

$$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$$



# Wie “orphans” begrijpt, begrijpt de toekomst

Pieter de Graeff

klinisch hoofdbeoordelaar,

lid CHMP

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen



# Agenda

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$

- Wat zijn “orphans”?
- Wanneer wordt gesproken van “orphans”?
- Welke problemen brengen “orphans” met zich mee?
- Waarom is onderzoek met “orphans” zo lastig?
- Hoe wordt daar vanuit de registratie mee omgegaan?
- Waarom zijn “orphans” zo belangrijk?

## Geneesmiddelen en zeldzame ziekten

Persons suffering from rare diseases have the same rights as their fellow citizens to safe and effective therapies

*Regulation (EC) No 141/2000 of 16 December 1999*

**REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 16 December 1999  
on orphan medicinal products**

## Wat betekent “orphan designation” (“OD”)?

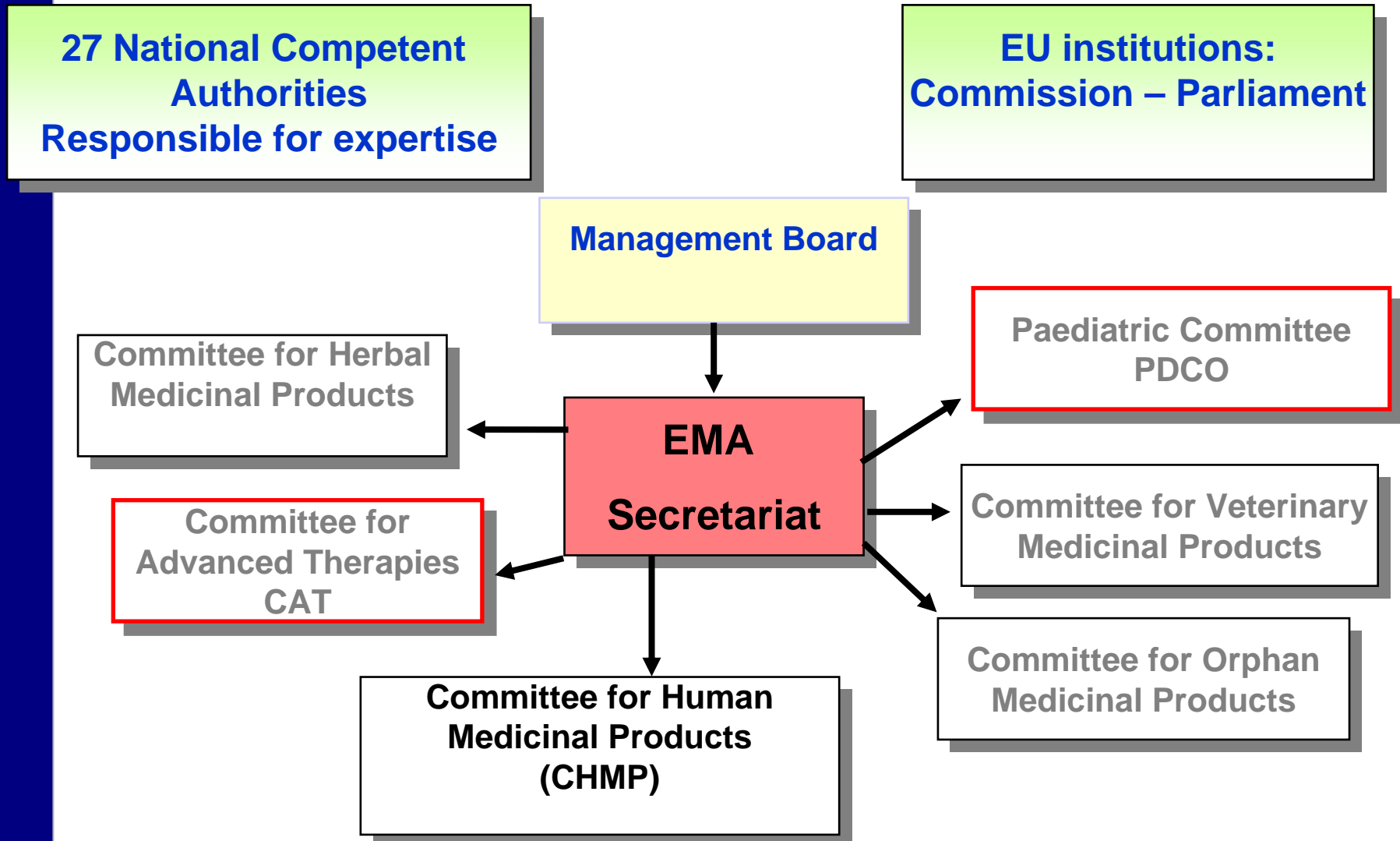
Wetenschappelijke en productgerelateerde beoordeling van een ziekte en zijn behandeling

