

Rolle des HMEC bei der Zulassung neuer Arzneimittel in der Schweiz

Stephan Krähenbühl

Klinische Pharmakologie & Toxikologie

Universitätsspital Basel

kraehenbuehl@uhbs.ch

In der Schweiz registrierte Medikamente

	2000	2013	2014	2015
Humanarzneimittel ¹	7 224	7 726	7 662	7 593
Tierarzneimittel	890	698	714	719
Total zugelassene Arzneimittel	8 114	8 424	8 376	8 312

© Interpharma

Quelle: Jahresberichte, diverse Jahrgänge, Swissmedic.

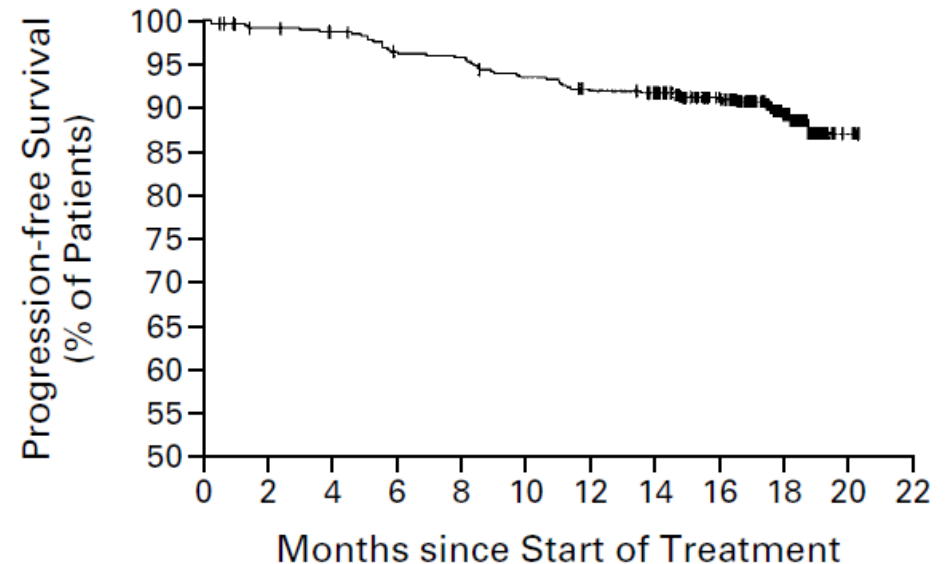
¹ Humanarzneimittel, Allergene, Biotechnologika, Homöopathika, Impfstoffe, Phytotherapeutika, Radiopharmazeutika sowie weitere Präparatekategorien.

- Beinhaltet alle Arzneimittel: alle galenische Formen von Humanarzneimitteln, Phytotherapeutika, Homöopathika, Impfstoffen und Radiopharmazeutika

Warum neue Arzneistoffe ?

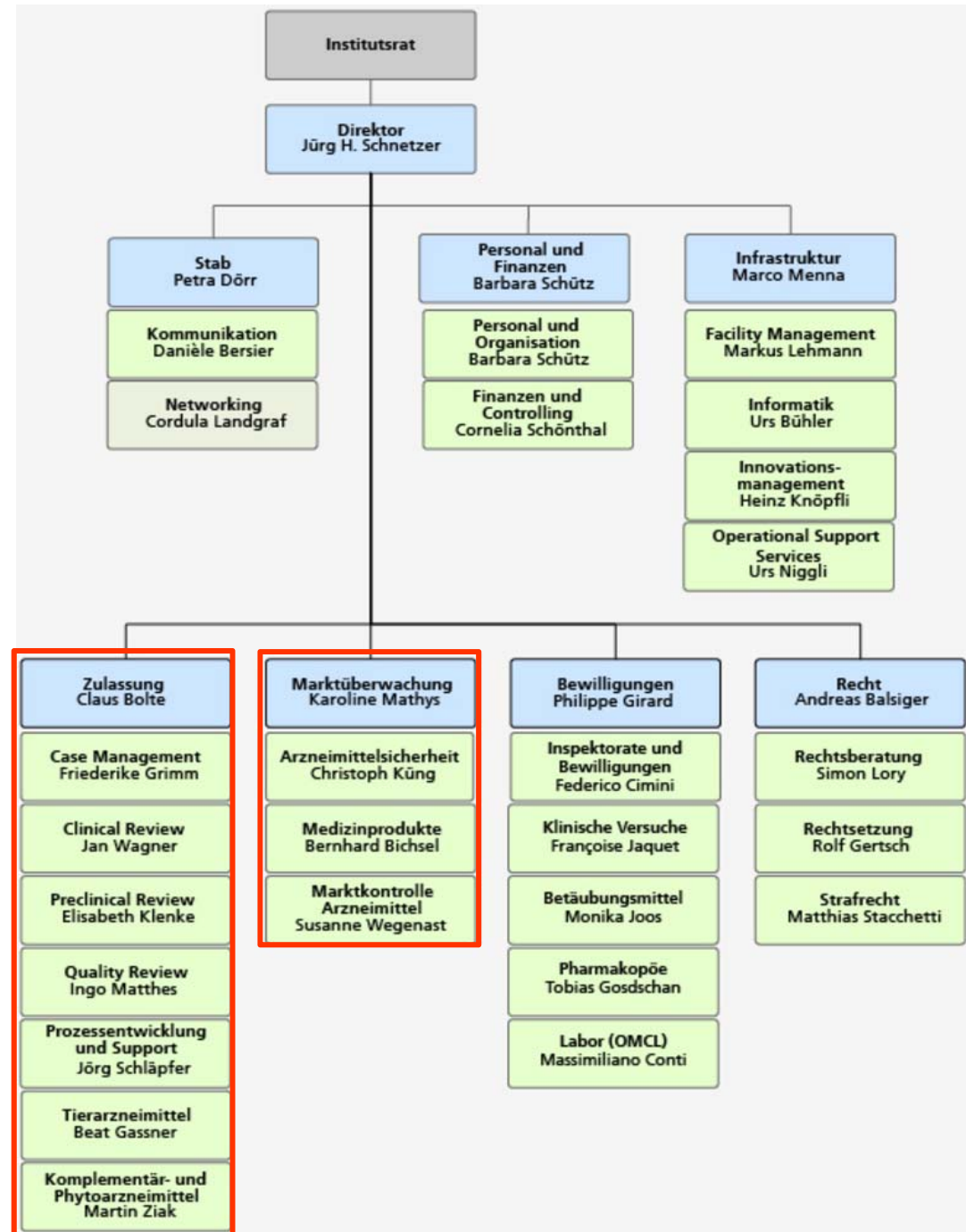
- Medizinische Notwendigkeit
 - Viele der heutigen Therapien sind nur wenig wirksam und/oder haben Probleme bei der Sicherheit
 - Für viele «Orphan Diseases» gibt es noch keine medikamentöse Therapien
- Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung können sinnvoll umgesetzt werden
- Mit Medikamenten kann man Geld verdienen
 - Die Ausgaben für die Gesundheit sind in der westlichen Welt signifikant

