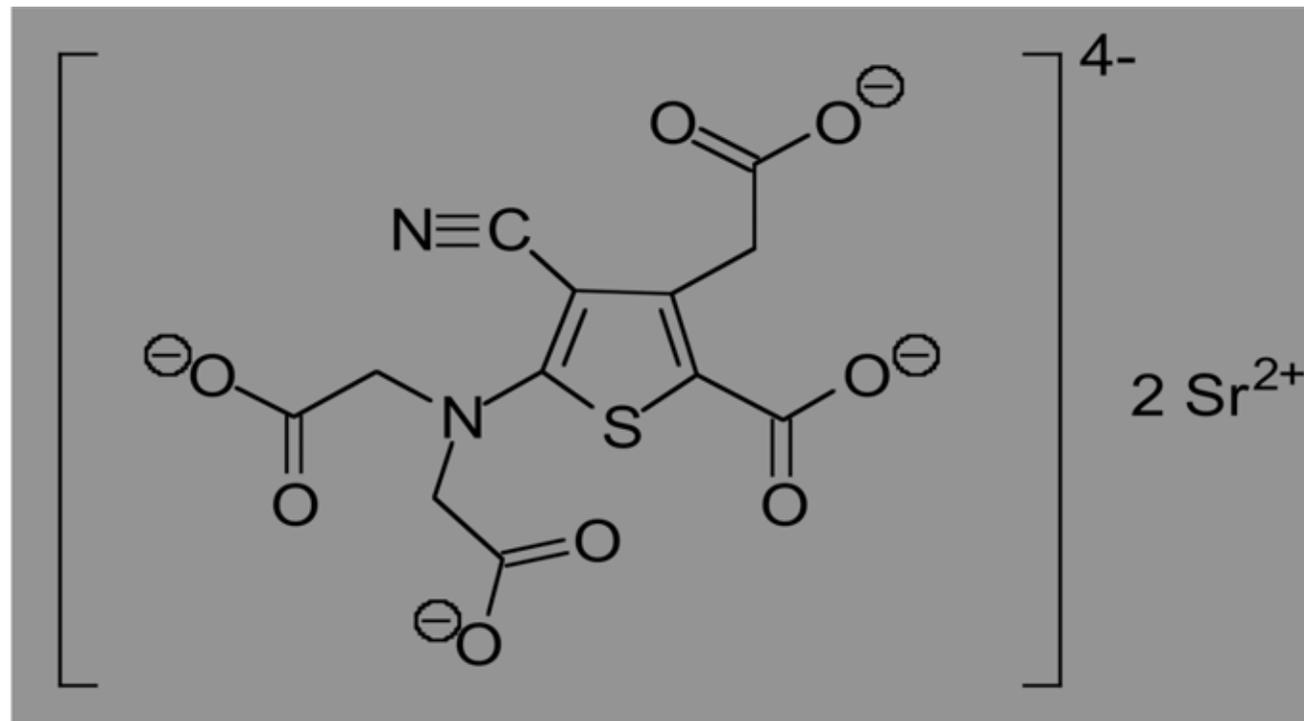


Klinische Studien zur Arzneimittelbewertung – das Beispiel Strontiumranelat

Dr. Judith Günther, Freiburg





Inhalt: Arzneimittelbewertung

1. Reflektion zum Thema Studien

- Fehlermöglichkeiten in Studien
- Studienarten: Einsatz und Aussagekraft
- Wirksamkeit oder Nutzen?

2. Arzneimittelbewertung am Beispiel Strontium

- Osteoporose und ihre Behandlung
- Studienlage
- Wirksamkeit oder Nutzen?

Warum überhaupt Studien?

Beziffern

Vergleichen

Entwicklung darstellen

Beschreiben

Assoziationen finden

Zusammenhang finden

Hypothese überprüfen

Reproduzieren

Erwartungen an therapeutische Interventionen

Erfolg auch für
individuellen
wahrscheinlich

Verträglichkeit

Werkzeug: Untersuchungen mit reproduzierbaren sowie übertragbaren Ergebnissen und minimierten Fehlerquellen!