### OD leidt tot

- Voordelen mbt geneesmiddelen ontwikkeling
  - Gratis advies SAWG (protocol assistentie)
  - 50% reductie kosten aanvraag
- 10-jaar marktexclusiviteit + 50% reductie post-marketing activiteiten

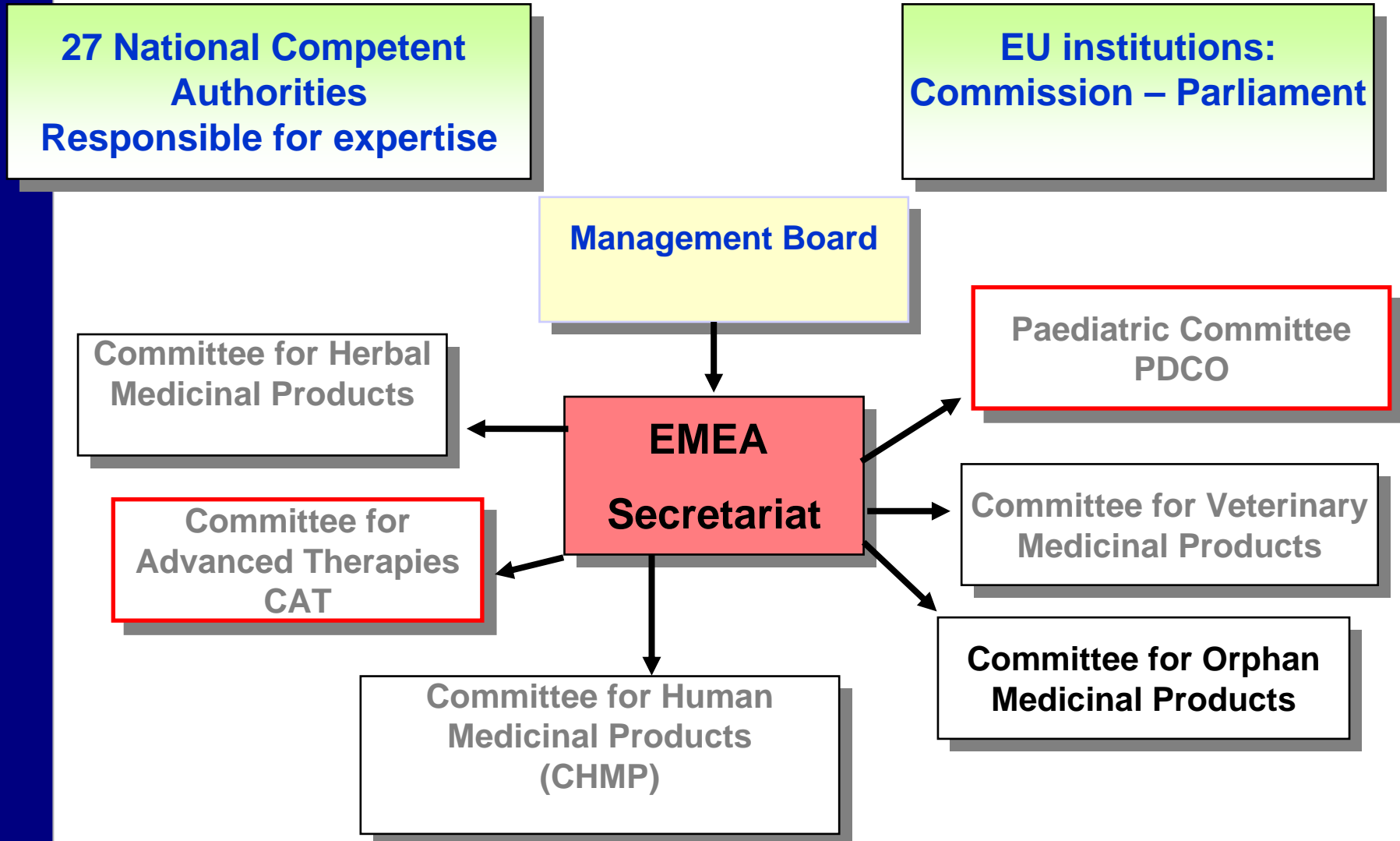
# The European Circuit

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$



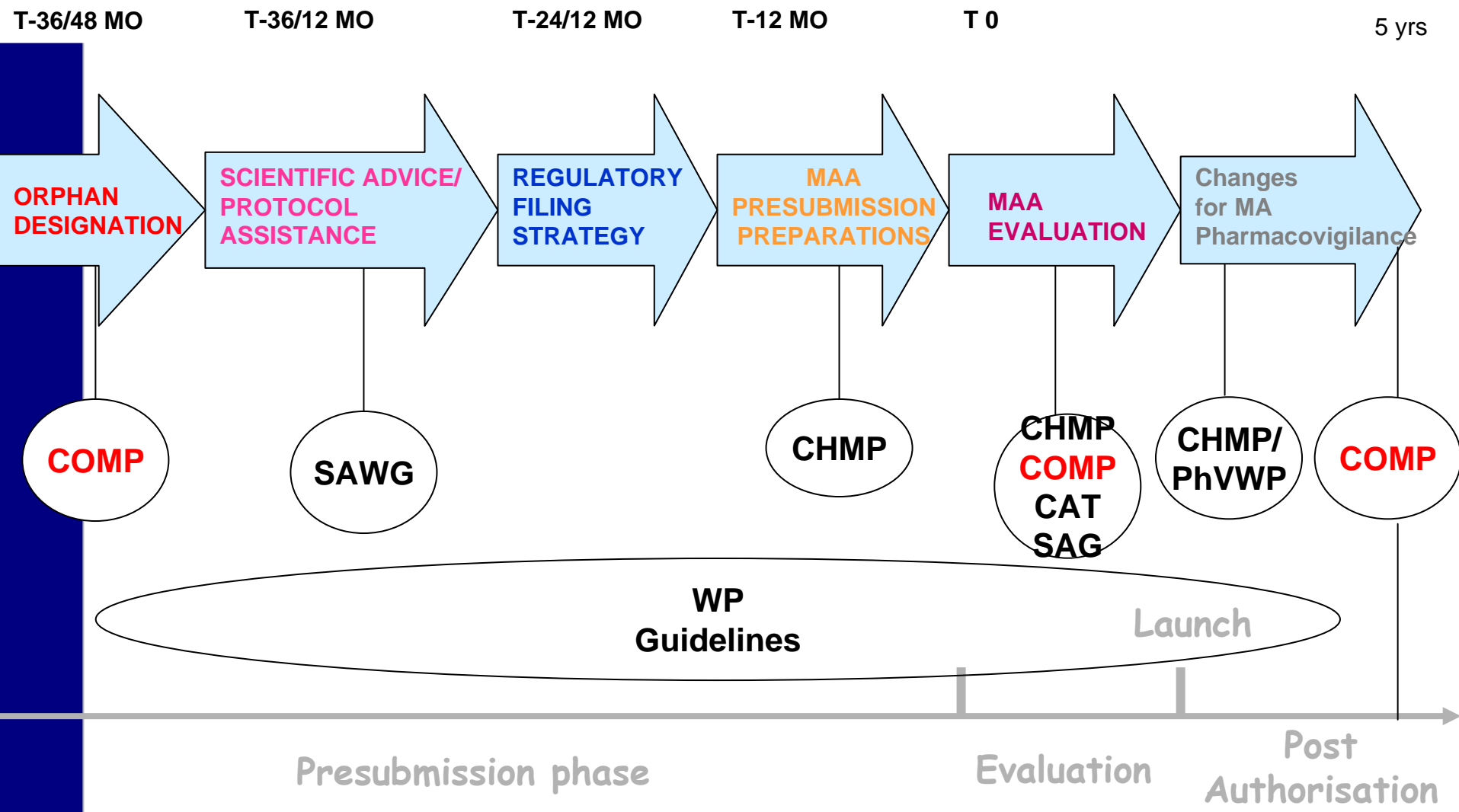
# The European Circuit

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$



**CBG**

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$



# COMP taken

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$

## **Wetenschappelijke beoordeling:**

- Orphan design
- Protocol assistentie (via SAWP)
- Significant benefit beoordeling bij registratie
- 5-jaar post MA review



## **Public health activiteiten**

- Advies Commissie om OMP beleid ( verder) te ontwikkelen
- internationale samenwerking en samenwerking met patiënten organisaties
- Assistentie aan EC bij guidelines
- EU expert netwerk/ zichtbaarheid

# Criteria identificeren van valide weesgeneesmiddelen

Aanvrager moet aantonen dat:

- de conditie levensbedreigend of invaliderend is
- de indicatie medisch aannemelijk is
- prevalentie < 5/10.000 of
- onvoldoende “return on investment”
- geen aanvaardbare behandelmethoden of
- er is sprake van “significant benefit”

Alle claims moeten een goede wetenschappelijke basis hebben

COMP Opinie → EC “designation”

# Significant benefit

$\frac{c \quad B \quad G}{M \quad E \quad B}$

“*Clinically relevant advantage or major contribution to patient care*”  
wanneer er aanvaarde methoden voor diagnose, preventie of  
behandeling van de conditie bestaan

dit kan betrekking hebben op:

- verbeterde werkzaamheid en/of veiligheid
- de behandelmethode
- gemak van zelftoediening
- verbeterde compliantie
- nieuw werkingsmechanisme
- beperkte beschikbaarheid van de beginmaterialen
- beperkte beschikbaarheid van het product in de EU lidstaten (niet mogelijk na centrale registratie)

# Geregistreerde weesmiddelen

c B G  
M E B

2000-2010 bij 645 ODs door COMP!

<b>Metabolic Diseases</b>	16	Lysozoamal/glycogen storage diseases/ aminoacid disorders/enzyme deficiencies	8 8
<b>Haematological Diseases</b>	19	Malignant (leukemia, lymfoma, Kahler, MPS) Sickle cell anemia, PNH, ITP	16 3
<b>Solid tumours</b>	10	Pancreas, ovarium, kidney, liver, glioma, soft tissue sarcoma, osteosarcom	10
<b>Endocrine tumors</b>	3	Acromegaly, GIST	3
<b>Neurodegenerative disorders</b>	3	Huntington, Lambert Eaton, other form epilepsy	3
<b>Pulmonary hypertension</b>	6		6
<b>Miscellaneous</b>	14	Stem cell harvest, open ductus Botalli, anthracyclines extravasation, Fe-overload etc.	14

# Hindernissen klinisch onderzoek $\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$ weesgeneesmiddelen (I)

- Gebrek publiek bewustzijn (“invisible diseases”)
- Schaarste klinische experts en klinische centra
- Belemmering in diagnostiek (genetisch onderzoek)
- Geografische verspreiding
- Levensbedreigend/chronisch invaliderend
- Heterogene condities
- Problemen bij stratificatie naar ernst/stagering
- Beperkte beschikbare behandelingen
- Kleine populaties



# Subgroepen van patienten

$$\frac{c \quad B \quad G}{M \quad E \quad B}$$

## Welke vragen?

Is de subset echt?

- Dus, geen stadium in een veel voorkomende ziekte

Waarom beperken tot deze subset?

- Zijn er bepaalde kenmerken in de hele populatie waardoor het middel daar niet gebruikt kan worden?
- Zou het geneesmiddel bruikbaar kunnen zijn in de grotere populatie?

Zijn de toegepaste selectie criteria in de klinische studies aanvaardbaar?

- “Datafishing”

# Hindernissen klinisch onderzoek weesgeneesmiddelen (II)

- gebrek aan voorspellende/ gevalideerde preklinische modellen
- ethische bezwaren bij gebruik placebo (e.g. emerging therapies)
- kwetsbare populaties
- off-label gebruik (geneesmiddelen voor kinderen)
- bevorderen rol patiënten
- gebrek aan gevalideerde biomarkers en surrogaat eindpunten

# Definitie van eindpunten

$$\frac{c \quad B \quad G}{M \quad E \quad B}$$

- *Biomarkers*
  - # Indicator van biologisch/pathogene processen
  - # Farmacologische respons op therapeutische interventie
- *Surrogaat eindpunten*
  - # Een biomarker bedoeld als vervanging van een klinisch eindpunt
- *Klinische eindpunten (intermediate vs. harde eindpunten)*
  - # Een karakteristiek of variabele die aangeeft hoe de patient zich voelt, functioneert en (over)leeft

# ***Validatie van biomarkers als surrogaat eindpunten***

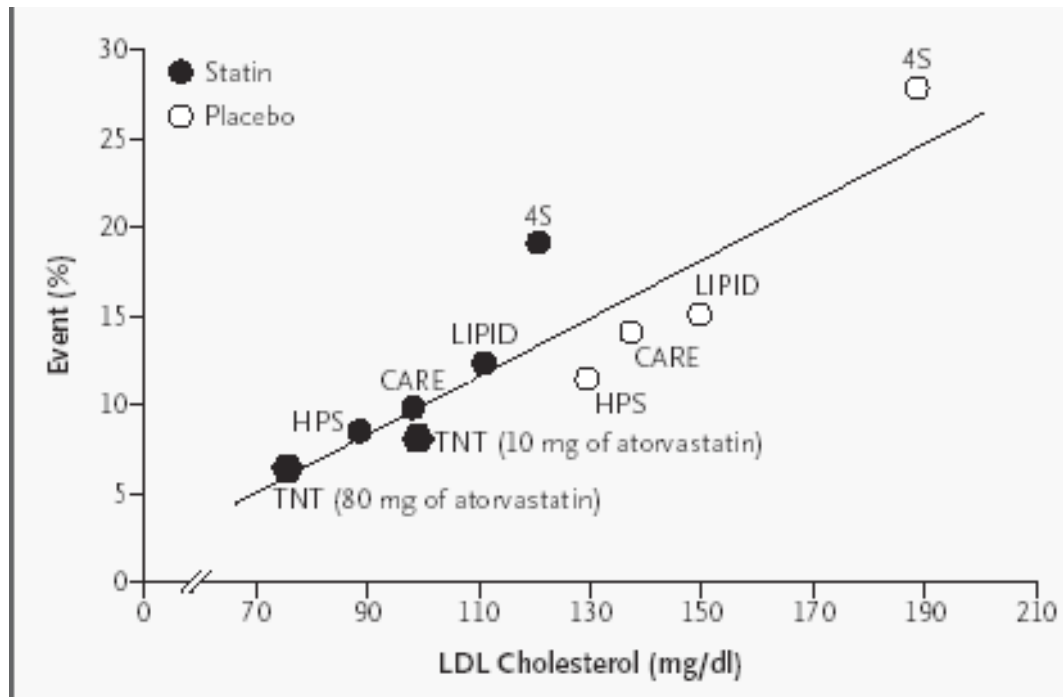
- Biologische plausibel
- Vaststellen van een dosis-afhankelijk, statistisch significant verband tussen biomarker en klinisch eindpunt
- Consistente effecten na interventies met verschillende geneesmiddel klassen en binnen verschillende stadia van de ziekte
- Gestandaardiseerd, reproduceerbaar en precies

ICH Topic E9: NfG on statistical principles

# Voorbeeld

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$

Ischaemische gebeurtenissen afgezet tegen LDL Cholesterol spiegels tijdens statine behandeling in secundaire preventie studies



## Surrogaat eindpunten voordelen

- Snellere toelating tot de markt
- Kleinere aantallen patiënten,  
kortere duur studies

# Surrogaat eindpunten nadelen

- Surrogaat eindpunten hebben geen echte voorspellende waarde
- Geen kwantitatieve maat voor klinisch voordeel dat afgewogen kan worden tegen de nadelen
- Verband met klinische uitkomst kan verschillen per geneesmiddelklassen

# Voorbeeld

## Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia

John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., Fatima Akdim, M.D., Erik S.G. Stroes, M.D., Ph.D., Aeilko H. Zwinderman, Ph.D.,  
Michiel L. Bots, M.D., Ph.D., Anton F.H. Stalenhoef, M.D., Ph.D., F.R.C.P., Frank L.J. Visseren, M.D., Ph.D.,  
Eric J.G. Sijbrands, M.D., Ph.D., Mieke D. Trip, M.D., Ph.D., Evan A. Stein, M.D., Ph.D., Daniel Gaudet, M.D., Ph.D.,  
Raphael Duivenvoorden, M.D., Enrico P. Veltri, M.D., A. David Marais, M.D., Ph.D., and Eric de Groot, M.D., Ph.D.,  
for the ENHANCE Investigators\*

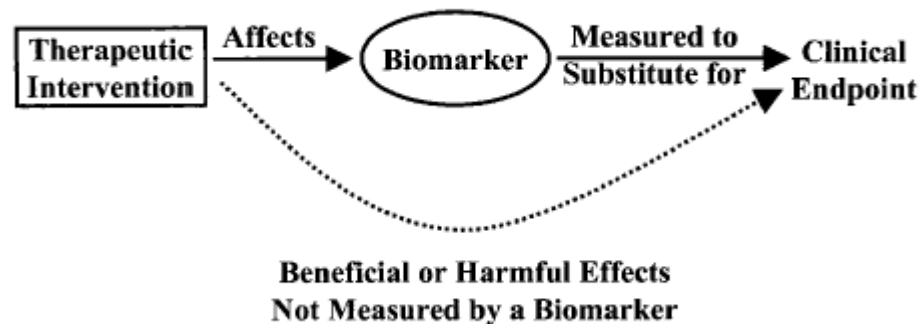
---

### CONCLUSIONS

In patients with familial hypercholesterolemia, combined therapy with ezetimibe and simvastatin did not result in a significant difference in changes in intima-media thickness, as compared with simvastatin alone, despite decreases in levels of LDL cholesterol and C-reactive protein. (ClinicalTrials.gov number, NCT00552097.)

NEJM 2005; 342: 14: 1425

# Nadelen van surrogaat eindpunten/biomarkers



“Er is geen surrogaat voor veiligheid”

# Exceptional circumstances

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$

## Wanneer?

*when population is so small that comprehensive data may be impossible or the present state of scientific knowledge is insufficient or it would be against generally accepted principles of medical ethics => usually*  
**Orphan products (17/71!)**

- beperkte klinische data
- follow-up in vervolgstudies, incl. pharmacovigilance studies
- blijft “MA under exceptional circumstances”
- “exceptional circumstances” in SPC
- Lijst van verplichtingen voor iedereen toegankelijk

# Klinische eindpunten

$\frac{C \quad B \quad G}{M \quad E \quad B}$

- Een **surrogaat endpoint** meet niet direct een klinisch voordeel voor de patient, het voorspelt alleen de uitkomst
- Een gemengd **surrogaat/klinisch voordeel endpoint** (intermediair) meet direct een significant voordeel voor de patient en voorspelt een additioneel, meer substantieel voordeel voor de patient
- Een **klinische uitkomst meet** direct een substantieel voordeel voor de patient

# Klinische eindpunten: onopgeloste zaken

$\frac{c \quad B \quad G}{M \quad E \quad B}$

- Over-all mortaliteit of ziekte-gerelateerde mortaliteit?
- Definitie van morbiditeit (ziekte last)?
- Hoe moeten we symptoomverbetering meten?
- Het gebruik van QOL questionnaires?
- Hoe om te gaan met orgaan beschadiging?

# Surrogaat, intermediaire of klinische eindpunten?

<i>Indicatie</i>	<i>Surrogaat/intermediaire eindpunt</i>	<i>Klinisch eindpunt</i>
Ziekte van Gaucher	Bloedbeeld, orgaanvergroting	Morbiditeit/mortaliteit
Glioom	Tumorgrootte (MRI)	Overall overleving
Ziekte van Fabry	Nierfunctie	Morbiditeit/mortaliteit
Pulmonale hypertensie	6 MWT	Overleving
Ovarium kanker	Progressie-vrije overleving	Overall overleving
Thrombopenie	Aantal bloedplaatjes	Bloedingen

LET OP...

$\frac{c \quad B \quad G}{M \quad E \quad B}$

RCT's zijn de gouden standaard voor het vaststellen van werkzaamheid-veiligheid balans

maar...

- beoordelingsproces weesgeneesmiddelen vaak op basis van benefit/risk profiel van wanneer conventionele RCTs problematisch lijken
- Slechts voor enkele zeldzame condities alternatieve methodologie noodzakelijk

**GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS**

# Early-study

- Double-blind, randomised, parallel study in 185 patients with mild PAH (WHO stage II) treated with bosentan (an ERA) or placebo treated for 6 months with open-label extension.
- PAH is a rare, serious progressive disease with a mean survival of 3.5 yrs in WHO class II-III and 4.9 yrs in WHO class I-II
- Bosentan was the 2nd drug in PAH that received an orphan status in PAH patients with moderate to severe PAH (WHO III) based on a significant improvement in exercise testing (6 MW test)
- Five other PAH drugs (ambrisentan, sitaxentan, iloprost, sildenafil) also received the orphan status

[EPAR Emea/H/C/000401/II/0037](#)

# Endpoints of the study

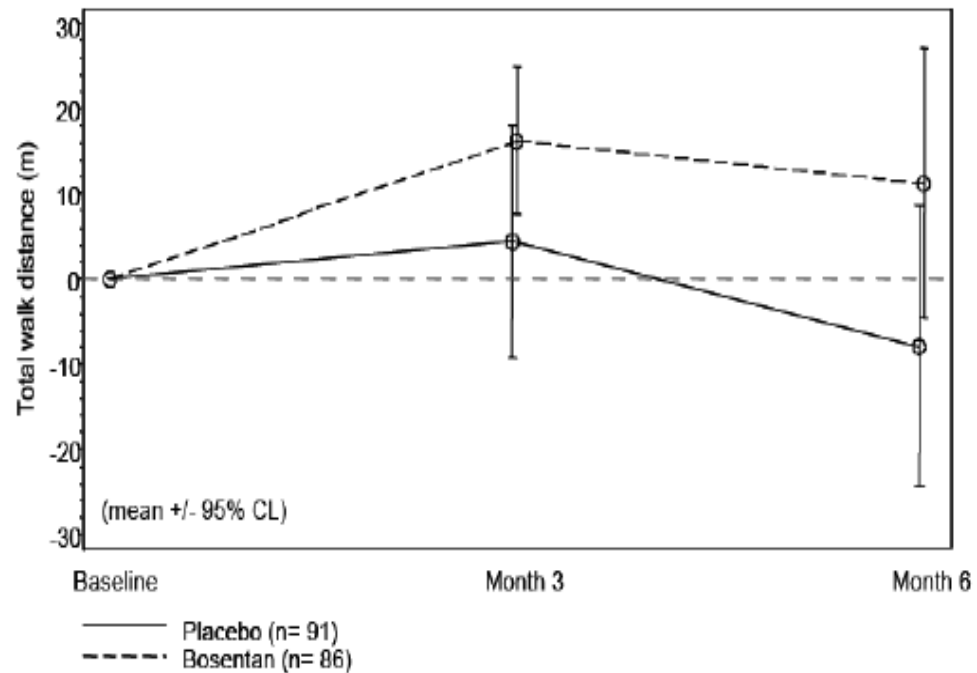
$\frac{c \quad B \quad G}{M \quad E \quad B}$

- Primary
  - 6 minutes walk test (6MWT)
  - Pulmonary Vascular Resistance
- Second
  - Time to clinical worsening
    - death, hospitalisation due to PAH complications, symptomatic progression
  - Change in WHO functional class
  - Change in Borg dyspnoe index
  - Other haemodynamic effects

# Results

1.1 6 MWT: N.S.

Figure 4 - Walk test: Change from baseline to Month 6, all-randomized set



1.2 PVR: 22.6% reduction (95% CL -33.5, -10.0, p<0.0001)

# Guideline PAH

- **Primary endpoints**

- 6 MWT
- Time to Clinical Worsening
  - death
  - PAH-related hospitalisations
  - Time to PAH-related deterioration
    - Increase in WHO FC
    - Deterioration in exercise testing
    - Signs of right-sided heart failure

- **Secondary endpoints**

- *Haemodynamic state*
- *QOL*
- *Biological markers*

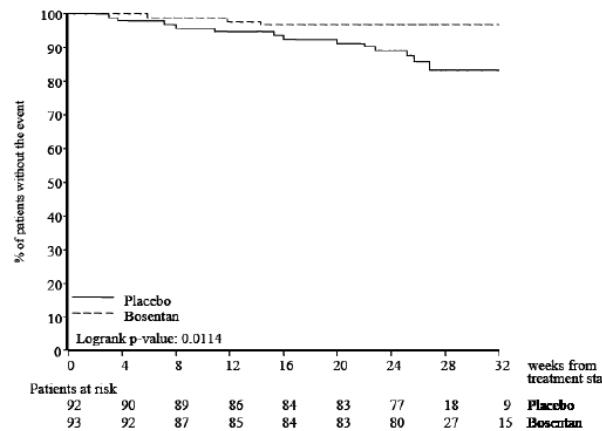
Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008

# Results secondary endpoints

$\frac{c \ B \ G}{M \ E \ B}$

## 2.1 TTCW

Figure 6 - EARLY: Kaplan-Meier estimates of time to clinical worsening, all-randomized se



Patients are censored at the end of the treatment period.

2.2 Change in functional class: 3.4% worsening on bosentan vs. 13.2% on placebo

2.3/4: no improvement Borg dyspnoea index, significant improvement other haemodynamic parameters

# Safety

**Table 13 - EARLY: Overall summary of treatment-emergent adverse events**

	Number of patients (%)	
	Placebo (n = 92)	Bosentan (n = 93)
Patients with ≥ 1 AE	60 (65.2)	65 (69.9)
Patients with a treatment-related AE	26 (28.3)	31 (33.3)
Patients with a severe AE	13 (14.1)	10 (10.8)
Deaths*	1 (1.1)	1 (1.1)
Patients with a serious AE	8 (8.7)	12 (12.9)
Patients with an AE that led to discontinuation of study treatment	9 (9.8)	9 (9.7)
Patients discontinued due to abnormal liver function	0 (—)	6 (6.5)†

Note: Includes events that occurred during and up to 1 day after the end of double-blind treatment.

\* Patients who died during double-blind treatment or experienced a treatment-emergent adverse event that led to permanent discontinuation of double-blind treatment and resulted in death.

† Included four patients with an adverse event of liver function test abnormal, one with ALT increased/AST increased, and one with hepatitis C/hepatitis.

AE = adverse event.

# CHMP Benefit-Risk assessment

- The CHMP considers that the benefit of Bosentan in patients with PAH WHO functional class II outweighs the risk
- *SPC section 4.1*

Some improvement has also been shown in patients WHO functional class II (see section 5.1)

# Conclusies

- In de toekomst zullen geneesmiddelen voor kleinere groepen in het algemeen, en weesgeneesmiddelen in het bijzonder, een steeds belangrijker rol innemen
- Deze ontwikkeling gaat gepaard met veranderde eisen met betrekking tot geneesmiddelonderzoek ten opzichte van geneesmiddelen die voor grotere groepen patiënten ontwikkeld worden
- Deze veranderde eisen hebben met name betrekking op de onderzoekspopulatie, de opzet van de studies en de keuze van de eindpunten
- Bij de beoordeling van het registratieonderzoek is een flexibele benadering essentieel, waarbij wel steeds gekeken moet worden naar voordelen t.o.v. bestaande therapie (indien aanwezig)
- Begrip van “orphans” is essentieel voor de geneesmiddelontwikkeling en beoordeling in de toekomst!