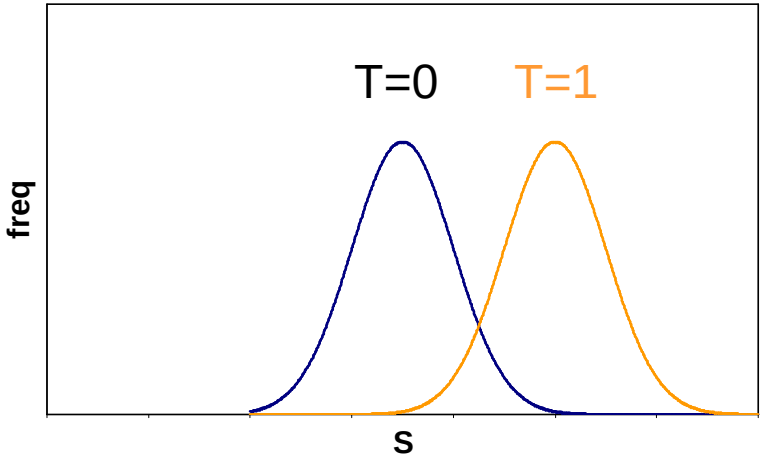
(z.B. unter Behandlung A)

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

ROC Kurve des Markers S



kann bedeuten:



(z.B. unter Behandlung B)

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

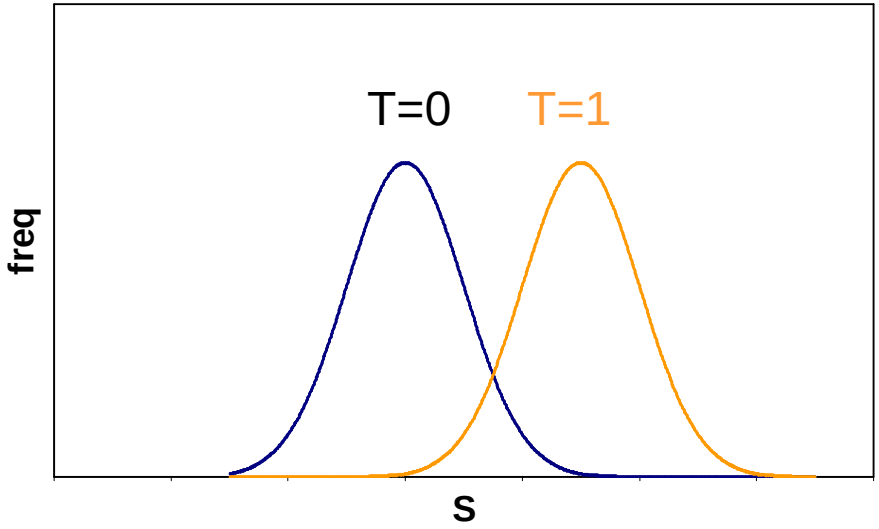
Diagnostischer Marker als Surrogatendpunkt?

Beispiel: Zusammenfassung

- S sehr guter diagnostischer Marker für T unter A
- S sehr guter diagnostischer Marker für T unter B
- Bedeutender Behandlungseffekt A vs B für S
- Aber:
  - Anteil der Patienten mit T-Response für A und B gleich
  - Kein Behandlungseffekt in T

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Was erwarten wir intuitiv?