Erfolgsmeldung
reproduzierbar

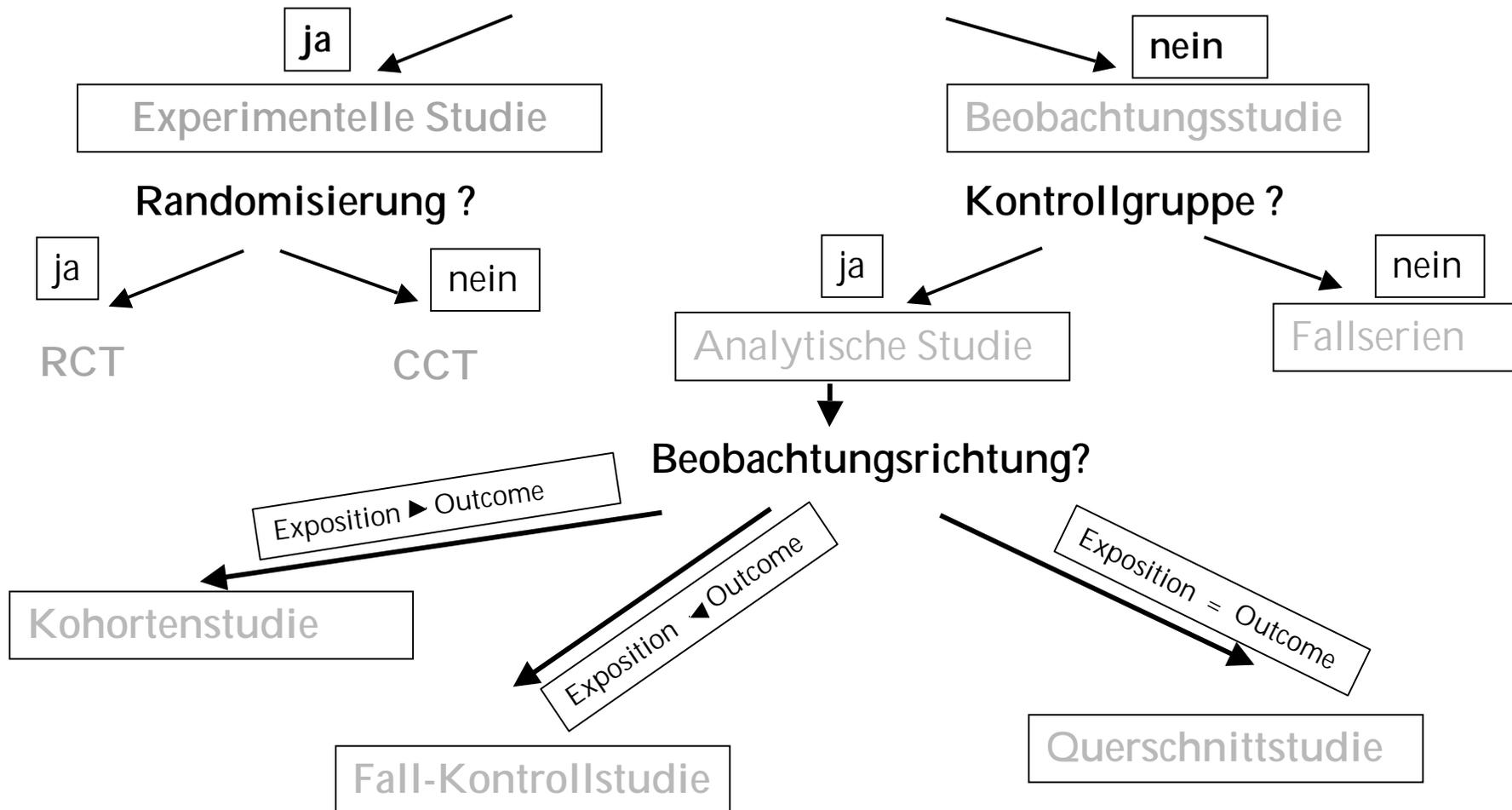
Assessment
zustandes

Klare nachprüfbare
Aussagen

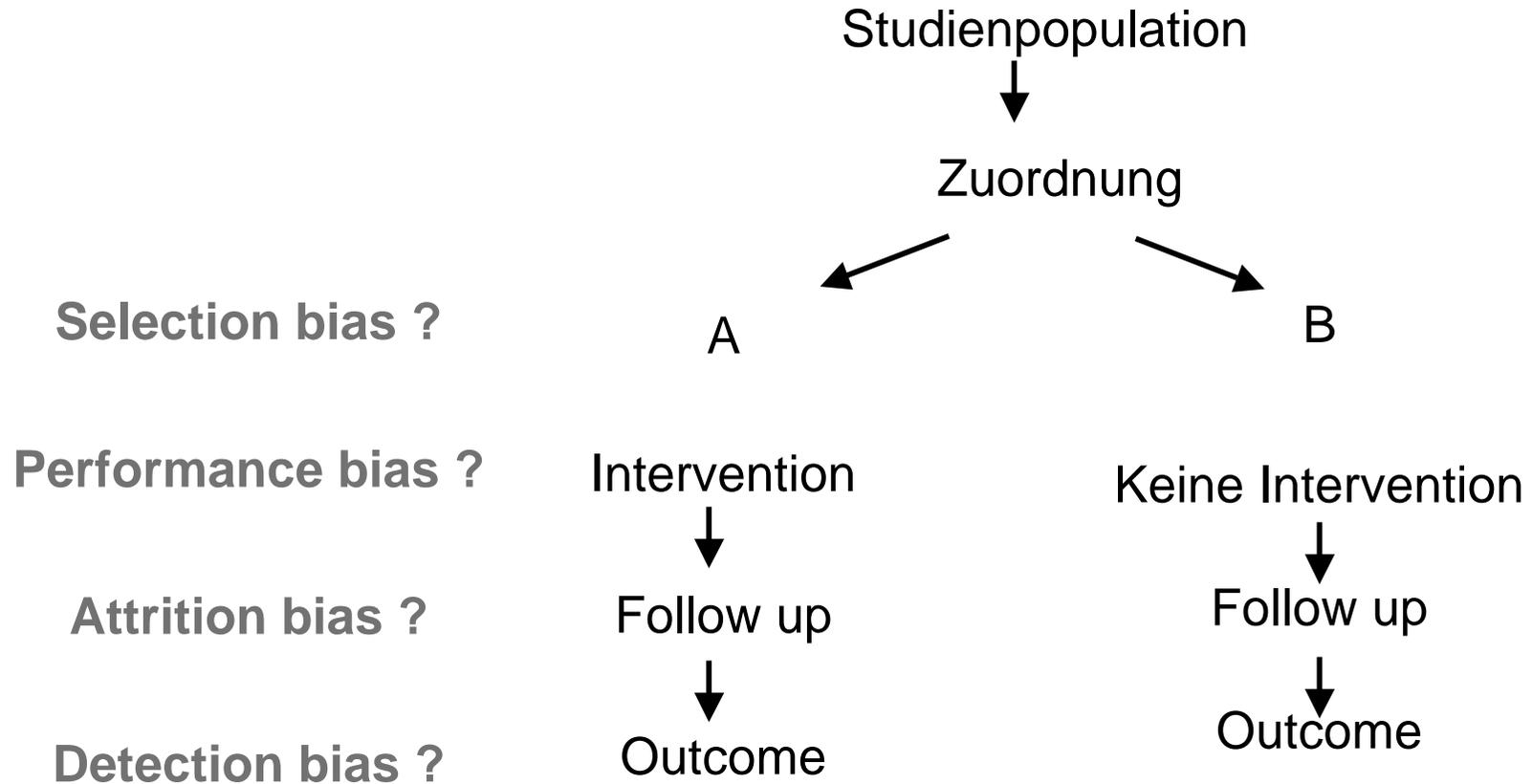
Studientypen

[mod. nach Grimes et al. 2002]

Wurde die Behandlung von einem Untersucher festgelegt



Biasquellen



Selection bias: empirischer Nachweis

Beispiel: Überprüfung der Ergebnisse aus Einzelstudien anhand der Qualität der Randomisierung. Schulz KF et al. JAMA 1995; 273: 408-412.