- Phase 2 Studie bei 532 Patienten mit Therapie-refraktärer CML
- Therapie mit 400 mg Imatinib/Tag



N Engl J Med 2002;346:645-52

Organisation Swissmedic



Einzureichendes Dossier

Allgemeine Unterlagen

- Adresse der Firma
- Verantwortliche Personen

Technische Unterlagen

- Dokumentation der Herstellung des Arzneistoffs und Arzneimittels

Präklinisches Dossier

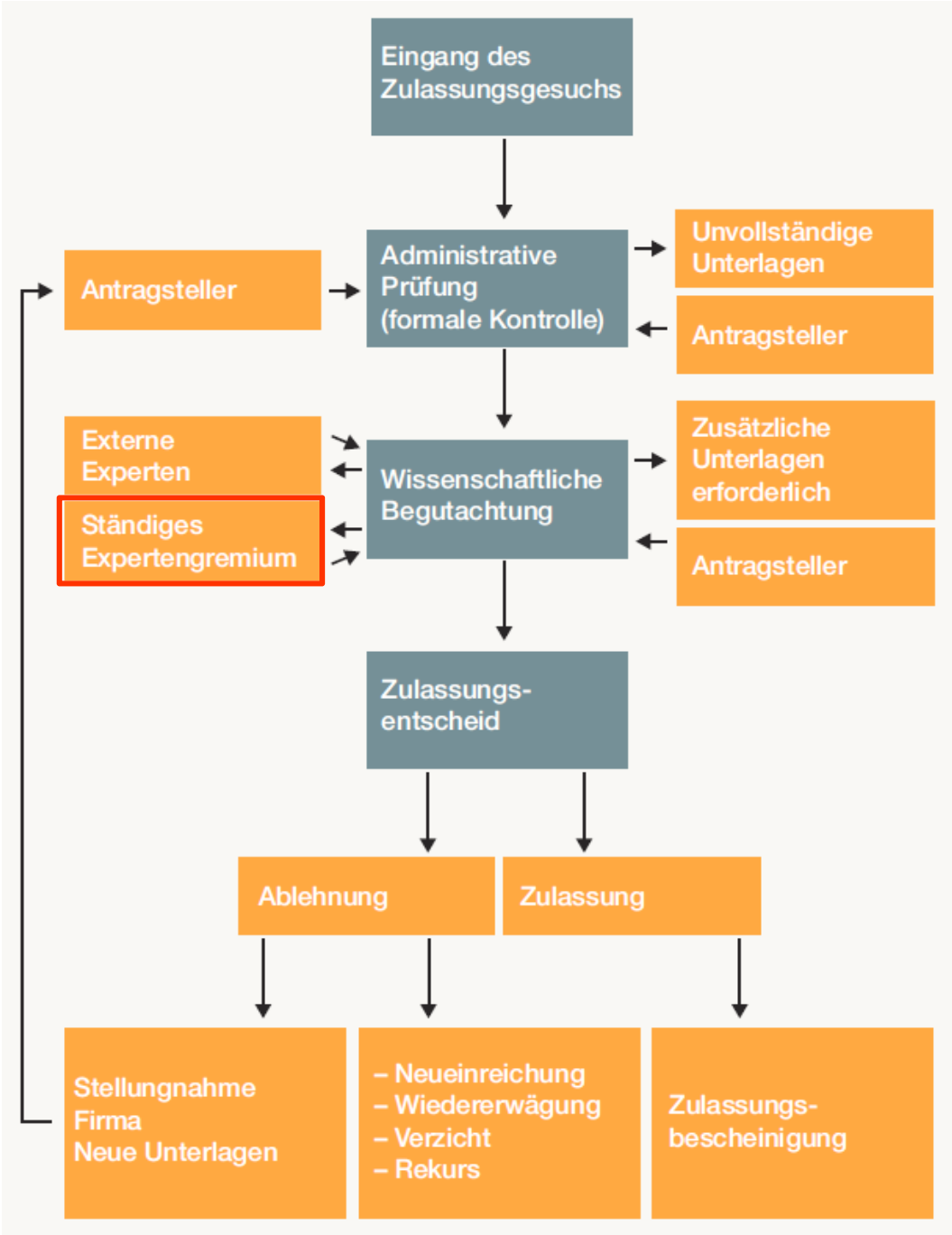
- Wirkungsmechanismus *in vitro* oder im Tier
- Kinetik und Interaktionen im Tier
- Toxikologie im Tier

Klinisches Dossier

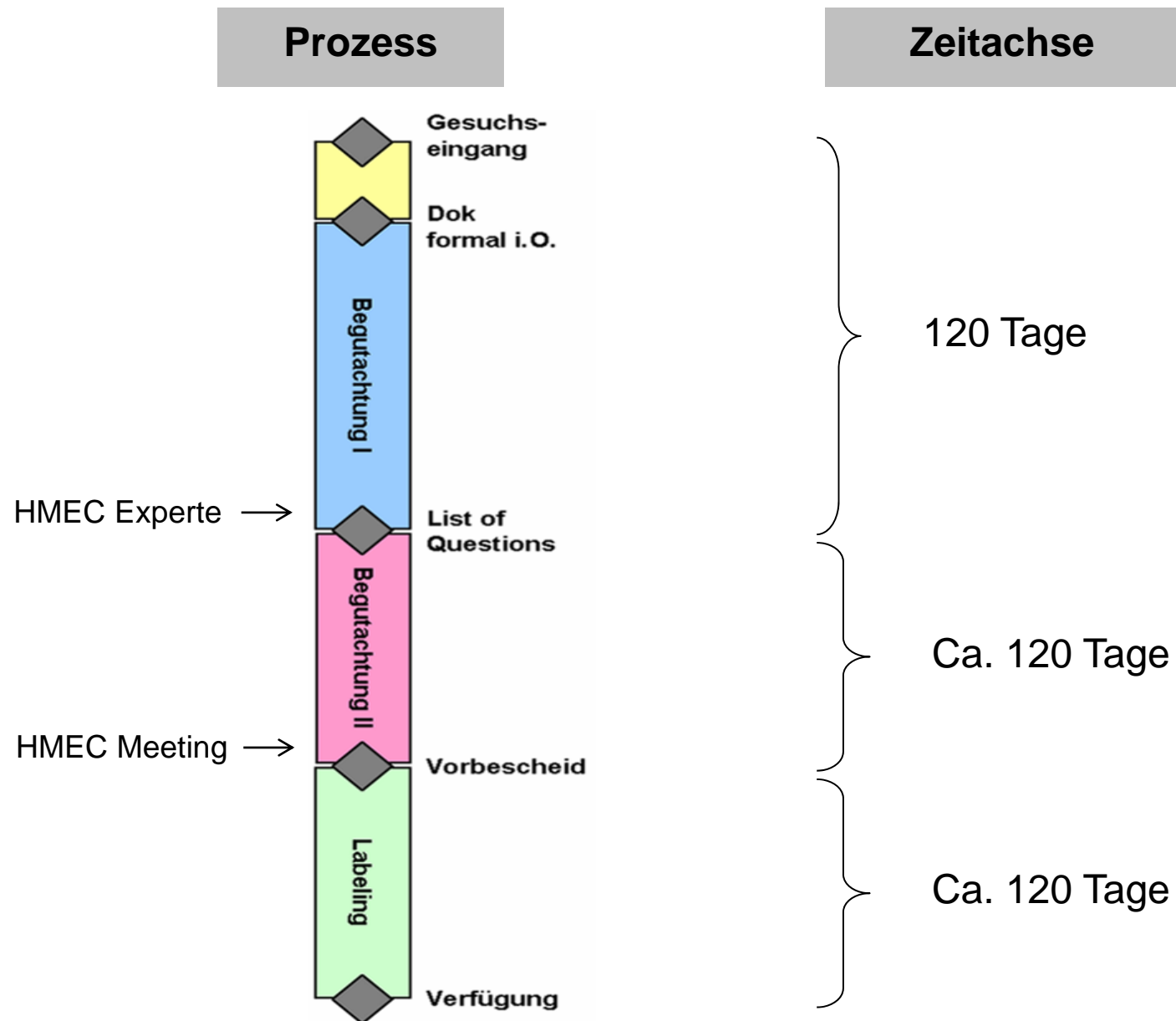
- «Guidelines» ICH, EMA, FDA
- Vollständige Pharmakokinetik im Menschen
- Proof of concept und Dosisfindung
- Wirksamkeit und Sicherheit in Phase 3 Studien



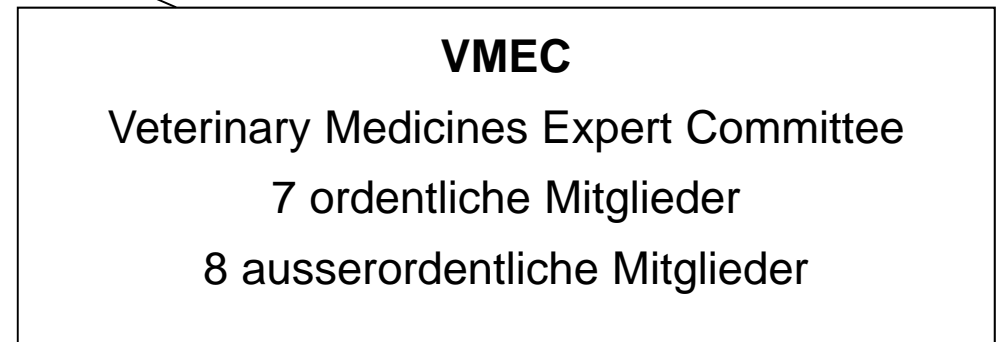
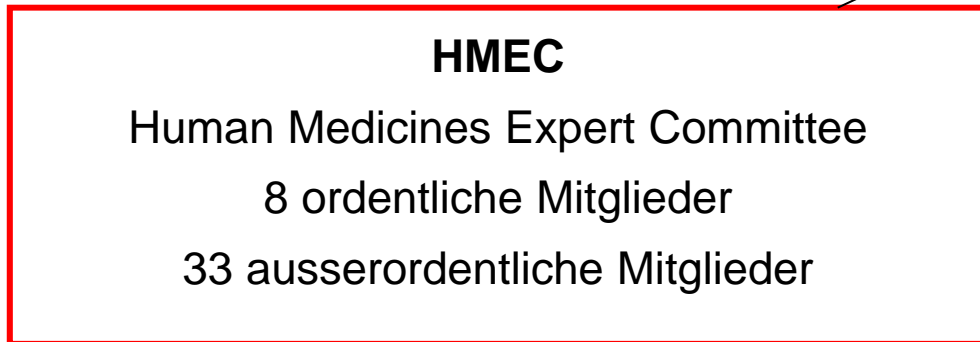
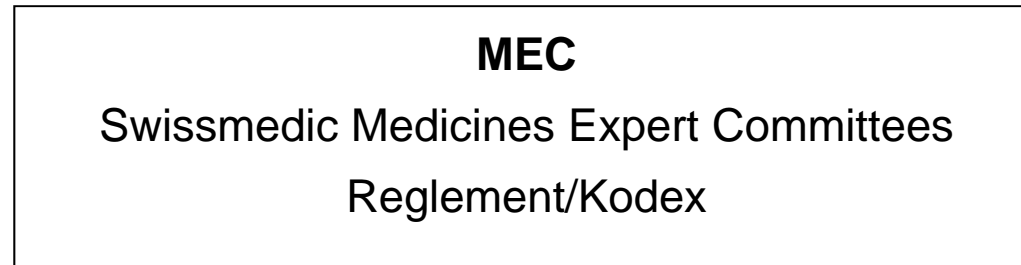
Begutachtung durch Swissmedic - Prozess



Begutachtung durch Swissmedic – Zeitlimiten und HMEC



Medicines Expert Committees der Swissmedic



HMEC – ordentliche Mitglieder

- 2 Präkliniker: Pharmakologe, Toxikologe
- 2 Klinische Pharmakologen mit Spezialgebieten
- 1 Onkologin
- 1 Infektiologe/Innerer Mediziner
- 1 Neurologe
- 1 Hepatologe/Innerer Mediziner

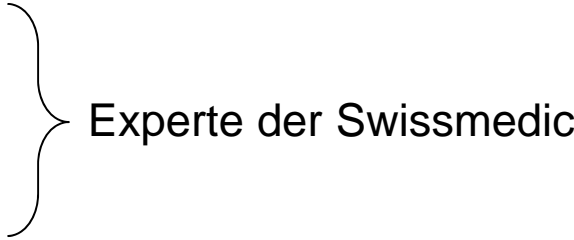
} 6 Klinische Experten

- Erfahrung mit klinischen Studien, klinisch aktiv
- Interessensbindungen offengelegt (Kodex) → Überprüfung vor jeder Sitzung
- Wahl in Zukunft mittels offener Ausschreibung

Sitzungsablauf

Allgemeiner Teil

Traktanden

- Einführung
 - Zulassungsstatus
 - Beantragte Indikation und Dosierung
 - Fragen an das HMEC Gremium (CR)
 - Referat HMEC Prälinik (HMEC Referent: ordentlich oder ausserordentlich)
 - Referat HMEC Klinik (HMEC Referent: ordentlich oder ausserordentlich)
 - Diskussion (HMEC Gremium unter Einbezug der Swissmedic Experten)
 - Empfehlung des HMEC Gremiums (Diktat durch HMEC Präsident)
- 
- Experte der Swissmedic

Entscheidungsfindung

Zu beantwortende Fragen

- Überwiegt der Nutzen das Risiko dieser Therapie?
- Dazu müssen Nutzen und Risiken gut bekannt sein! Braucht in der Regel mindestens 1 genügend grosse Phase 3 Studie

Nicht behandelte Frage

- Ist das Produkt pharmakoökonomisch sinnvoll → BAG

Entscheidungsfindung und Antwort an Firma

- MEC macht Vorschlag an Swissmedic
- Swissmedic entscheidet und gibt Antwort an Firma

HMEC Entscheide 2016 und 2017

Kennzahlen 2016 (ganzes Jahr)

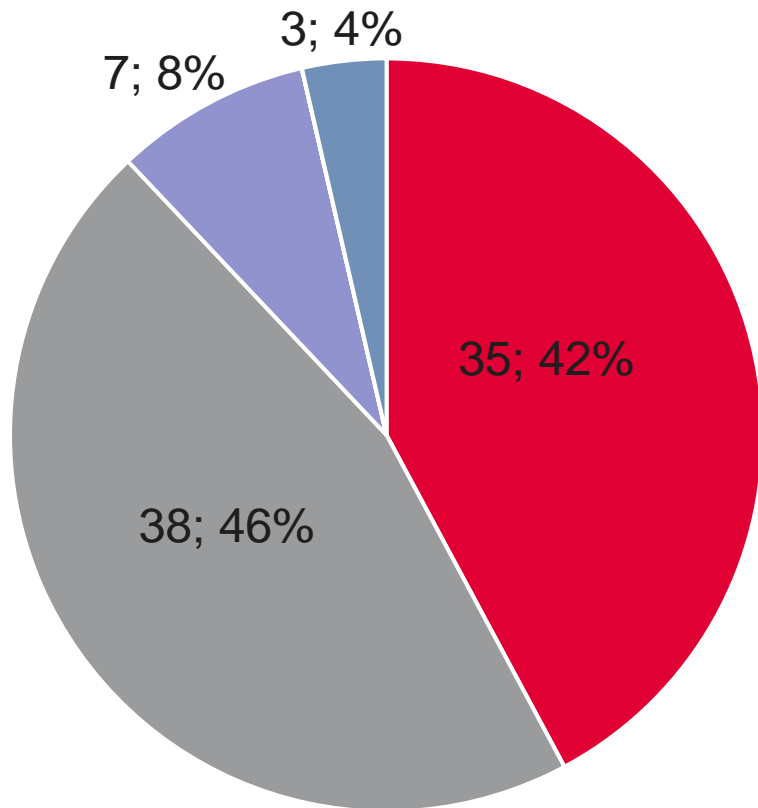
- **12** HMEC Sitzungen, **83** HMEC Empfehlungen
- **36** Begutachtungen durch HMEC-Experten als Hauptreviewer
- **31** Einzelexpertisen durch HMEC-Experten

Kennzahlen 2017 (1./2. Trimester)

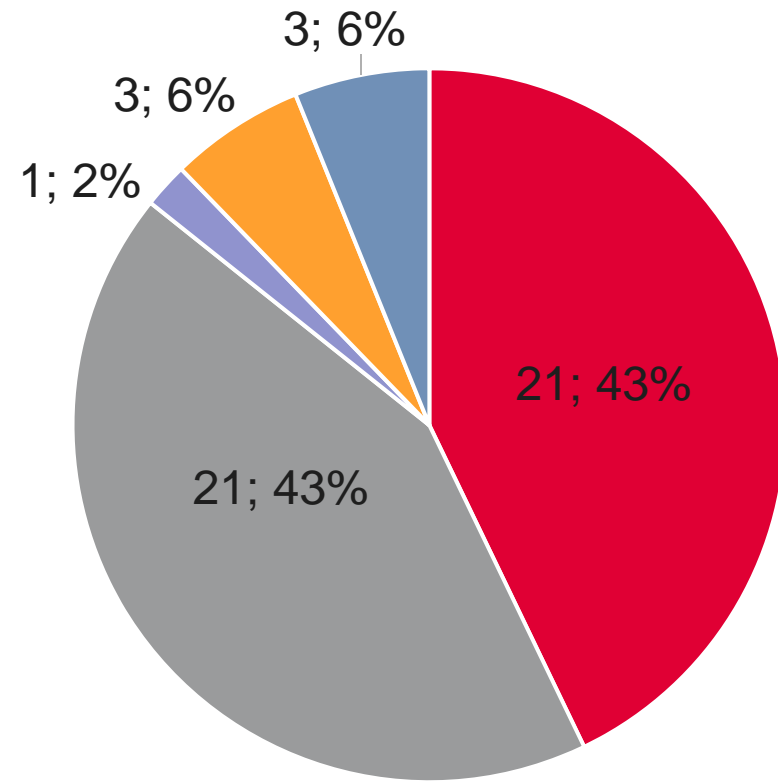
- **8** HMEC Sitzungen, **49** HMEC Empfehlungen
- **10** Begutachtungen durch HMEC-Experten als Hauptreviewer
- **13** Einzelexpertisen durch HMEC-Experten

HMEC-Empfehlungen nach Gesuchstyp

2016, ganzes Jahr
Stand 30.12.2016, n=83



2017, 1./2. Trimester
Stand 11.08.2017, n=49

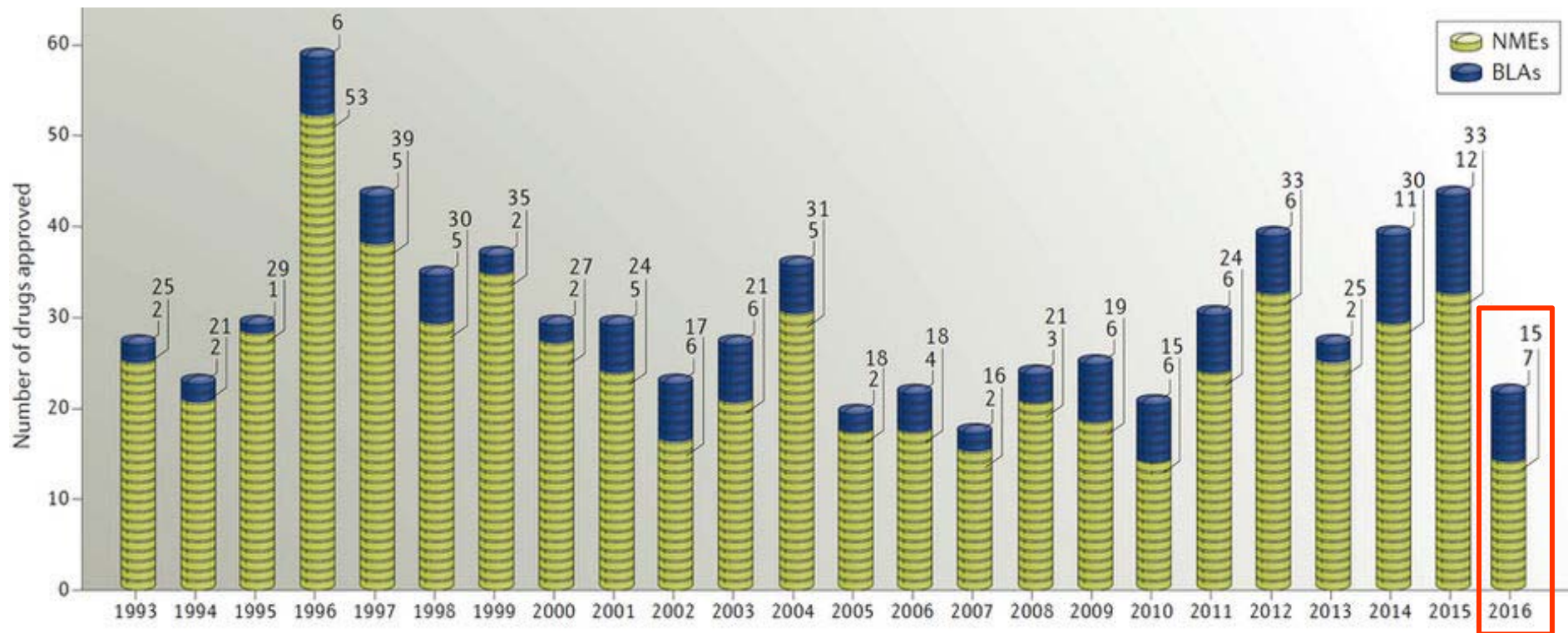


- NA NAS
- NA BWS
- andere*

- IE und NDE
- NA Biosimilar

*andere: NA AM Art. 12, Umteilung Abgabekategorie

Gutheissung neuer Arzneistoffe durch FDA 1993 - 2016

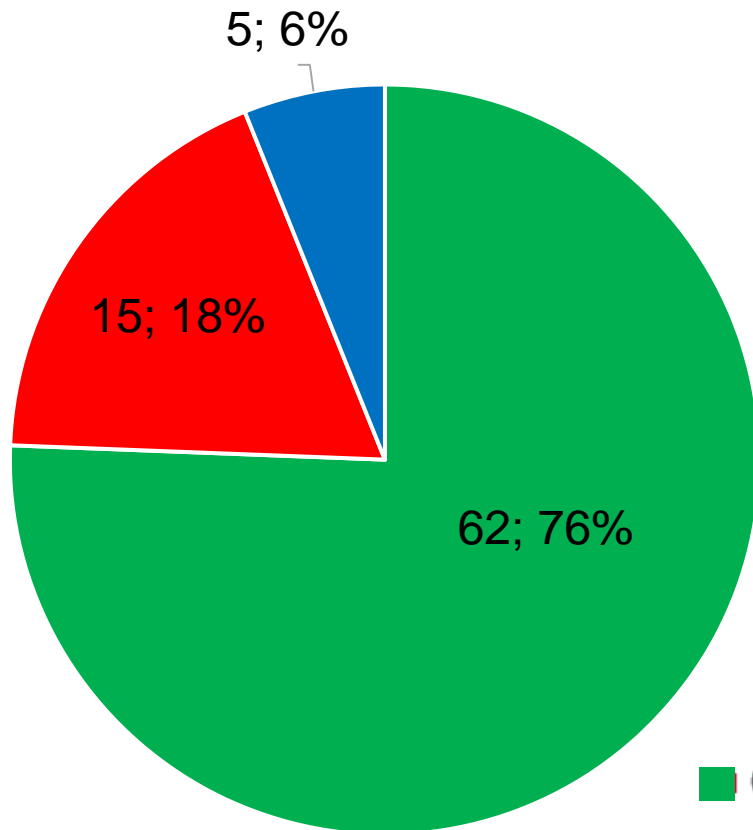


Nat Rev Drug Disc 2017;16:73-76

Art der HMEC-Empfehlungen

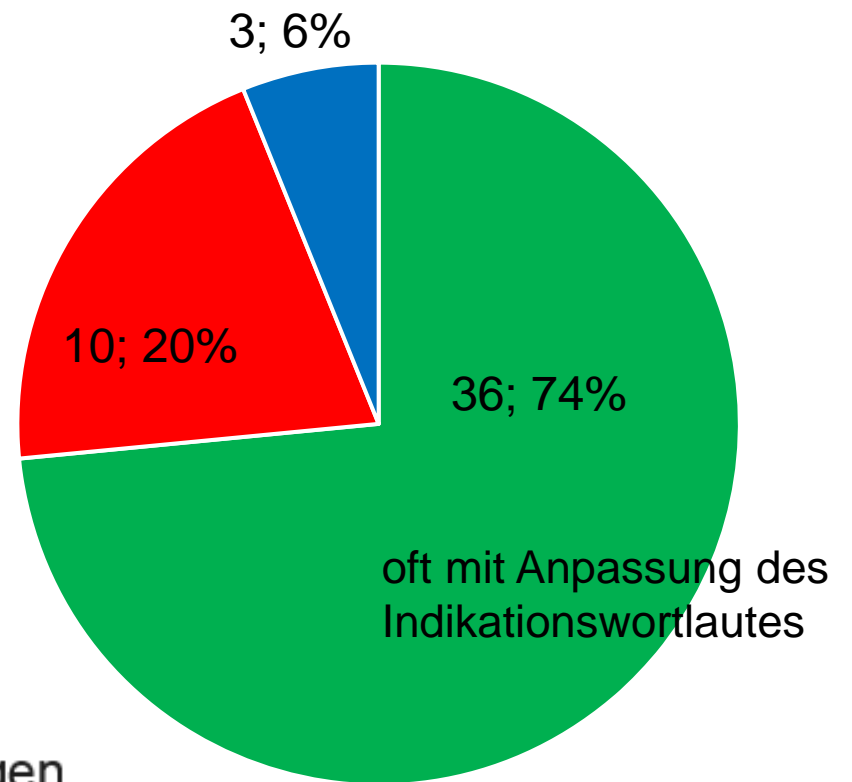
2016, ganzes Jahr

Stand 30.12.16, n=82



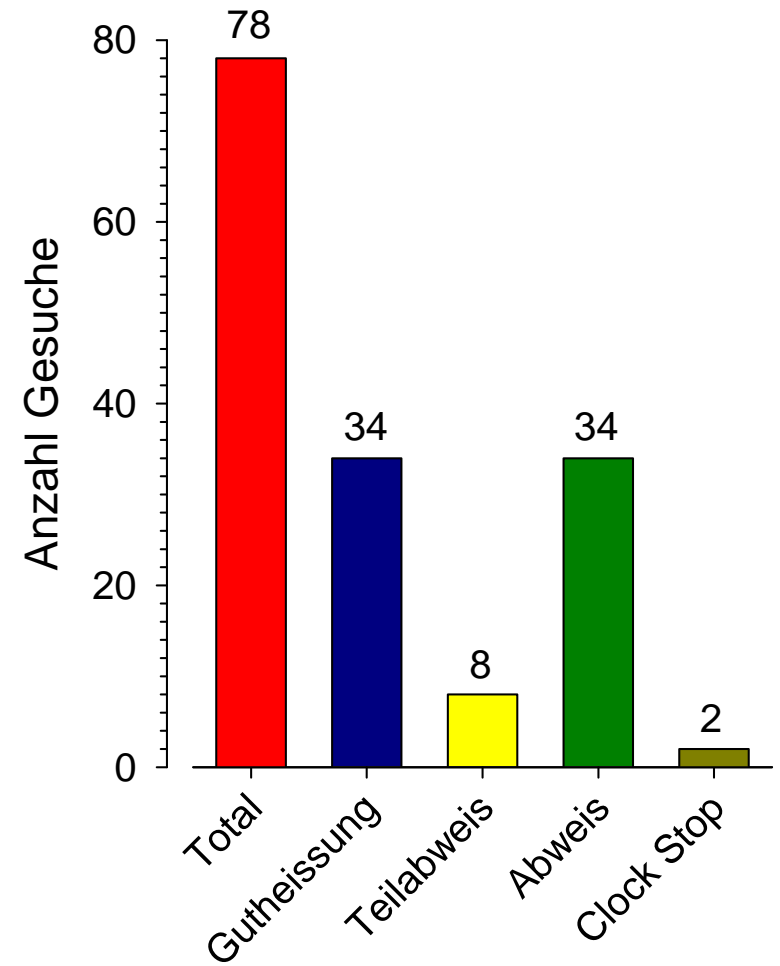
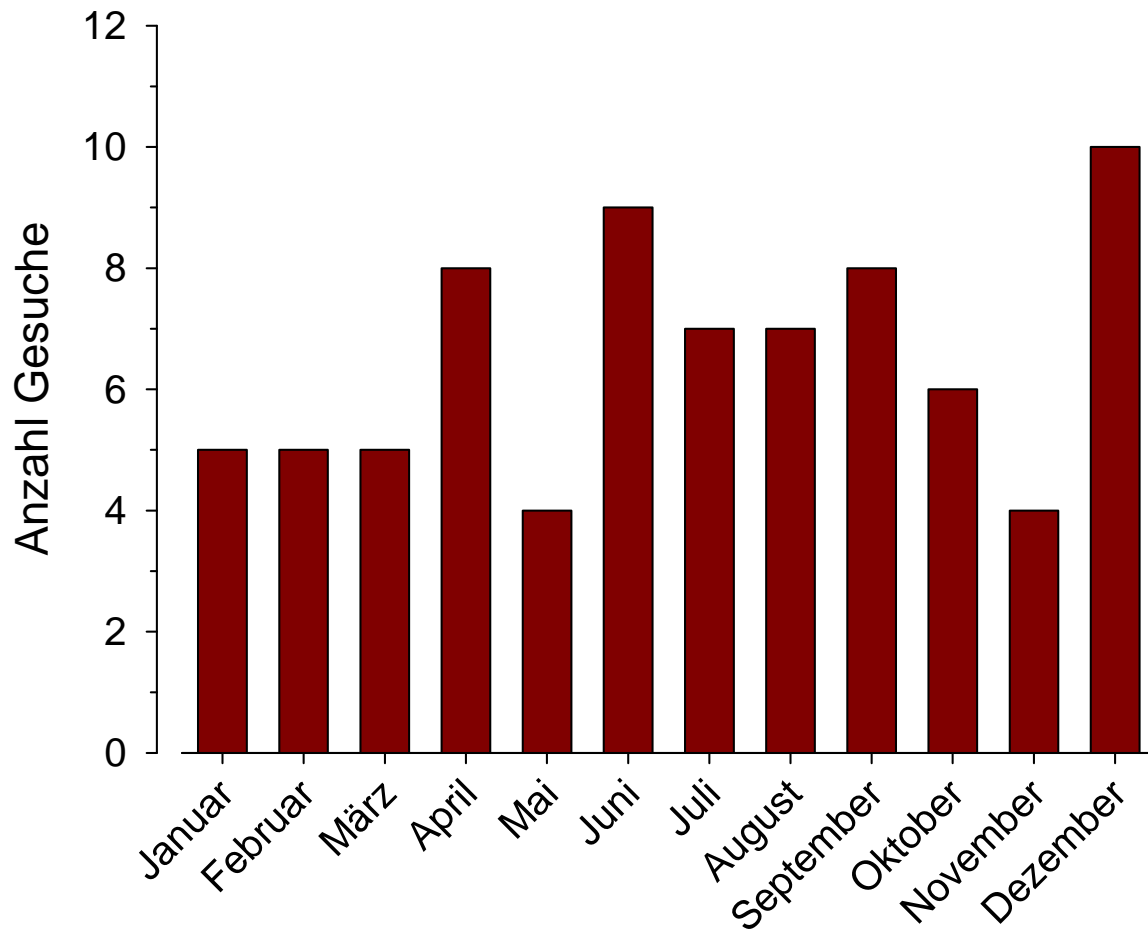
2017, 1./2. Trimester

