

Rejestracja leków onkologicznych przez Europejską Agencję do spraw Leków



For: iStockphoto.com

Jednoramiennie znaczy po łąbkach

Europejska Agencja do spraw Leków (*European Medicine Agency – EMA*) w 2016 r. dopuściła do obrotu 23 produkty lecznicze stosowane we wskazaniach onkologicznych i hematologicznych, w tym 11 o statusie sierocym [Europejska Agencja do spraw Leków. Human medicines highlights 2016]. Czy przyjrzała się nowym produktom należycie?

Rejestracja produktów leczniczych przez EMA dokonywana jest przy uwzględnieniu jako dowodów naukowych badań z grupą kontrolną (głównie badań z randomizacją) lub badań bez grupy kontrolnej (badań jednoramiennych). Zastanawiające jest, z jaką często-

ścią i w jakich przypadkach EMA dopuszcza do obrotu leki wyłącznie na podstawie badań jednoramiennych. Należy podkreślić, że zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (*evidence based medicine*) są to badania, które charakteryzuje niższy poziom wiarygod-

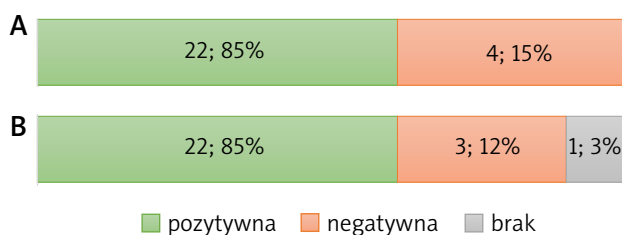
ności. W celu weryfikacji praktyki rejestracyjnej EMA w zakresie dopuszczenia do obrotu leków na podstawie badań jednoramiennych przeprowadzono analizę weryfikacyjną na przykładzie leków onkologicznych.

Analiza baz EMA

W celu wyselekcjonowania procesów rejestracyjnych dotyczących leków onkologicznych przeszukano bazę leków EMA ocenianych od stycznia 2006 r. do maja 2017 r. [Europejska Agencja do spraw Leków, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid, dostęp: czerwiec 2017 r.]. W analizie uwzględniono procesy decyzyjne zakończone zarówno pozytywną, jak i negatywną decyzją Komisji Europejskiej (KE). Badania jednoramienne zostały zdefiniowane jako badania nieposiadające grupy kontrolnej, w tym badania z randomizacją porównujące różne dawki leku. Zidentyfikowano 110 leków onkologicznych ocenianych przez EMA w analizowanym okresie. W przypadku 23 leków onkologicznych ocena skuteczności klinicznej została oparta wyłącznie na badaniach jednoramiennych. Z uwagi na możliwość rejestracji pierwszego wskazania, kolejnego lub też rozszerzenia istniejącego już wskazania w analizie uwzględniono 26 procesów decyzyjnych (23 leki).

Zgodnie z procedurą centralnej rejestracji leków w analizie rozpatrywano charakter rekomendacji Komitetu do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) oraz decyzji KE. W zdecydowanej większości wniosków rejestracyjnych (85%) dotyczących leków onkologicznych posiadających jako dowody naukowe badania jednoramienne uzyskano zarówno pozytywną rekomendację CHMP, jak i pozytywną decyzję KE (ryc. 1). Co więcej, nie obserwowano rozbieżności w zakresie charakteru rekomendacji lub decyzji między CHMP a KE.

Warto również zaznaczyć, że w latach 2016–2017 większość wniosków rejestracyjnych ($n = 19$) uwzględniających jako dowody naukowe wyłącznie badania jednoramienne dotyczyła rejestracji pierwszego wskazania. Wszystkie negatywne rekomendacje CHMP



Rycina 1. Charakter rekomendacji CHMP oraz decyzji KE dotyczących leków onkologicznych ocenianych na podstawie badań jednoramiennych. **A** – decyzja KE, **B** – rekomendacja CHMP

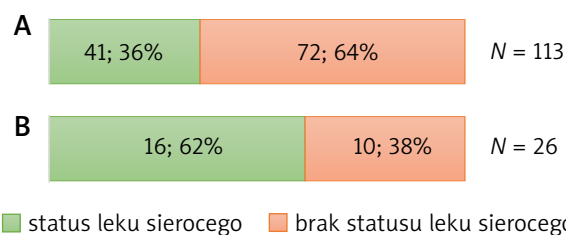
„Zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach badania jednoramienne to te, które charakteryzuje niższy poziom wiarygodności”

także dotyczyły wniosków o rejestrację pierwszego wskazania.

Warto również zaznaczyć, że od stycznia 2006 r. do maja 2017 r. ponad 1/3 wniosków o rejestrację dotyczyła leków onkologicznych ze statusem leku sierocego. Spośród leków onkologicznych ocenianych na podstawie badań jednoramiennych prawie 2/3 wniosków dotyczyły leków ze statusem sierocym (ryc. 2).

Bez pogorszenia, ale i bez poprawy

W latach 2006–2017 nie obserwuje się wyraźnej tendencji rejestracji leków onkologicznych na podstawie badań jednoramiennych. Liczba procesów decyzyjnych uwzględniających wyłącznie badania jednoramienne utrzymuje się mniej więcej na stałym poziomie w przedziale od 0 do 3. Co więcej, w latach 2013–2016 obserwuje się zdecydowanie więcej rejestracji opartych na badaniach z grupą kontrolną w porównaniu z procesami uwzględniającymi wyłącznie badania jednoramienne (5–12 *vs* 1–3) (ryc. 3). Powyższe zjawisko jest o tyle pozytywne, o ile rosnący udział dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności pozwala na dopuszczenie do obrotu leków, których stosowanie może przyczynić się z większym prawdopodobieństwem do uzyskania określonych efektów zdrowotnych. Należy jednak zaznaczyć, że w niektórych przypadkach wykonanie badań o wysokim poziomie wiarygodności (badań z randomizacją) jest niemożliwe głównie ze względów etycznych, a w szczególności w przypadku chorób rzadkich. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT



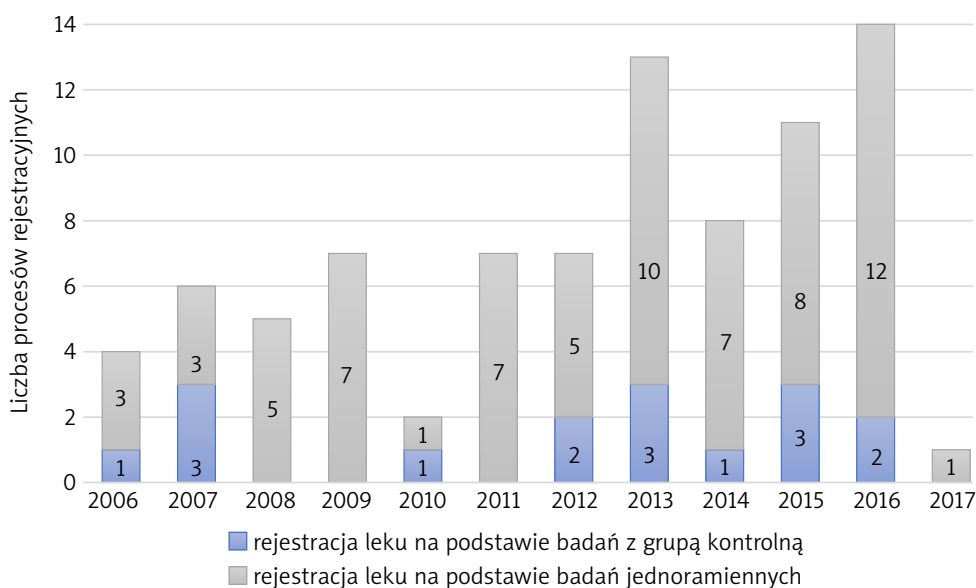
Rycina 2. Leki onkologiczne a status leku sierocego. **A** – wszystkie procesy dotyczące leków onkologicznych, **B** – procesy dotyczące leków onkologicznych, w sprawie których wnioskowano o zarejestrowanie na podstawie badań jednoramiennych

„ Minimalna populacja, która wystarczyła do rozszerzenia wskazania, liczyła jedynie 16 osób ”

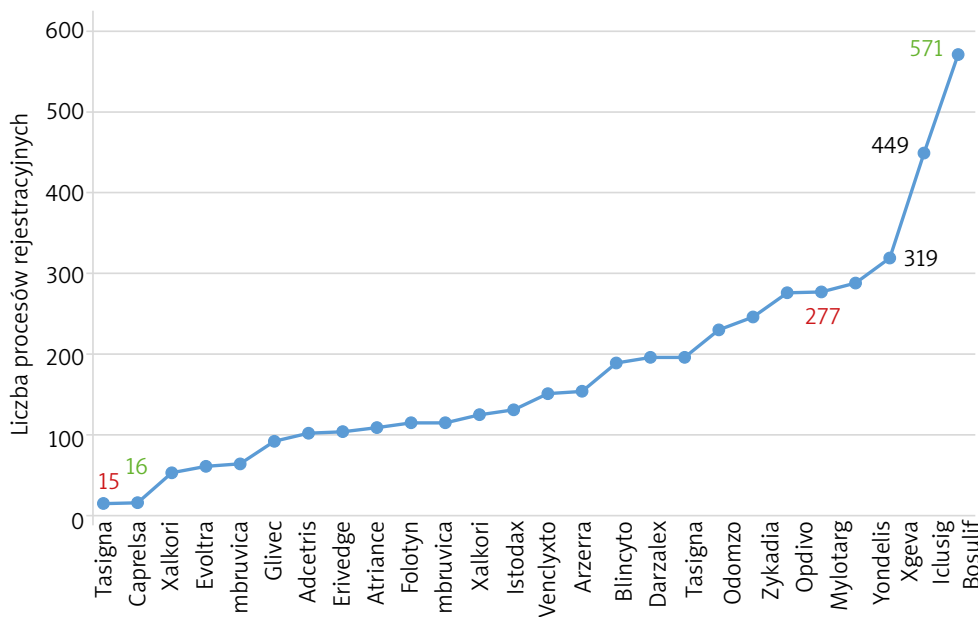
z wyżej wymienionych względów w takich sytuacjach uzasadnione jest prowadzenie badań jednoramiennych [Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfika-

cji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016].

Analizując praktykę EMA w zakresie leków onkologicznych zarejestrowanych na podstawie badań bez grupy kontrolnej, warto również przyjrzeć się dokładniej załączonym we wniosku dowodom. Co ciekawe, w większości procesów (18/26) do uzyskania dopuszczenia do obrotu (pozytywnej decyzji KE) wystarczyło przedstawienie tylko 1 badania jednoramiennego. W 4 procesach wnioskodawca uwzględnił 2 badania jednoramienne, natomiast tylko w 1 procesie wnioskow-



Rycina 3. Rok pierwszej rejestracji wskazania dla leków onkologicznych w latach 2006–2017



Rycina 4. Liczba uczestników w poszczególnych procesach rejestracyjnych dotyczących leków onkologicznych ocenianych na podstawie badań jednoramiennych

dawca załączył 3 badania bez grupy kontrolnej. Proces ten zakończył się negatywną decyzją KE.

Liczba uczestników

Kolejną kwestią wartą uwagi jest liczba uczestników badań jednoramiennych, która w przypadku wniosków dla leków onkologicznych wahała się między 15 a 571 (mediana 141 uczestników). W większości procesów dotyczących leków onkologicznych zarejestrowanych na podstawie badań jednoramiennych liczba uczestników wynosiła mniej niż 300 osób. Co ciekawe, minimalna populacja, która wystarczyła do rozszerzenia wskazania, liczyła jedynie 16 osób, natomiast w przypadku rejestracji pierwszego wskazania – 61 osób. Warto również zwrócić uwagę, że grupa nawet 277 uczestników (3 badania) czy 131 uczestników (1 badanie) nie gwarantowała uzyskania pozytywnej decyzji KE (ryc. 4).

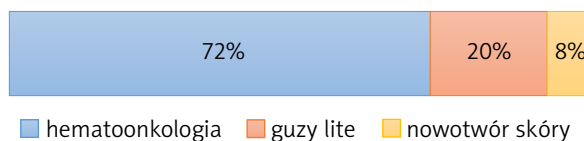
Warto zauważyć, że zdecydowana większość procesów dla leków onkologicznych zakończona pozytywną decyzją KE (72%) dotyczy wskazań hematologicznych, w dalszej kolejności guzów litych (20%) oraz nowotworów skóry (8%) (ryc. 5).

Przeprowadzona analiza praktyki rejestracyjnej EMA dla leków dopuszczonych do obrotu na podstawie dowodów o niskiej wiarygodności (badania jednoramiennie) na przykładzie leków onkologicznych pokazuje, że zjawisko to ma miejsce co najmniej od 2006 r. Wykazano, że ok. 1/5 leków onkologicznych w latach 2006–2017 dopuszczono do obrotu przy uwzględnieniu jedynie badań jednoramiennych. Jednak nie ma wyraźnej tendencji do stosowania takiej praktyki.

Plusy i minusy

Warto rozważyć prawdopodobne przesłanki decyzji rejestracyjnych EMA. Należy mieć na uwadze, że w niektórych stanach klinicznych lub w odniesieniu do populacji pediatrycznej nie jest możliwe przeprowadzenie badań o wyższej wiarygodności (badań z grupą kontrolną) niż badania jednoramiennie głównie ze względu na aspekty etyczne. Brak możliwości przedstawienia przez wnioskodawcę lepszych dowodów klinicznych oraz ich akceptacja przez EMA mogą również wynikać z braku alternatywy terapeutycznej w danym wskazaniu (*unmet need*) i niemożności zastosowania placebo jako komparatora np. w przypadku chorób rzadkich. Prawdopodobnie dotyczy to rejestracji leków dla pacjentów w takim stanie klinicznym, w którym mają oni ograniczone metody leczenia. Co więcej, są to prawdopodobnie rejestracje warunkowe, gdzie podmiot odpowiedzialny zmuszony jest zapewnić dane pochodzące z badań o wyższej wiarygodności (badania z randomizacją III fazy). Wydaje się, że lepsze jest dopuszczenie do obrotu leku, który ma udowodnioną skuteczność w badaniach niskiej jakości, niż pozostawienie chorego bez dostępu do jakiegokolwiek

„ Czy EMA, podejmując decyzję rejestracyjną, opiera się na skuteczności klinicznej bez wykazania przewagi nad alternatywnymi terapiami? „



Rycina 5. Obszary terapeutyczne leków onkologicznych zarejestrowanych na podstawie badań jednoramiennych

aktywnego leczenia. Skuteczność kliniczna w takim przypadku mierzona jest zastępczymi punktami końcowymi.

Czy EMA, podejmując decyzję rejestracyjną w takich przypadkach, opiera się na skuteczności klinicznej bez wykazania przewagi nad alternatywnymi terapiami? Bo jak inaczej można rozpatrywać skuteczność kliniczną na podstawie badań jednoramiennych jako jedynych dowodów? Niniejsza analiza nie pozwala na uzyskanie kompleksowych odpowiedzi na wszystkie nurtujące kwestie. Wiele z wyżej wymienionych aspektów praktyki rejestracyjnej EMA wymaga głębszej analizy na poziomie poszczególnych procesów.

Najważniejsze wnioski

1. Rejestracja leków onkologicznych przez EMA wyłącznie na podstawie badań jednoramiennych ma miejsce co najmniej od 2006 r.
2. 1/5 leków onkologicznych została zarejestrowana na podstawie badań jednoramiennych.
3. 72% rejestracji na podstawie badań jednoramiennych dotyczy wskazań hematologicznych.
4. W przypadku 83% procesów do uzyskania pozytywnej decyzji Komisji Europejskiej wystarczyło jedno badanie.
5. Minimalna liczba uczestników badania, która wystarczyła do rejestracji wskazania na podstawie badań jednoramiennych, wynosiła 16.

Paweł Močko, Justyna Tomassy,
Katarzyna Lasota, Joanna Augustyńska

Institut Arcana