250 kontrollierte Studien aus insgesamt 33 Metaanalysen

Concealment of allocation

Therapieeffekt RR

adäquat

1,00

inadäquat

0,67 [0,60-0,75]*

unklar

0,59 [0,48-0,73]*

*signifikant

Detection bias

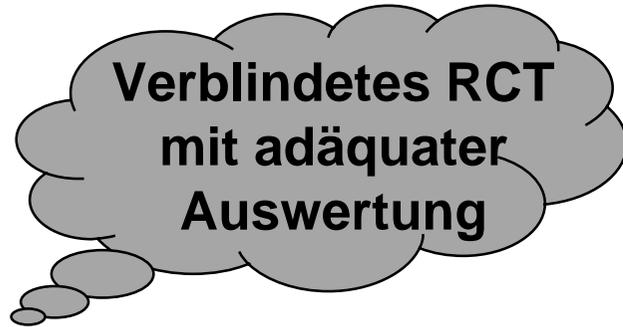
	Beobachtungszeit- raum	Nicht verblindeter Untersucher	Verblindeter Untersucher
	6 Monate	<0,05	NS
Beispiel: RCT an Patienten mit multipler Sklerose. Cyclophosphamid i.v. plus Prednison oder Cyclophosphamid oral plus Prednison plus Plasmapherese versus Placebo. Noseworthy JH et al. Neurology 1994; 44: 16- 20.	12 Monate	<0,005	NS
	18 Monate	NS	NS
	24 Monate	<0,05	NS

Attrition bias

Auswertungsmethode	Patientenzahl (Protector)	Relatives Risiko	CI95%
Intention-to-treat	276	1,05	(0,55 –2,03)
Per-Protocol	78	0,77	(0,23-2,38)

Beispiel: von Schoor N. Prevention of hip fractures by external hip protectors.
JAMA 2003; 289: 1957-1962

Biasquellen



Selection bias ?
Concealment of allocation

Performance bias ?
Verblindung

Attrition bias ?
Intention to treat

Detection bias ?
Verblindung

Studienpopulation
↓

Zuordnung

A

B

Intervention



Follow up



Outcome

Keine Intervention



Follow up



Outcome

Evidenzgrad

Grad	Studienart	
Stufe I	Valide randomisierte klinische Studie	- ↑ Bias ↓ +
Stufe II	Valide Kohortenstudie (quasi-experimentell)	
Stufe III	Valide Fall-Kontroll-Studie (nicht experimentell)	
Stufe IV	Fallserien, Anwendungsbeobachtungen (Stern 05/07, p 108ff)	
Stufe V	Einzelfallberichte, Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen	

Fragestellungen und passende Studiendesigns

Prävalenz	—————>	Querschnittstudie
Inzidenz	—————>	Kohortenstudie
Etiologie, Risikofaktoren	—————>	Fall-Kontroll-Studie, Kohorte
Prognose	—————>	Kohortenstudie
Diagnostik	—————>	RCT
Therapie	—————>	RCT
Prävention	—————>	RCT

RCT als Goldstandard – reicht das?

- Patienten selektiv selbst selektiert
- Repräsentativität: Selektieren berücksichtigten nur

**Was fehlt?
Nachweis der „effectiveness“
(Wirksamkeit unter Praxis-
bedingungen)**

- In der Regel
- Optimale Betreuung
- Aufwendige Durchführung = Hohe Kosten

= Nachweis der Efficacy (Wirksamkeit unter Idealbedingungen)

Arzneimittelentwicklung

**Experimentelle
Pharmakologie und
Toxikologie/Prälinik**

Toxikologie

Prüfsubstanz

Screening

Pharmakodynamik

Pharmakokinetik am Tier

Klinische Prüfung

Galenik

Phase I

Phase II

Phase III

Pharmakokinetik am
Menschen

Zulassungsstudien

Zulassung

**Ziel: Zugang zum
Arzneimittelmarkt**

**Versorgungsforschung
Ziel: Nachweis des
therapeutischen
Nutzens**

Phase IV

Beobachtungsstudien

Zulassung nach AMG – Was bedeutet das?

AMG Stand 26. März 2007 § 25 Abs. (2) Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn

1. die vorgelegten Unterlagen unvollständig sind,
2. das Arzneimittel nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist oder das andere wissenschaftliche Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 nicht dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht,
3. das Arzneimittel nicht die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene **Qualität** aufweist,
4. dem Arzneimittel **die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeit** fehlt oder diese nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller unzureichend begründet ist,
5. das **Nutzen-Risiko-Verhältnis** ungünstig ist,
 - 5a. bei einem Arzneimittel, das mehr als einen Wirkstoff enthält, eine ausreichende Begründung fehlt, dass **jeder Wirkstoff einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet**, wobei die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel in einer risikogestuften Bewertung zu berücksichtigen sind, [.....]

Zeitpunkt der Zulassung

Haben

~~Arzneimittelzentriert~~
~~Orientierung: Marktzugang~~

Effektivität (Wirksamkeit unter Idealbedingungen)

Kurzzeitverträglichkeit

Pharmazeutische Qualität

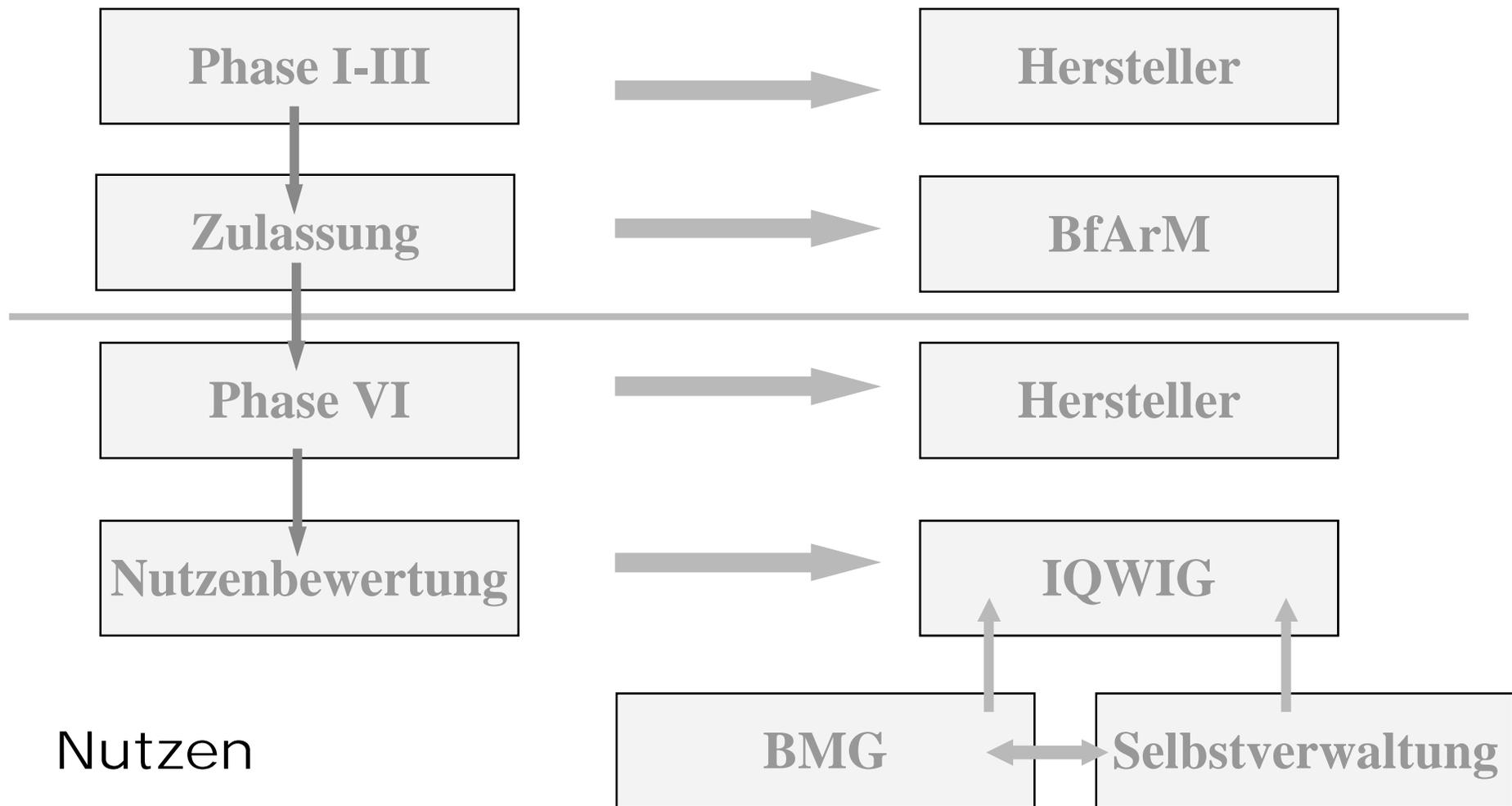
Soll

~~Wirksamkeit an Patienten (Outcome)~~

~~Langzeitverträglichkeit
Seltene schwerwiegende UAWs~~

Stellenwert im klinischen Behandlungspfad

Arzneimittelzulassung



Nutzen

Was braucht man für die Bewertung des Nutzens?

Langzeitstudien mit „harten“ Endpunkten

Head-to-Head-Studien

Systematische Übersichtsarbeiten

Valide Versorgungsforschung

Studienendpunkte

„Harte“ Endpunkte

Subjektive (beeinflussbare) Endpunkte

Surrogatendpunkte

Surrogatendpunkte ohne Nutzen!

Patientenkollektiv	Intervention	Surrogatendpunkt	Irrtum
<p>Frauen mit KHK (Jama 1998; 280: 605)</p> <p>(WHI 2002 an gesunden Frauen bestätigt)</p>	<p>Gestagen- Östrogen- Kombination</p>	<p>Lipidspiegel</p>	<p>Anstieg der Herz- Kreislaufkrankun- gen im ersten Jahr, Lungenembolien Beinvenenthrombo- sen; Brustkrebs</p>
<p>Patienten mit Herzrhythmusstö- rungen (CAST; Jama 1993; 270: 2451)</p>	<p>Antiarrhythmika der Klasse 1 und 3</p>	<p>Rate an Extrasystolen</p>	<p>Verdopplung der Mortalität</p>
<p>Patienten mit erhöhten Blutfettwerten (WHO, JAMA 1980: 379- 385)</p>	<p>Clofibrat</p>	<p>Serum-Cholesterin- Spiegel</p>	<p>Steigerung der Mortalität</p>
<p>Raucher (NEJM 1994; 330: 1029, 1996; 334: 1150)</p>	<p>Betakarotin</p>	<p>Vitamin-A- Blutspiegel</p>	<p>Zunahme der Lungenkrebs- Mortalität</p>

Beurteilung eines (neuen) Wirkstoffes

- Studienarten ?
- Methodische Qualität?
- Anhand welcher Endpunkte wird ein Wirksamkeitsbeleg erbracht?

Hilfswerkzeug zur Beurteilung von RCTs:
CONSORT statement; Begg et al. 1996/Moher et al. 2001

Zum Thema: Osteoporose

Evidenzbasierte Leitlinien und HTA-Berichte

NICE 2007: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=411941>

DVO 2006: <http://www.lutherhaus-essen.de/osteo/leitlinien-dvo/index.php>

AKDÄ 2003:
http://www.akdae.de/35/83_Osteoporose_2003_1Auflage.pdf

Was ist Osteoporose?

Knochendichte als Marker:

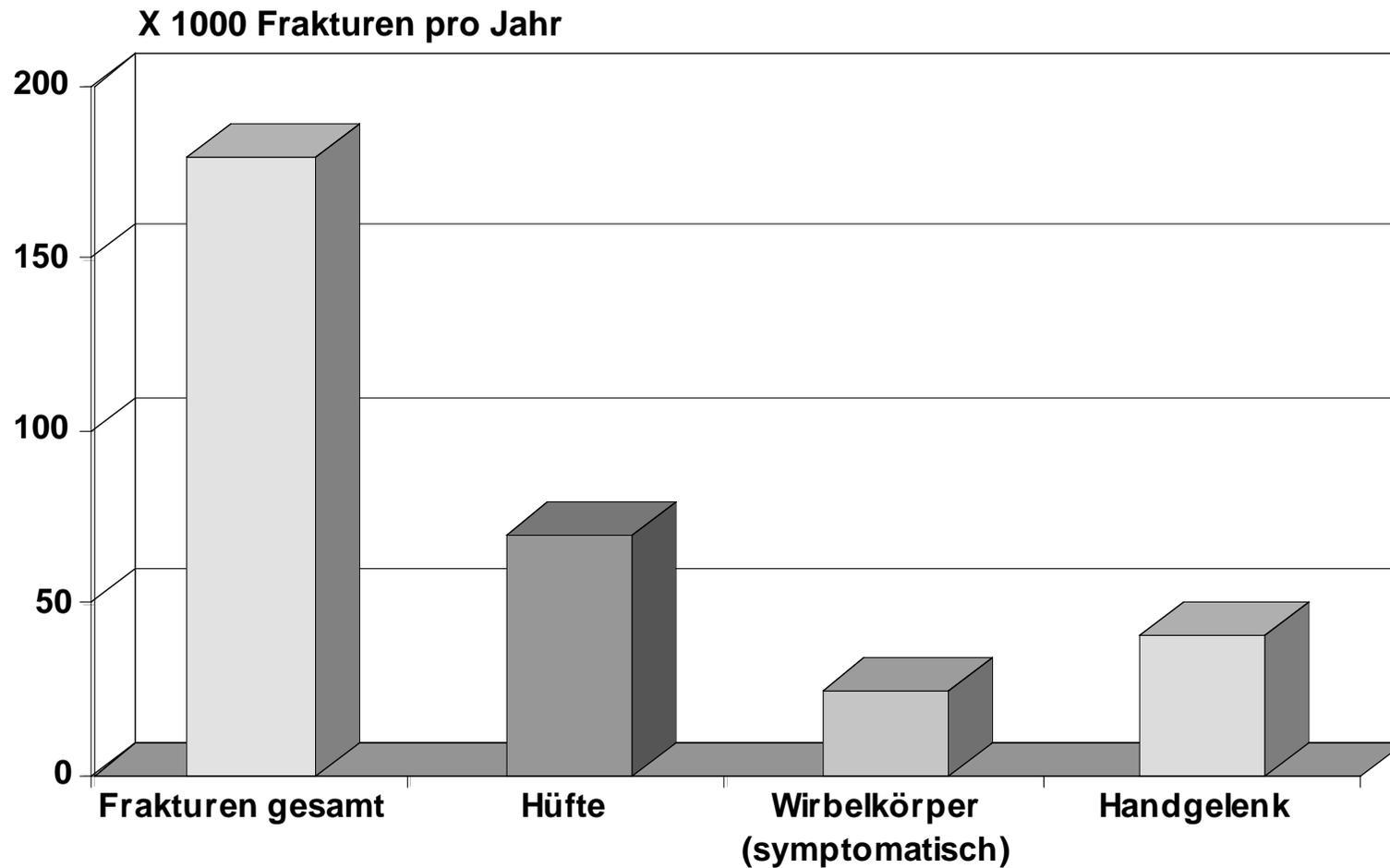
- Normal: T-score von -1 SD oder drüber.
- Osteopenie: T-score zwischen -1 und -2.5 SD.
- Osteoporose: T-score von -2.5 SD oder drunter.
- Schwere Osteoporose: T-Score von $-2,5$ SD und drunter mit Risikofaktoren für Brüche
- Manifeste Osteoporose: T-score von -2.5 SD oder drunter mit einem oder mehreren Brüchen

Eckdaten zur Osteoporose

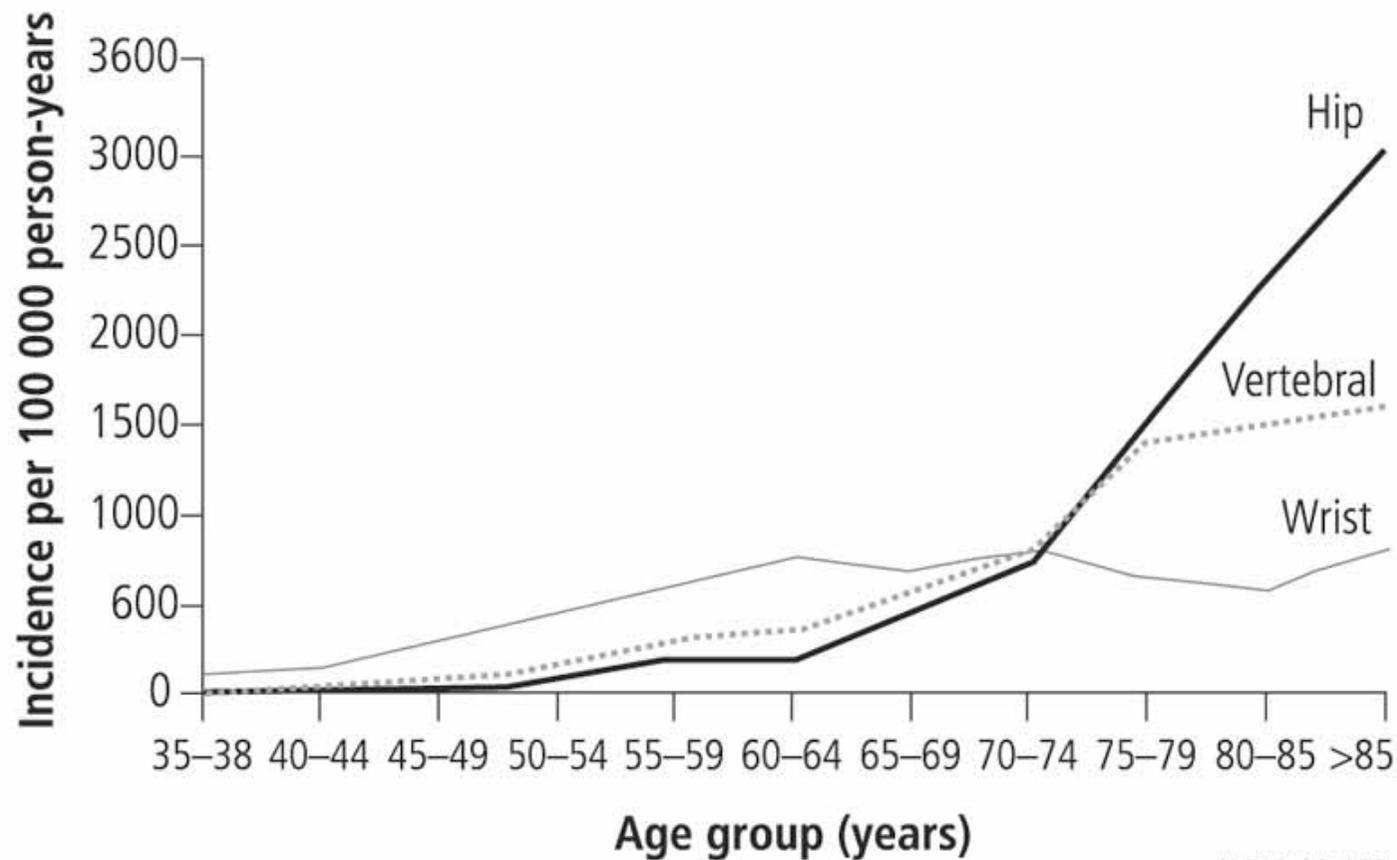
- **Altersabhängiges Krankheitsrisiko:** 2-5% bis 50 Jahre versus 25-50% mit 80 Jahren
 - **Geschlechtsspezifisches Krankheitsrisiko** Frauen sind häufiger betroffen als Männer
 - **Prognose: Frauen mit 50 Jahren:**
 - 1/3 der Frauen wird im Laufe des restlichen Lebens eine Wirbelkörperfraktur erleiden
 - 1/5 der Frauen wird im Laufe des restlichen Lebens eine Hüftfraktur erleiden.
- Nach einer bereits erlebten Fraktur ist das Risiko für weitere Frakturen erhöht, und zwar unabhängig von der Lokalisation

[Nice 2007]

Jährliche Inzidenz osteoporotischer Frakturen (nach NICE 2007)

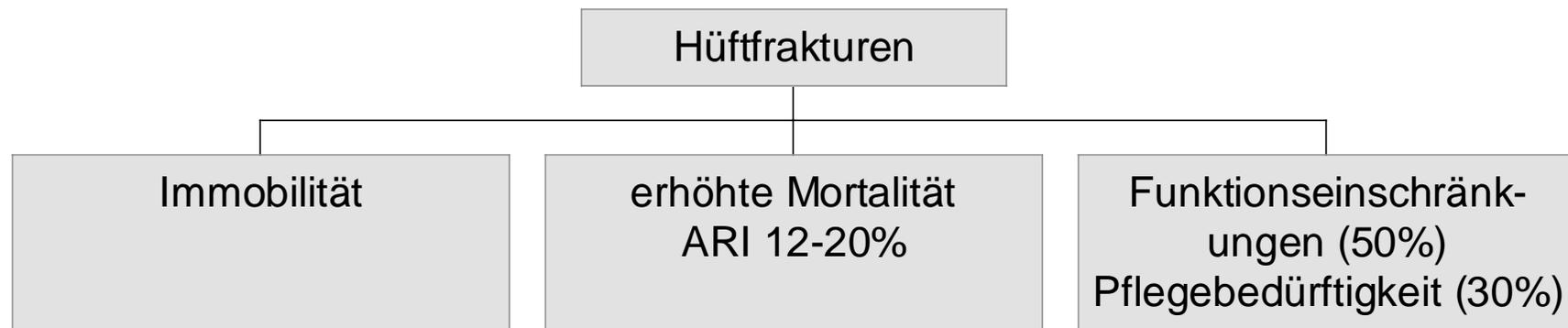


Osteoporotische Frakturen bei Frauen in Abhängigkeit vom Alter, [nach Woolf und Pfleger 2003]



WHO 03.153

Frakturen und ihre Folgen



[Clinical Evidence 2007, WHO Bulletin 2003;
Poole et al. BMJ2007]

Juni 2007

Regelfortbildung der Apothekerkammer Nordrhein

Frakturen und ihre Folgen

[nach WHO-Bulletin 2003; Nice 2007]

ABER: 50-70% der vertebrealen Frakturen treten klinisch nicht in Erscheinung

Ziel der Behandlung ?

- Verhinderung klinisch relevanter Frakturen (Hüftfrakturen, symptomatische Wirbelkörperfrakturen)
 - Verhinderung von Pflegebedürftigkeit
 - Verbesserung der Lebensqualität
- ≠ Erhöhung der Knochendichte

Welches therapeutische Werkzeug steht zur Verfügung?

Bisphosphonate:

Alendronsäure,
Risedronsäure,
Etidronsäure,
Ibandronsäure,

Calciumsalze

Vitamin D-Analoga

SERM:

Raloxifen

Strontiumranelat

Östrogene?

**Parathormon-
analoga:**

Parathormon,
Teriparatid

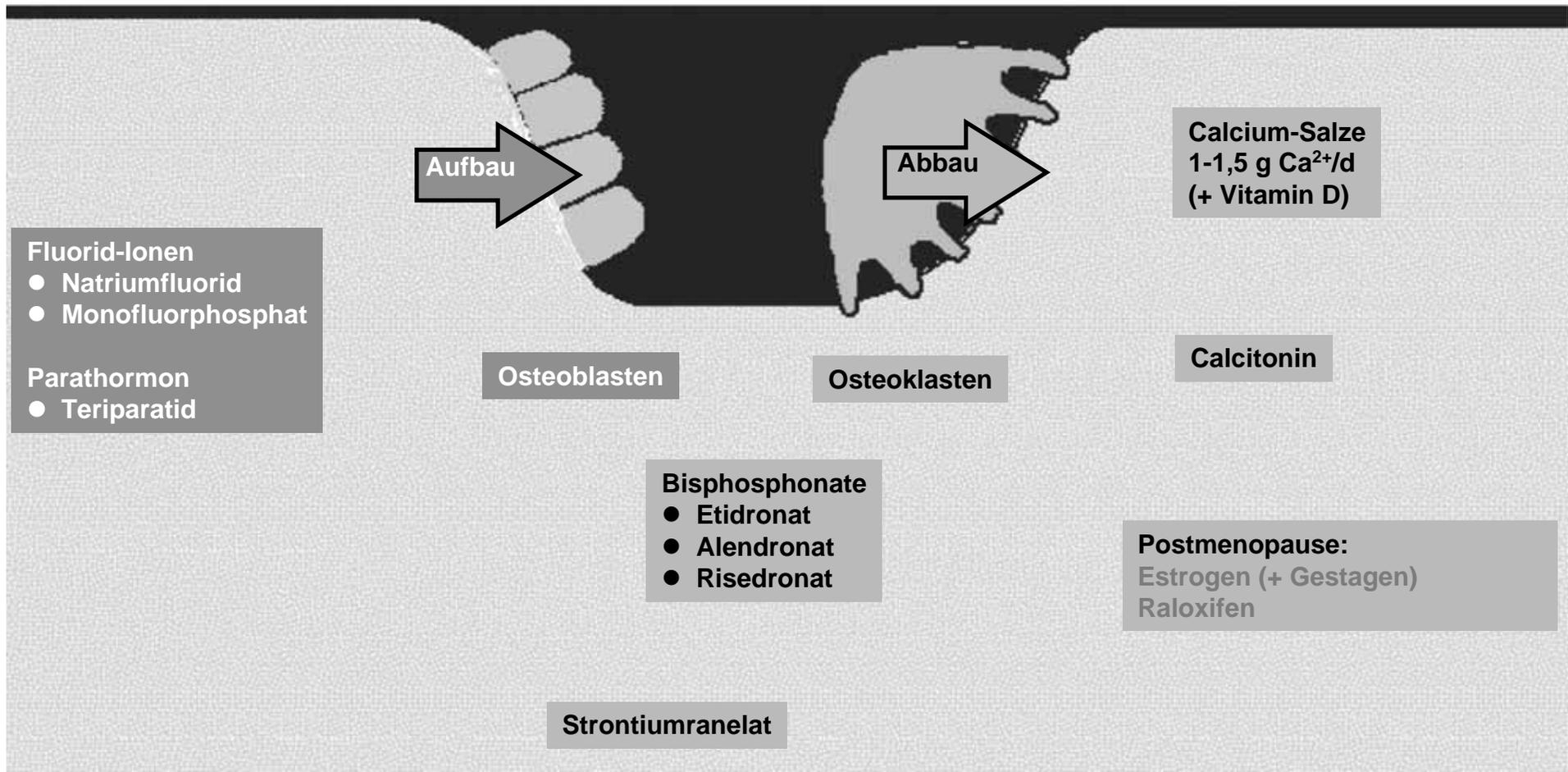
Fluoride

Calcitonin

Förderung der
Knochenbildung

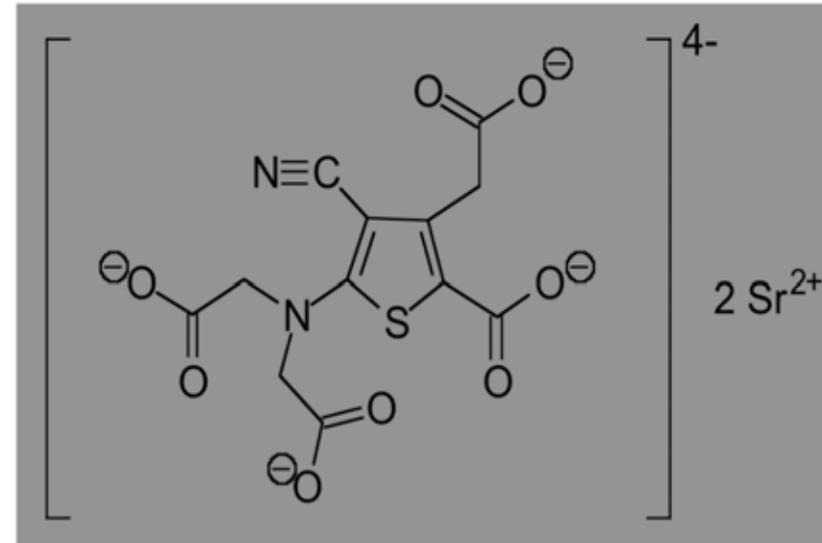
Basistherapie
Körperliche Bewegung
Adäquate Ernährung
Einschränkung von
Alkohol und Nikotin

Hemmung des
Knochenabbaus



[nach Fricke 2007; mod. nach Lüllmann & Mohr (2001)]

Strontiumranelat



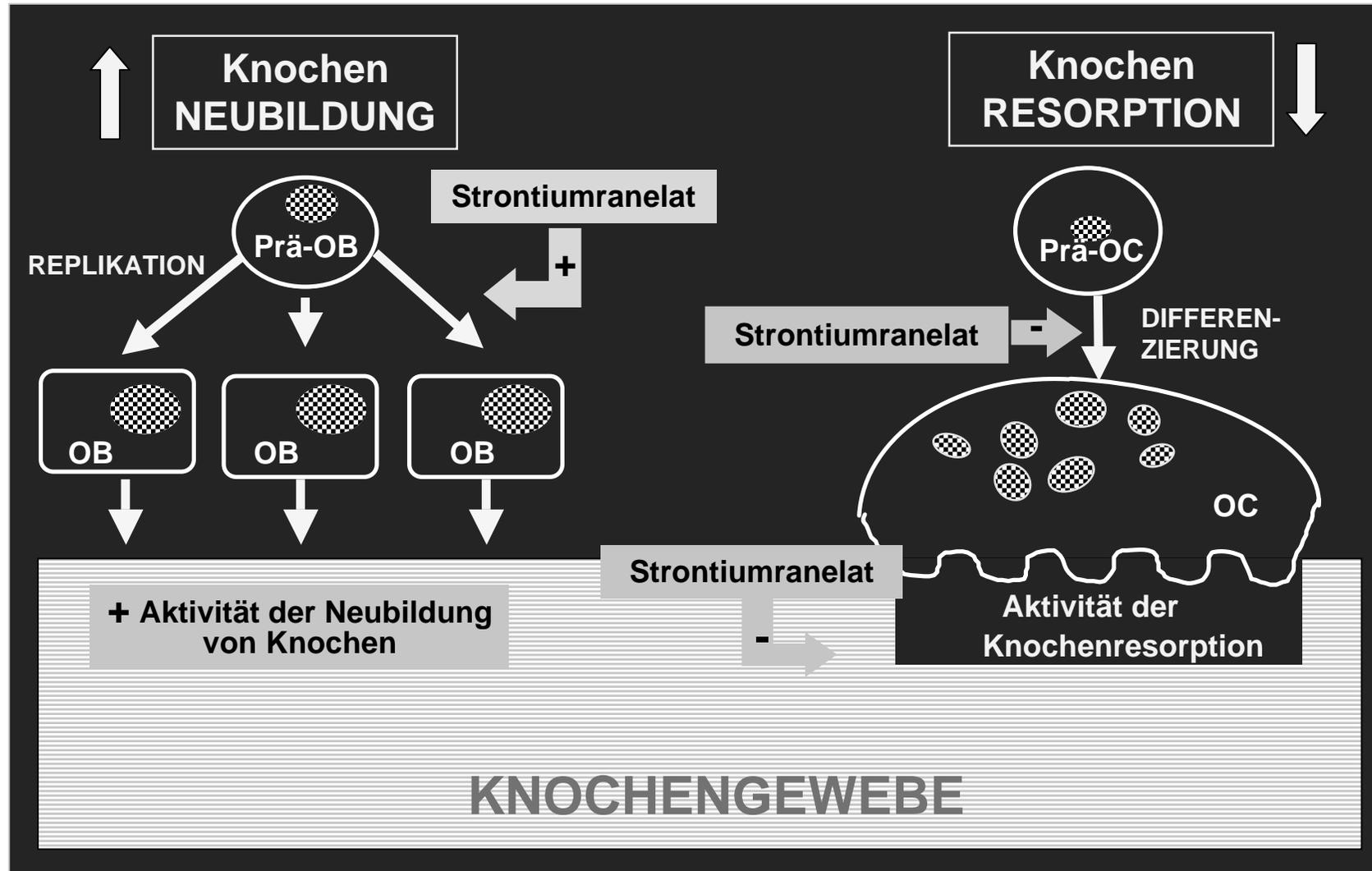
[nach Fricke 2007]

Zulassung September 2004

2005 erstmals unter den meist verordneten Mitteln (AVR 2006)

Zulassung: Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelkörperbrüchen und Hüftfrakturen.

Wirkmechanismus



[nach Produktinformation Protelos; Servier 2007]

Studienlage in Medline

Medline Recherche: Search **strontium ranelate: 154 HITS**

Davon 125 Studien an Menschen

73 Reviews

3 Leitlinien

11 RCTs

84 aus den letzten beiden Jahren (>50%)

Randomisierte Studien

Medline Recherche: Search **strontium* AND osteopor***
Limits: **Randomized Controlled Trial: 12 HITS**

2 Dosisfindungsstudien (PREVOS 2002, STRATOS 2002)

2 randomisierte Studien mit harten Endpunkten (TROPOS 2005, SOTI 2004)

Metaanalysen von TROPOS und SOTI (2006)

Systematisches Review der Cochrane Library (2006)

EMA-Zulassungsbericht 2005:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/121604en6.pdf>

Efficacy: Phase II und III Studien

	N	t (years)	Outcome	Knochendichtezunahme	Sekundärer Outcome	Knochendichtezunahme
Prevos 2002 Dosisfindungsstudie	160	2	BMD (Lendenwirbel)	+0,66 % pro Jahr (1 g) +2,4% für 2 Jahre	BMD (Oberschenkelhalsknochen)	+2,46% (SD 4,78) (nicht adjustiert)
Stratos 2002 Dosisfindungsstudie	353	2	BMD (Lendenwirbel)	Dosisabhängig 1,4 % (0,5g) bis 3,0% (2g) pro Jahr	Inzidenz neuer Frakturen	RR 0,56 (0,35-0,89) bei 2 g pro Tag

	N	t (years)		vertebrale Frakturen	Nicht vertebrale Frakturen	Hüftfrakturen
Soti 2004	1649 (1442)	3		RR 0,59 (0,48-0,73) (prim) NNT = 9	RR 0,90 (0,69-1,17) (sek)	-
Tropos 2005	5091 (4932)	3 (5)		RR 0,61 (0,51-0,73) (sek)	RR 0,84 (0,702-0,995) (prim) NNT = 59	post-hoc-analysis: RR 0,64 (0,412-0,997) NNT = 48
Metaanalyse 2006				RR 0,60 (0,53-0,69)	RR 0,84 (0,73-0,97)	Not powered for

Efficacy: Hüftfrakturprävention im Vergleich

	Alendronsäure FIT1	Risedronsäure HIP	Strontiumranelat TROPOS
RR (Hüftfrakturen)	0,49 (0,23-0,99) bei Wirbelkörperfraktur	0,6 (0,4-0,9) gesamt 0,4 (0,2-0,8) bei Wirbelkörperfraktur	0,64 (0,4-0,997) (Post-hoc-Analyse; Subkollektiv)

Verträglichkeit

Keine besonderen Verträglichkeitsprobleme in den klinischen Studien (häufig Diarrhoen): ABER

- Strontium besitzt eine lange Halbwertszeit im Knochen ($t_{1/2}$ = ca. 41 Tage).

ACHTUNG Geringe Steuerbarkeit

- Anstieg der venösen Thromboembolierate (RR: 1,42)

ACHTUNG Risikopatienten

- Erhöhtes Risiko für zentralnervöse Nebenwirkungen
Gedächtnisverlust, Krämpfe, Bewusstseinsstörungen, weitere Studien erforderlich [Cochrane Review O'Donnell et al. 2006]

- unklare Langzeiterfahrungen, Mineralisationsdefekte nicht auszuschließen

ACHTUNG Risikopatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bilanz

Therapeutische Wirksamkeit von Strontium auf vertebrale Frakturen ohne Zweifel belegt.

Wirksamkeit auf Hüftfrakturen nur mittels post-hoc-Analyse an Risikopatienten belegt

Verträglichkeit unklar, da geringer Erprobungsgrad

Zulassung: Therapie der Osteoporose, keine Zulassung zur Behandlung osteopenischer Patienten

Erstwahlmittel: Bisphosphonate

Strontium: Alternative, wenn Bisphosphonate nicht vertragen werden.

[prodigy 2006, Scottish NHS 2005, NCCHTA 2007]

Pharmaceutical Care

- Individuelle Arzneimittelinformation als Voraussetzung für gute Therapieadhärenz
- Beratung auf „POEMs“ ausrichten
- Beitrag zum „Shared decision making“

Neues zum Thema: **W** Osteoporose

ACHTUNG

Wichtiger patientenrelevanter Outcome noch nicht nachgewiesen. Analogieschluss erlaubt?

Ibandronsäure:

Bisher: Zulassung zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen oder zur Behandlung von tumorinduzierter Hypercalcämie mit oder ohne Metastasen.

Neu: Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Reduktion des Risikos von vertebrealen Frakturen als Injektion alle drei Monate oder als Tablette einmal im Monat.

Problem: Bisher kein Nachweis, dass Oberschenkelhalsbrüche reduziert werden. Einfluss auf die Compliance unter Praxisbedingungen unklar.

Neues zum Thema: Wirkstoffe Osteoporose

ACHTUNG: Bisher noch keine
Zulassung in Deutschland

Zoledronsäure:

Derzeit: Zulassung zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen oder zur Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen. Behandlung des Morbus Paget

Neu: Studienergebnisse zur Behandlung der Osteoporose zeigen Abnahme des Frakturrisikos von morphometrischen Wirbelkörpern bei einmal jährlicher Applikation (von RR 10,9% auf 3,3%), Ergebnis zu Hüftfrakturen schwer interpretierbar (von RR 2,5% auf 1,4%). (NEJM 2007)

Vorteil: Convenience

Problem: (Kardiale) Langzeitverträglichkeit unklar. Was tun bei Unverträglichkeit?

Neues zum Thema: Nebenwirkungen Osteoporose

Achtung: Achten Sie auf Risikopatienten und besprechen Sie die neuen Studienerkenntnisse mit dem behandelnden Arzt !

1. Erhöhtes Risiko für Knochenbrüche durch **Glitazone**:
Pioglitazon und Rosiglitazon erhöhen unter Dauertherapie das Risiko für Knochenbrüche bei älteren diabetischen Frauen. Wirkmechanismus bisher nicht geklärt (BfArM 2007)
2. Möglicherweise erhöhtes Risiko für Knochenbrüche durch Langzeiteinnahme von **Protonenpumpenhemmer**:
Fallkontroll-Studien zeigen ein erhöhtes Frakturrisiko (Hüftfrakturen) in Abhängigkeit von Dosis und Behandlungsdauer (RR= 1,22 nach einem Jahr, 1,59 nach vier Jahren, unter 40 mg Omeprazol täglich RR=2,65 nach einem Jahr) (Yang et al; JAMA 2006; 290: 2947-2953)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