Stand 11.08.2017, n=49



- Gutheissungen
- Abweise
- Teilgutheissungen/Teilabweise

Begutachtung durch die Swissmedic 2009



Beurteilung neuer Arzneistoffe durch die EMA

Eingeschlossene Gesuche

- „Komplette“ Gesuche zwischen 9/97-5/01
- Falls ein Abweis erfolgte: gute Begründung
- 111 von insgesamt 201 Gesuchen wurden eingeschlossen

Art der Gesuche und Anzahl Abweise

- 73 „New chemical entities“, 38 „Biopharmaceuticals“
- 32 von 111 Gesuchen wurden abgelehnt (29%)

Abweisgründe der EMA

Part of the drug application	Major objection	<i>n</i>	%
Quality	Active substance (quality control)	16	14.4
	Pharmaceutical development of the finished product	14	12.6
	Stability of the finished product	12	10.8
	Finished product (e.g. control methodology)	10	9.0
	Biological development	9	8.1
	Characterisation of active substance (biopharmaceuticals)	9	8.1
	Stability of the active substance	7	6.3
Pre-clinical	Toxic effects	20	18.0
	Carcinogenicity	18	16.2
	Toxicity study design	14	12.6
	Pharmacodynamics	14	12.6
	Pharmacokinetics	13	11.7
	Specific tests missing	11	9.9
	Reproductive performance and developmental toxicity	11	9.9
	Genotoxicity	9	8.1

- Total wurden 32 von 111 eingeschlossenen Gesuchen abgelehnt
- Pro Gesuch kann es mehrere Abweisgründe geben

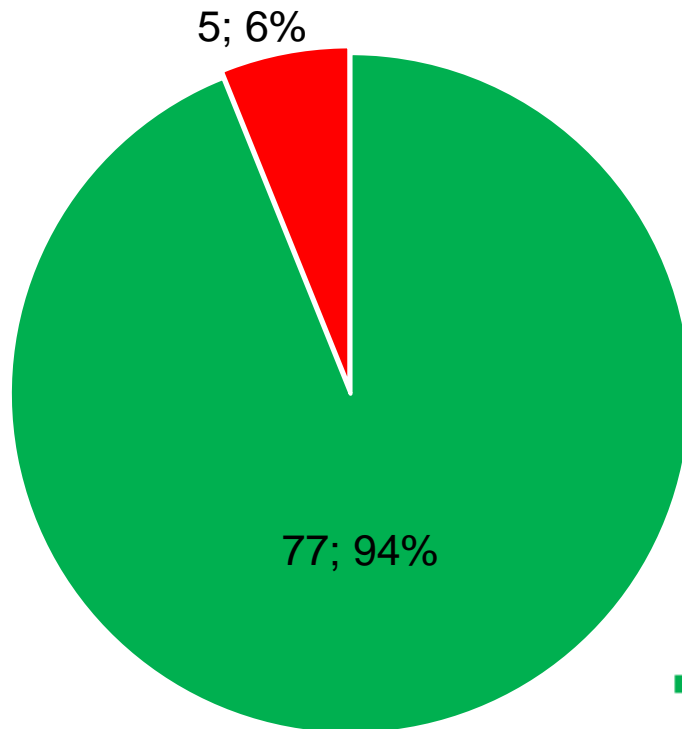
Abweisgründe der EMA

Part of the drug application	Major objection	<i>n</i>	%
Clinical efficacy	Lack of adequate randomised controlled trials	47	42.3
	Dose regimen selection	45	40.5
	Marginal/no clinically relevant efficacy	43	38.7
	Analysis/robustness of methodology	42	37.8
	Selected population	37	33.3
	Choice of endpoint	32	28.8
	Other concerns over size of the effect	23	20.7
	Insufficient long-term follow-up data	20	18.0
	Inadequate duration of treatment	19	17.1
	Lack of specific interaction studies	18	16.2
	Choice of comparator	17	15.3
	Pharmacodynamics, Pharmacokinetics	14	12.6
	Too few patients enrolled	12	10.8
	Inconsistent data on clinical efficacy	10	9.0
Trial conduct and data validity	8	7.2	
Clinical safety	Size/quality/long-term data	54	48.6
	Serious adverse events	54	48.6
	Lack of specific interaction studies	20	18.0
	Dose justification	15	13.5
	Fatal events (increased mortality)	6	5.4

Übereinstimmung der HMEC-Empfehlungen mit den Entscheiden der Swissmedic

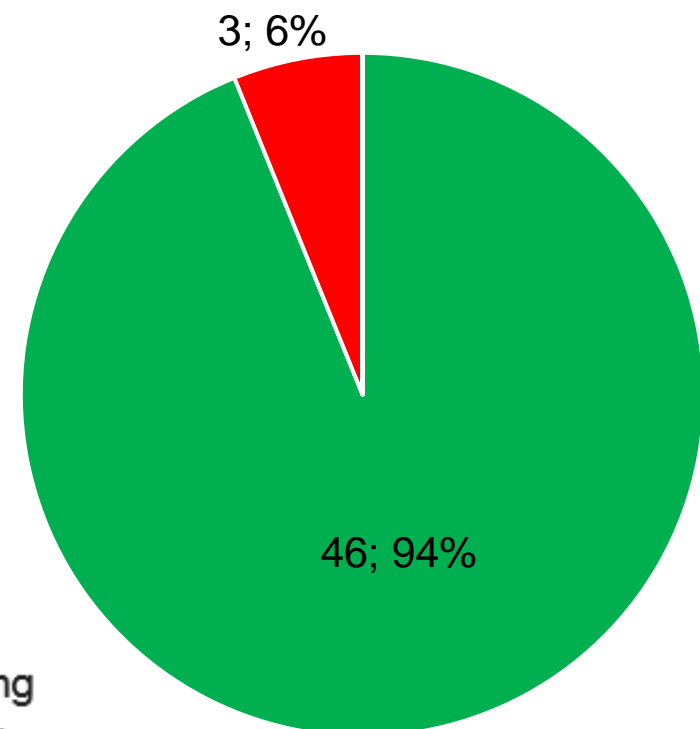
2016, ganzes Jahr

Stand 30.12.16, n=82



2017, 1./2. Trimester

Stand 11.08.2017, n=49

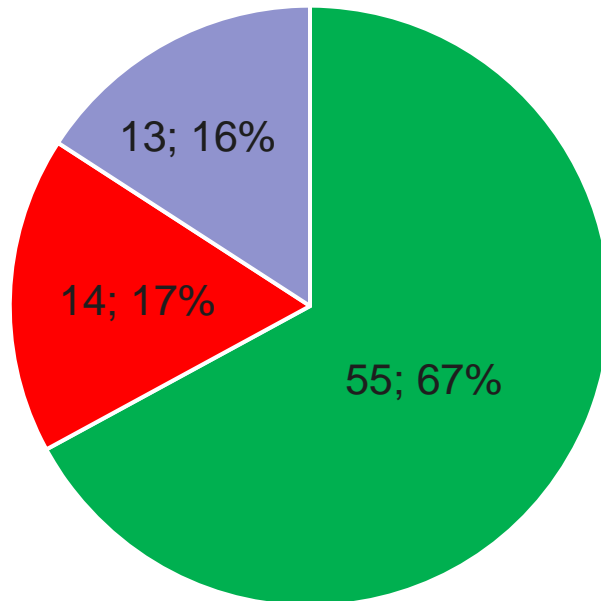


- Übereinstimmung
- keine Übereinstimmung
- noch unklar

Übereinstimmung des Swissmedic-Entscheides mit EMA

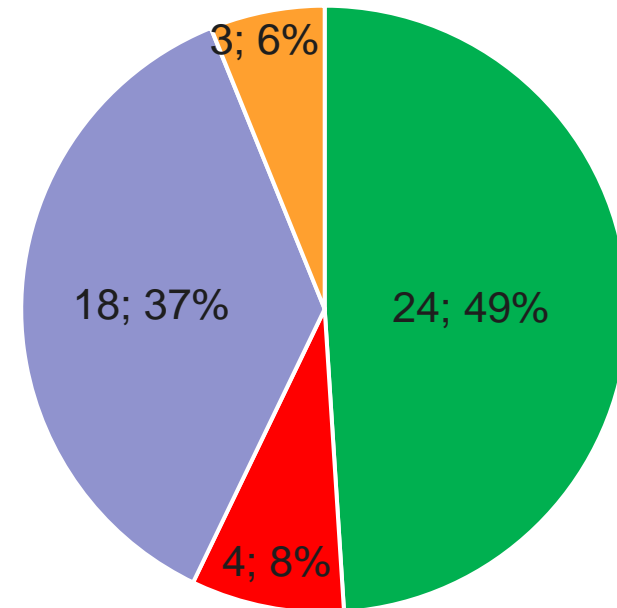
2016, ganzes Jahr

Stand 30.12.16, n=82



2017, 1./2. Trimester

Stand 11.08.2017, n=49

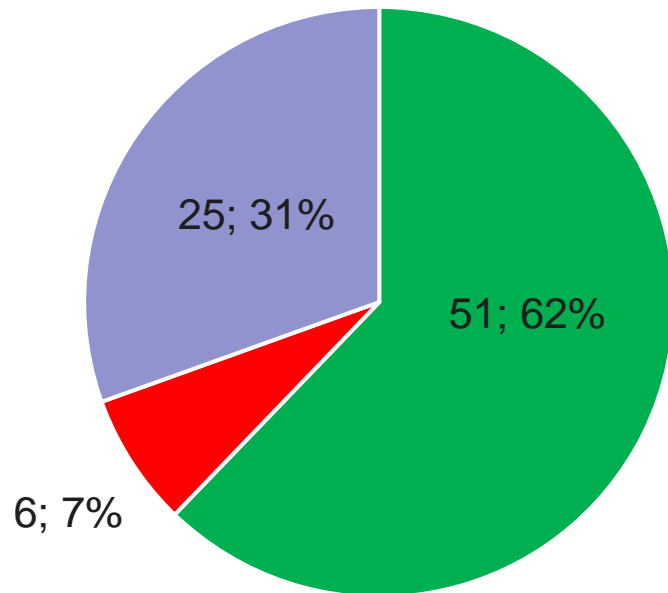


- Übereinstimmung
- Keine Übereinstimmung
- Keine Information zum EMA Entscheid (zum Zeitpunkt des HMEC Meetings)
- Gesuch bei der EMA nicht eingereicht

Übereinstimmung des Swissmedic-Entscheides mit FDA

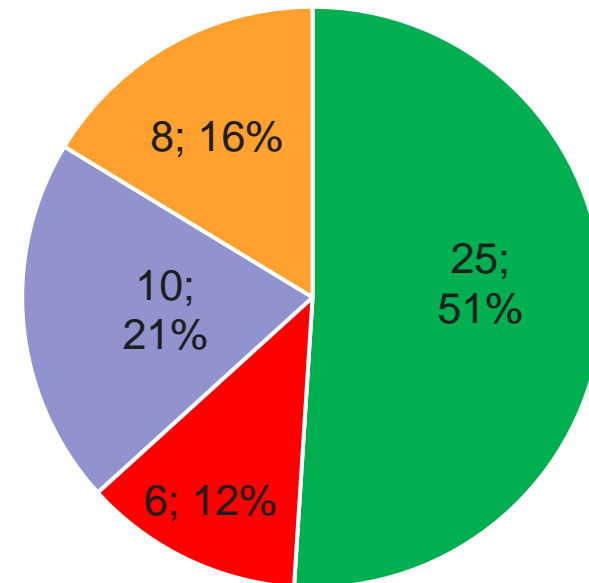
2016, ganzes Jahr

Stand 30.12.16, n=82



2017, 1./2. Trimester

Stand 11.08.2017, n=49



- Übereinstimmung
- Keine Übereinstimmung
- Keine Information zum FDA Entscheid (zum Zeitpunkt des HMEC Meetings)
- Gesuch bei der FDA nicht eingereicht

Schlussfolgerungen

- Das HMEC ist beratend, der Entscheid bezüglich Zulassung liegt bei der Swissmedic
- Die Empfehlungen des HMEC werden grösstenteils von der Swissmedic übernommen
- Entscheide werden auf der Basis der vorgelegten Daten gefällt: der Nutzen muss gegen die Risiken abgewogen werden
- Die Entscheide der Swissmedic müssen nicht unbedingt mit denjenigen der FDA oder der EMA übereinstimmen