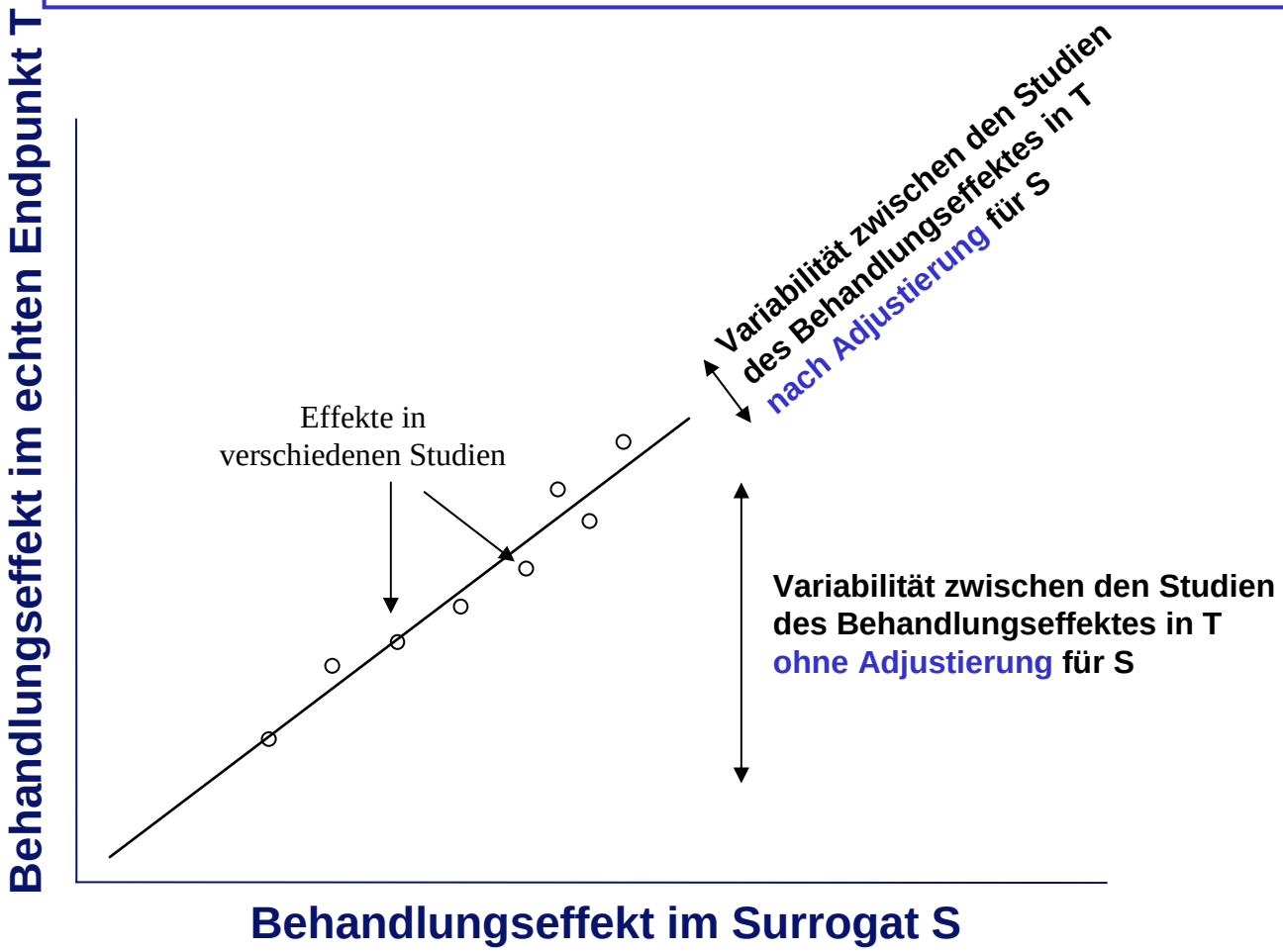
sei unabhängig
von der Behandlung
→
höhere Werte für S
(unter Behandlung B)
bedeuten
einen höheren Anteil mit T=1
(unter Behandlung B)

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Validierung von Surrogatendpunkten

- Validierung eines Surrogatendpunktes erfordert (im Prinzip)
  - historische Studien/Daten zur Beziehung von Surrogatendpunkt, echtem Endpunkt und Behandlung
  - Validierung ist behandlungsabhängig
    - möglichst selbe(r) Wirkstoffklasse / Wirkmechanismus bzw.
    - extrapolation zwischen Behandlungen nötig
- Gute Validierung meist unmöglich
  - Berücksichtigung der bleibenden Unsicherheit

Meta-analytischer Ansatz für die Validierung von Surrogatendpunkten



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

BM als Surrogatendpunkt: Diskussion

- Reine Korrelation zwischen Surrogat und "echtem" Endpunkt nicht ausreichend
- Die Validierung von Surrogatendpunkten
  - beruht auf Behandlungseffekten
  - erfordert umfangreiche historische Datenbasis
  - sollte Variabilität zwischen Studien berücksichtigen
- Gute Validierungsvoraussetzungen oft nicht möglich
  - Grenzen der "Validierung" zu berücksichtigen
- Unsicherheit in der Vorhersage oft hoch
- Nutzung des BM als Surrogat beruht auf Annahmen
  - Bestätigung zum Zeitpunkt der Zulassung

Zusammenfassung

- Biomarker in der *Orphan Drug Designation*
  - Definition einer Indikation / Zielpopulation
  - Prädiktiver Biomarker
  - Vorhersage eines *significant benefit*
  - Wert des BM beruht i.d.R. auf Annahmen
  - Unterstützende wissenschaftliche Evidenz erforderlich
- Geringe Datenlage zum Zeitpunkt der *designation*
  - Unsicherheit in der Vorhersage eines Effektes
  - Bestätigung zum Zeitpunkt der Zulassung nötig

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit