

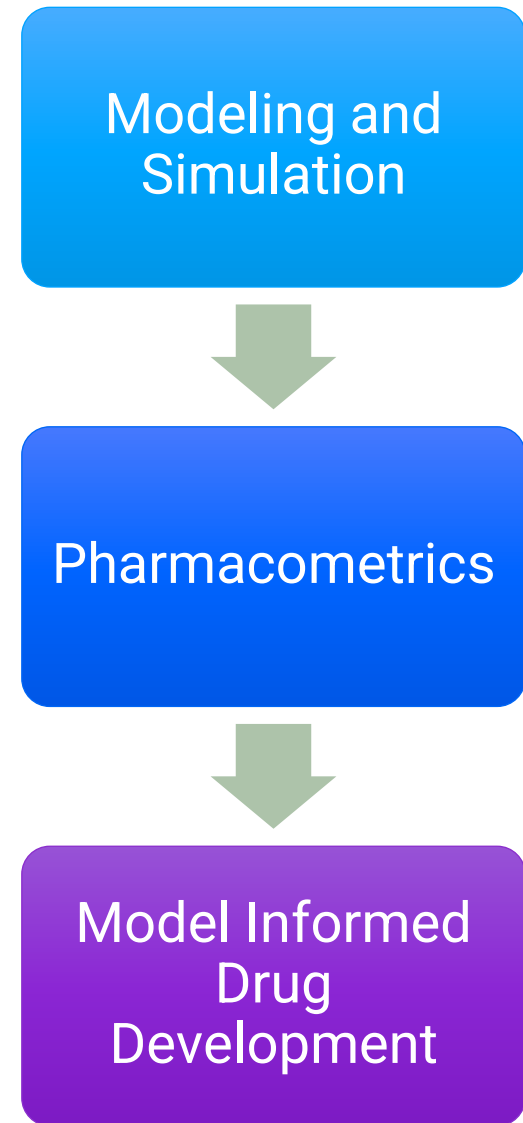
Pharmakometrie

Wie modellbasierte
Pharmaforschung globale
Gesundheitsziele effizienter
erreicht

Dr. sc. hum. Sven Mensing

Head of Pharmacometrics

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Ludwigshafen am Rhein

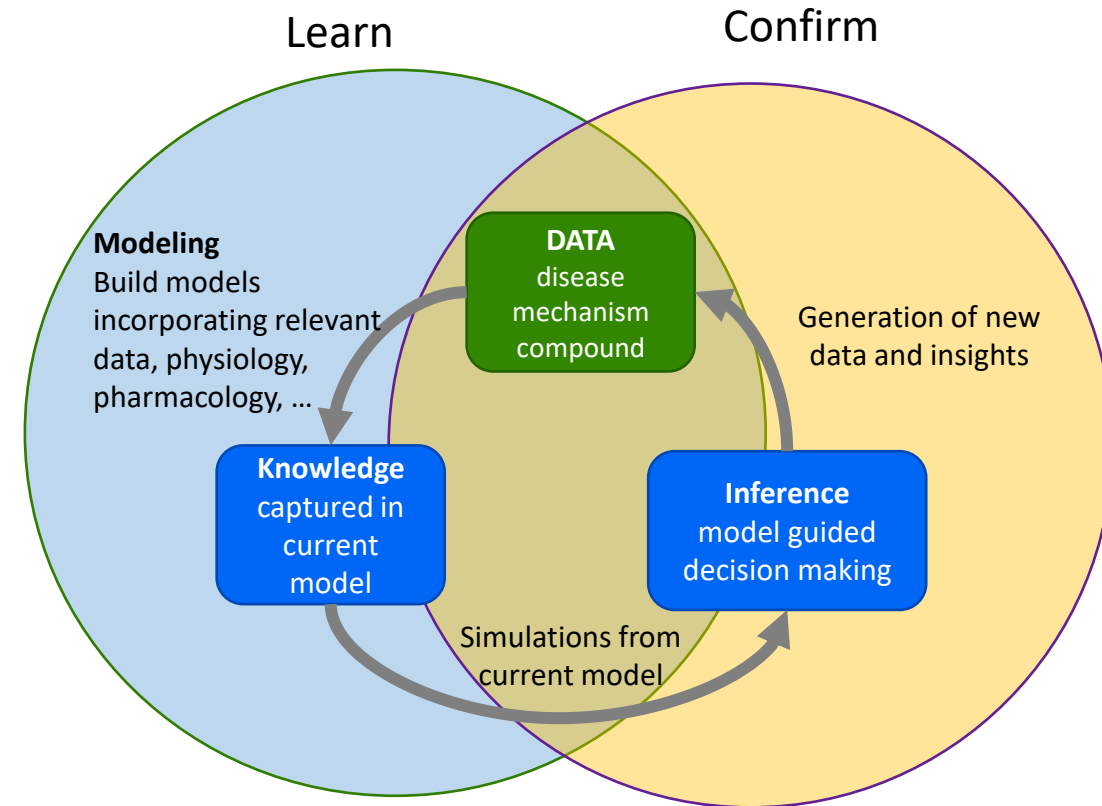


Model Informed Drug Development

FDA (KI-übersetzt):

"MIDD-Ansätze verwenden verschiedene **quantitative Methoden**, um das **Nutzen-Risiko-Verhältnis** von Arzneimitteln in der Entwicklung zu **bewerten**. Bei erfolgreicher Anwendung können MIDD-Ansätze klinische **Studien effizienter** gestalten, die **Zulassungschancen erhöhen** und die Dosierung sowie therapeutische **Individualisierung optimieren** – auch **ohne zusätzliche dedizierte Studien**.

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/model-informed-drug-development-pilot-program>



Pfizer Veröffentlichung zu „Model Informed Drug Development“ (MIDD)

"Insgesamt führte die **Anwendung von MIDD** zu durchschnittlichen jährlichen **Einsparungen von etwa 10 Monaten Entwicklungszeit** und 5 Millionen US-Dollar pro Programm.

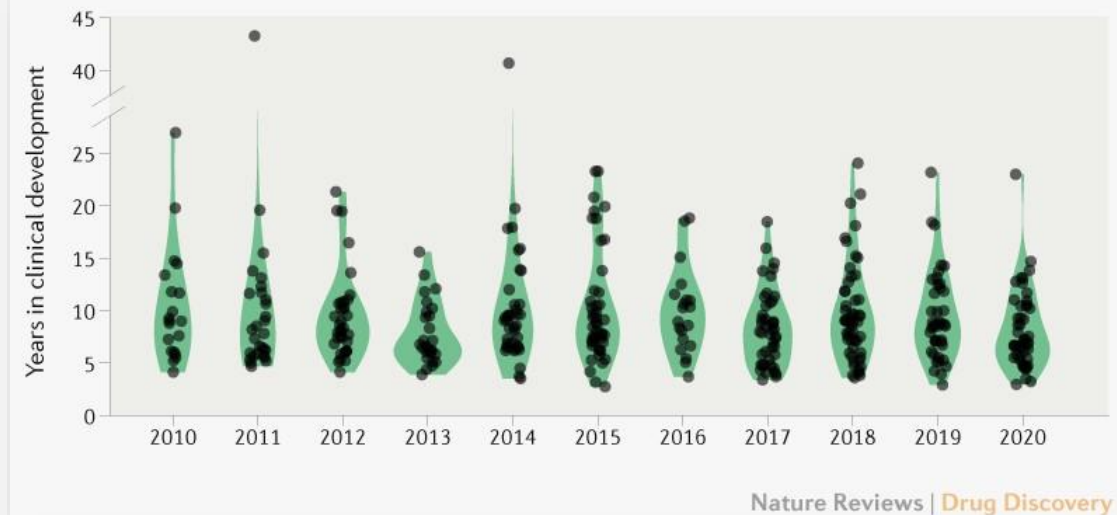
Die systematische Anwendung von MIDD-Ansätzen führte zu **erheblichen Zeit- und Kosteneinsparungen** im gesamten Arzneimittelentwicklungsportfolio und trug zusätzlich zu **datenbasierten Entscheidungen** bei.

Die verstärkte Nutzung von MIDD-Ansätzen ist ein Treiber zur Verbesserung der Effizienz in der Arzneimittelentwicklung."

(KI-übersetzt)

Sahasrabudhe, V., Nicholas, T., Nucci, G., Musante, C.J. and Corrigan, B. (2025), **Impact of Model-Informed Drug Development on Drug Development Cycle Times and Clinical Trial Cost.** Clin Pharmacol Ther, 118: 378-385. <https://doi.org/10.1002/cpt.3636>

Gewöhnlich ~9 Jahre klinische Entwicklungszeit
Brown 2021 [PMID: 34759309]



Regulatory factor	Effect (years)	95% CI
Accelerated approval	-3.0	(-4.5, -1.5)
Breakthrough designation	-1.3	(-2.6, 0.0)
Orphan designation	+1.5	(+0.4, +2.6)
> 1 Review cycle	+1.8	(+0.4, +3.2)

Akzeptanz Mathematischer Modelle

MIDD für Hepatitis C Kombinationstherapie



Appeal number: T 2044/19-3.3.01
European Patent No. 2 968 301 (14 719 977.2)
Combination of two antivirals for treating hepatitis C
Patentee: AbbVie Inc.

European Patent Office 2019

These modelling tests are not absolute proof for the claimed effect; yet, absolute proof is not required. In view of the declaration TM13, it appears that the mathematical model used in the opposed patent reasonably predicts the effectiveness of the claimed DAA combination therapy.

Aktueller Entwurf FDA Guidance

„**Pädiatrische Extrapolation** wird in der ICH E11(R1)10-Leitlinie definiert als „ein Ansatz zur Bereitstellung von **Evidenz** zur Unterstützung der **wirksamen und sicheren Anwendung von Arzneimitteln** in der **pädiatrischen Population**, wenn davon ausgegangen werden kann, dass der Krankheitsverlauf und die erwartete Antwort auf ein Arzneimittel in der pädiatrischen [Ziel-]Population und der **Referenzpopulation** (Erwachsene oder andere pädiatrische Population) **hinreichend ähnlich** sind (z. B. hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und/oder Dosierung) [...]

Wenn ein gewisses Maß an pädiatrischer Extrapolation gerechtfertigt ist, können **Bayesianische Methoden** in Betracht gezogen werden, um **Daten von Erwachsenen** in der Analyse einer pädiatrischen Studie zu **nutzen**, indem eine informative A-priori-Verteilung verwendet wird, die auf den Ergebnissen früherer Erwachsenenstudien basiert.“

KI-übersetzt

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-bayesian-methodology-clinical-trials-drug-and-biological-products>

Use of Bayesian Methodology in Clinical Trials of Drug and Biological Products Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Scott Goldie at Scott.Goldie@fda.hhs.gov, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2026
Biostatistics

Beispiel – Gelenkerkrankungen bei Kindern

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

- Chronische Gelenkentzündungen, die Schmerzen und Bewegungseinschränkungen verursachen
- Trotz moderner Medikamente gibt es noch unerfüllte medizinische Bedürfnisse
- Neue Behandlungsmöglichkeiten werden dringend benötigt

Zwei Formen bei Kindern:

- Polyartikuläre JIA (pcJIA) – mehrere Gelenke betroffen
- Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA) – Gelenkentzündung kombiniert mit Hauterkrankung

Die Herausforderung – Von Erwachsenen lernen

Das Ziel: Verstehen, ob ein Medikament, das bei Erwachsenen wirkt, auch Kindern helfen kann

Bei Erwachsenen bereits erfolgreich:

- Rheumatoide Arthritis (RA)
- Psoriasis-Arthritis (PsA)

Die zentrale Frage: Können wir die Erkenntnisse von erwachsenen Patienten auf Kinder übertragen?

Die Lösung: MIDD (Model-Informed Drug Development)

- Modelle helfen, diese Übertragung wissenschaftlich fundiert durchzuführen
- Kinder müssen keinen unnötigen Studien ausgesetzt werden

Die Methode – Wie funktioniert das MIDD-Modell?

Schritt 1: Daten von Kindern sammeln

- Zwei Studien mit insgesamt 84 Kindern
 - 51 Kinder mit pcJIA
 - 33 Kinder mit einer Hauterkrankung (Atopische Dermatitis)
- Untersuchung: Wie verarbeitet der kindliche Körper das Medikament?

Schritt 2: Computermodell erstellen

- **Populations-Pharmakokinetik (PopPK)-Modell:** Beschreibt den Weg des Medikaments durch den Körper
 - 2-Kompartiment-Modell mit Körpergewicht als Kovariate
 - Berücksichtigung verschiedener Formulierungen (IR solution BID vs. ER tablet QD)

Schritt 3: Exposure Matching

- Vergleich der Medikamentenspiegel (AUC_{24,ss} und C_{max,ss}) zwischen Kindern und Erwachsenen
- Ziel: Vergleichbare Konzentrationsprofile in beiden Populationen

Schritt 4: Wirksamkeit vorhersagen

- Nutzung von **Exposure-Response (E-R)-Modellen** aus Erwachsenenstudien:
 - Zeitkontinuierliche Markov chain Modelle für pcJIA/RA
 - Logistische Regressionsmodelle für JPsA/PsA
- Nutzung von **Real-World-Patientendaten für Simulationen** mit realistischen Patientencharakteristika
 - OM1 PremiOM JIA Datenbank
 - Optum Market Clarity Data

Der Erfolg – Was bedeutet das für betroffene Kinder?

Zulassung durch Regulierungsbehörden:

- **FDA-Zulassung (2024)** basierend auf diesen MIDD-Ergebnissen
- Für die Behandlung von:
 - Polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pcJIA)
 - Juveniler Psoriasis-Arthritis (JPsA)
- **Regulatorische Anerkennung:** FDA/EMA akzeptieren MIDD-basierte pädiatrische Extrapolation als wissenschaftlich validen Ansatz

Vorteile dieser MIDD-Methode:

- **Schnellerer Zugang** zu wirksamen Medikamenten für Kinder
- **Weniger belastende Studien** an Kindern notwendig
- **Wissenschaftlich fundierte Sicherheit** durch quantitative Modellierung
- **Effiziente Ressourcennutzung** in der Arzneimittelentwicklung
- **Datengetriebene Entscheidungsfindung** statt rein empirischer Studien

Wie geht es weiter? – Kontinuierliche Überwachung:

- **Laufende Langzeitstudien** evaluieren Sicherheit bei Kindern
- Aufgrund vergleichbarer Exposition wird **ähnliches Sicherheitsprofil** wie bei Erwachsenen erwartet
- **Post-Marketing-Surveillance** und kontinuierliche RWD-Sammlung

MIDD – Ein Schlüsselkonzept für die Zukunft

Warum MIDD?

- Verbindet heterogene Daten und Modelle zu einem transparenten Gesamtbild
- Maximale Effizienz in der Medikamentenentwicklung
- Evidenzbasierte Entscheidungen anstatt empirisches Trial-and-Error

MIDD im KI-Zeitalter:

- KI liefert Antworten – **Experten liefern Validierung und Kontext**
- Kritisches Denken wird zur Kernkompetenz

In einer Welt voller schneller Antworten schaffen gründliche Analysen die Sicherheit, die Patienten brauchen.

abbvie

Industrieperspektive auf die Vorteile des FDA MIDD-Pilotprogramms

- **Beschleunigte Zeitpläne** für Go/No-Go-Entscheidungen, unterstützt durch M&S (Modeling & Simulation)
- Den Bedarf für eine **klinische Studie obsolet** machen
- Reduzierte **Studiengröße**
- Zulassung durch eine einzelne zulassungsrelevante Studie plus Gesamtheit der Evidenz
- **Zulassungsweg** für Indikationen, die andernfalls nicht untersucht würden
- **Schneller** zur richtigen Dosis gelangen
- Abstimmung mit dem Unternehmen und mit der FDA erreichen

Galluppi, 2021 [PMID: 33991429]

KI-übersetzt

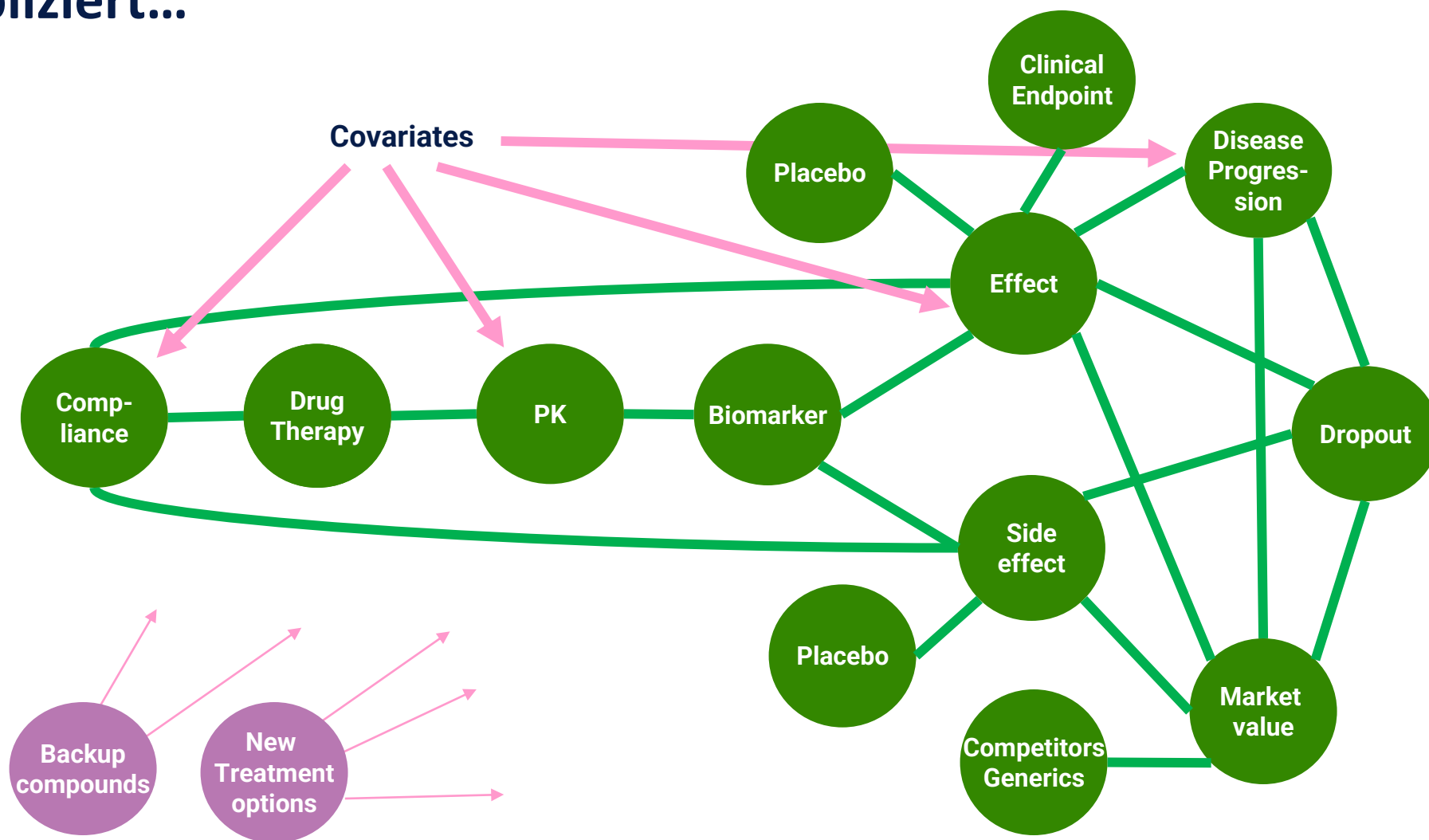
Pharmakometrie

- Quantitative Wissenschaft, die mathematische Modelle nutzt, um Dosis-Expositions-Wirkungs-Beziehungen zu beschreiben
- Integration von präklinischen, klinischen und Real-World-Daten

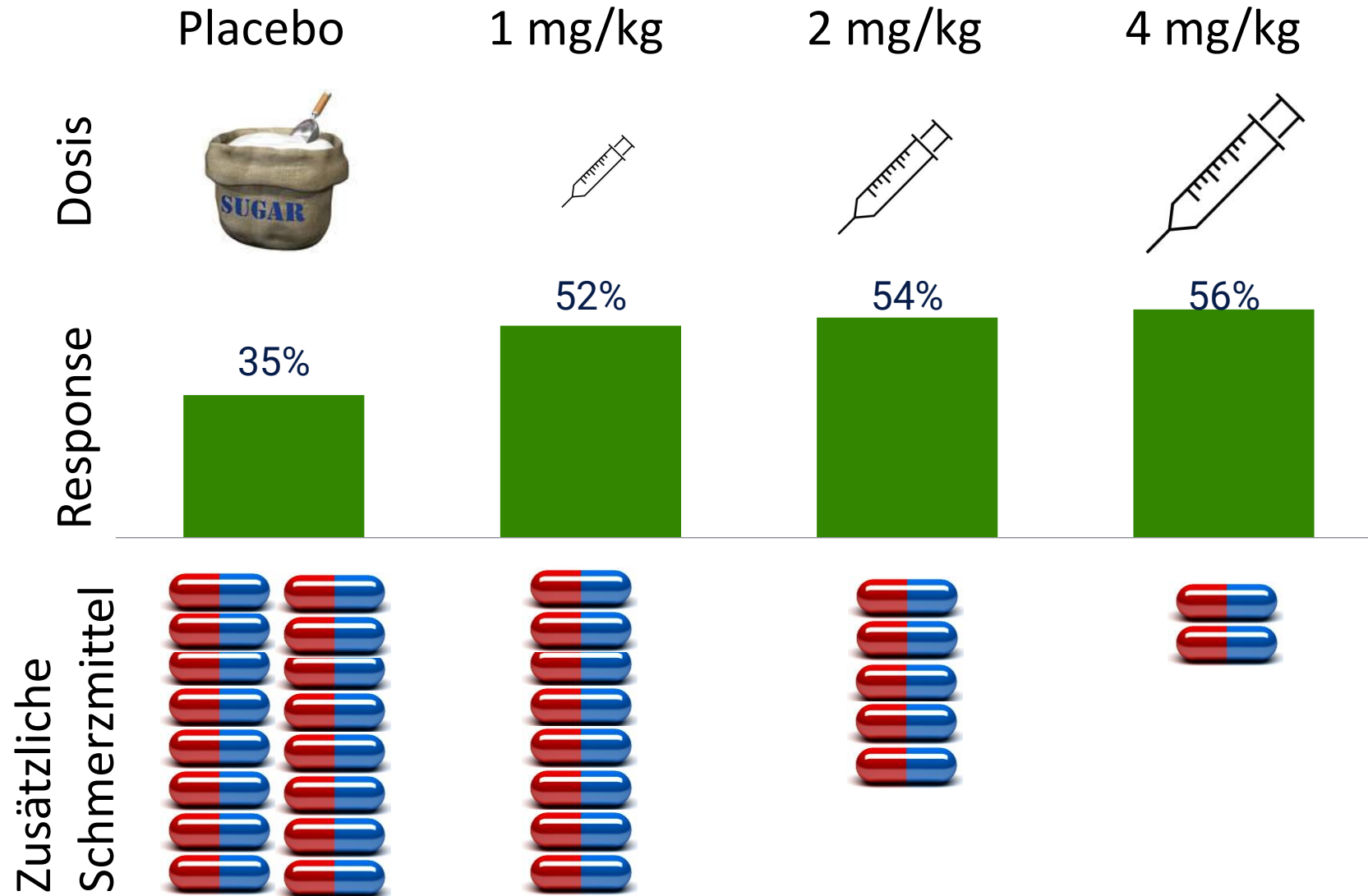
Pharmakometrie ermöglicht es uns, mit begrenzten Daten maximale Evidenz zu generieren

- Datengetrieben, aber mechanistisch fundiert
- Variabilität als zentrale Größe, nicht als Störfaktor
- Simulation ermöglicht proaktive statt reaktive Entscheidungen
- Lernen ist ein kontinuierlicher, formalisierter Prozess
- Präzision durch Quantifizierung von Unsicherheit

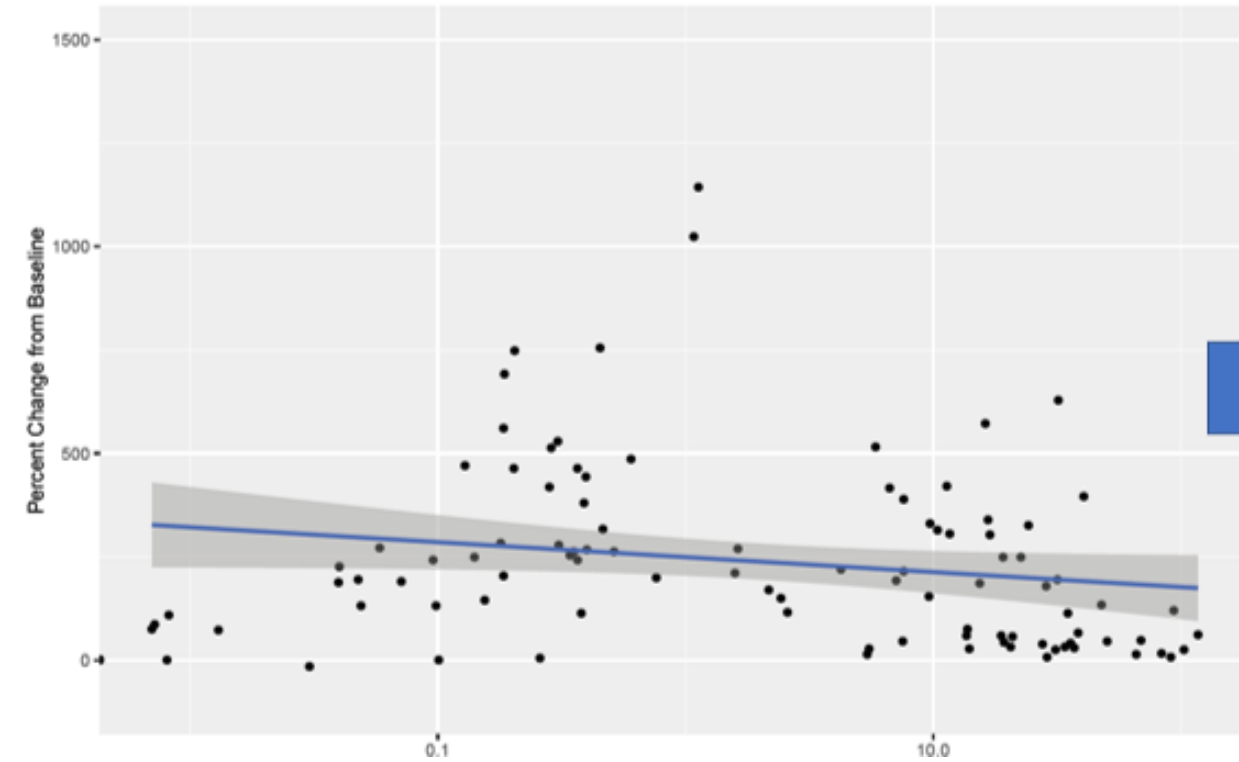
Es ist kompliziert...



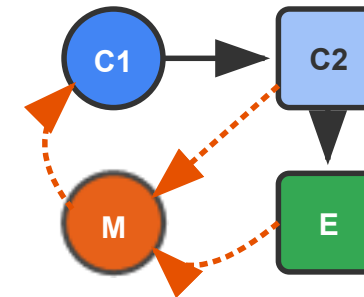
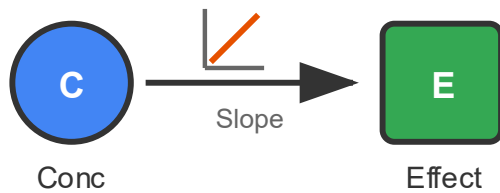
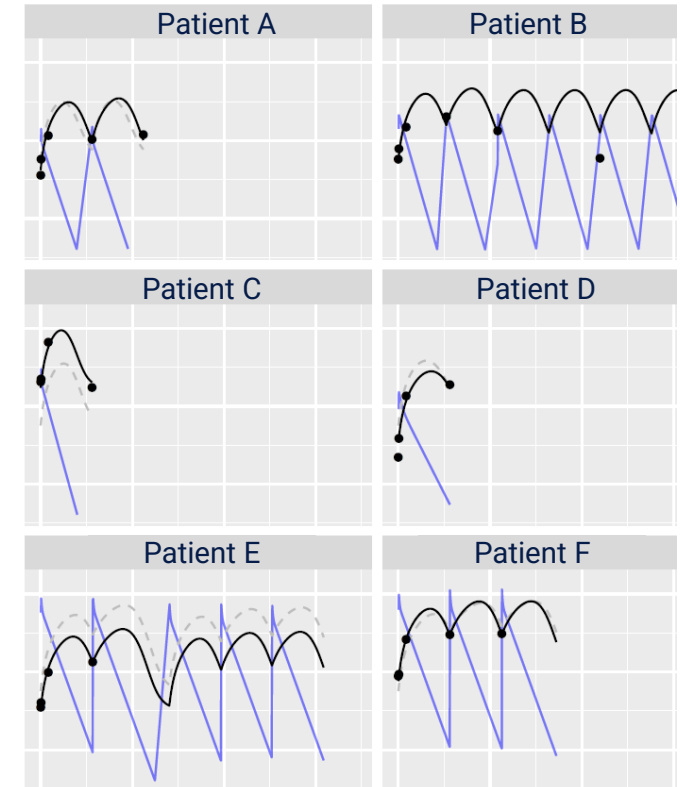
Umfrage



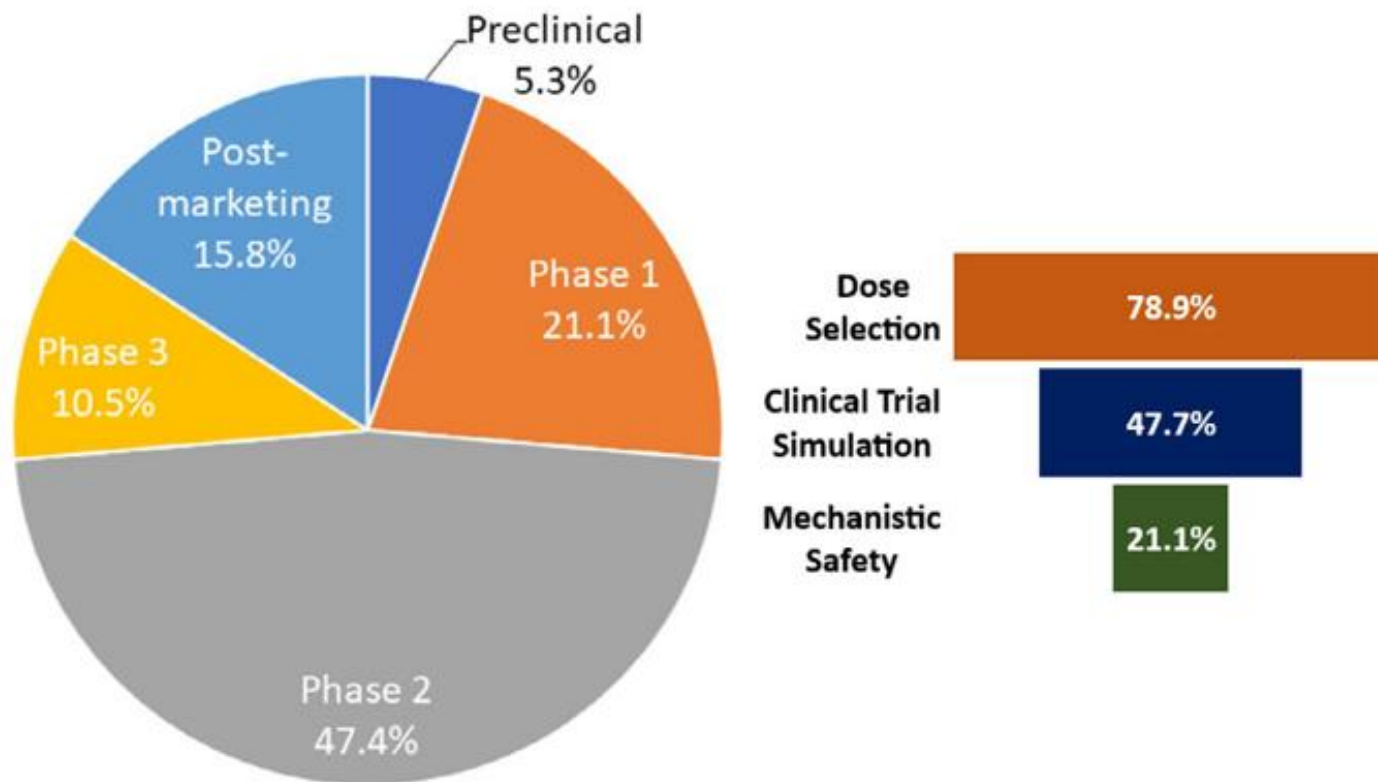
Hysteresis als Beispiel



Modellierung



Wo MIDD den größten Einfluss hat



Galluppi, 2021 [PMID: 33991429]

FDA zu Project Optimus:

„...betont die Auswahl einer Dosis oder mehrerer Dosen, die nicht nur die Wirksamkeit eines Arzneimittels maximiert, sondern auch die Sicherheit und Verträglichkeit.“

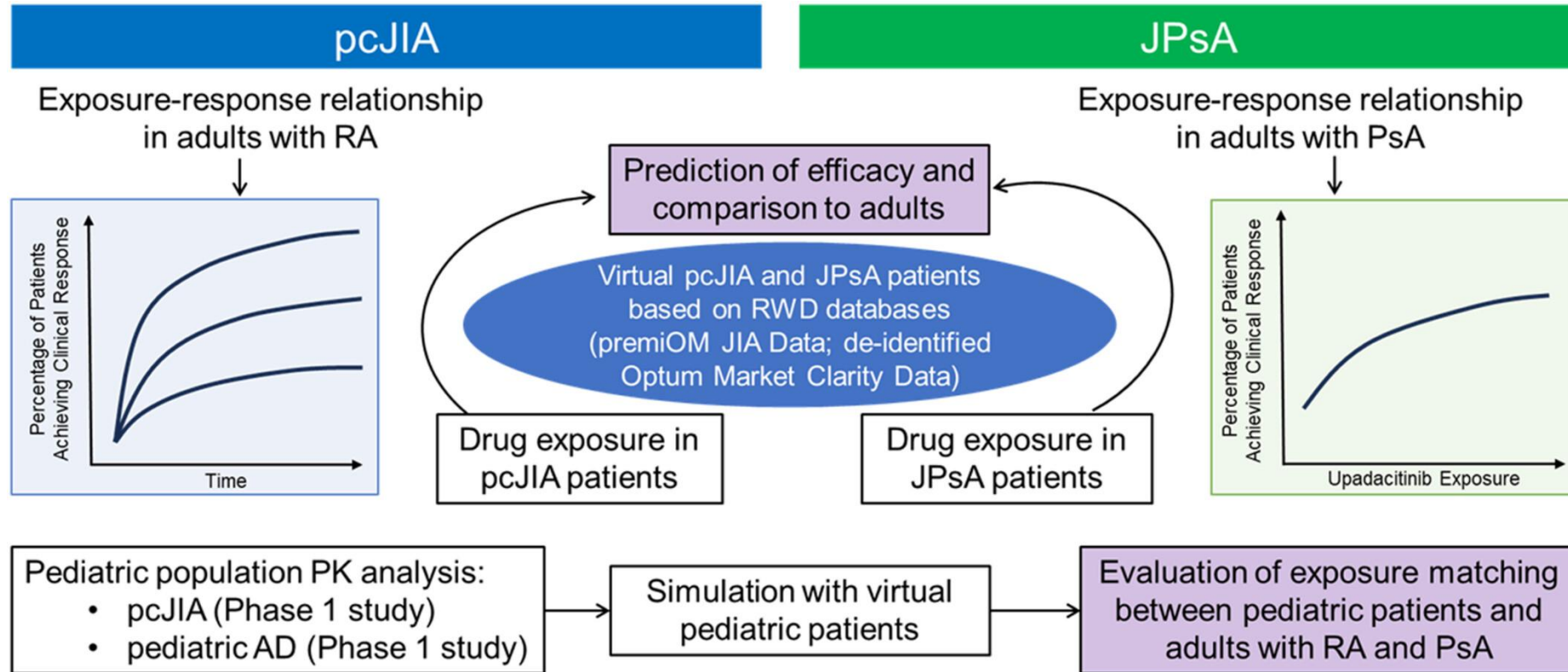
„Strategien zur Dosisfindung und Dosisoptimierung entwickeln, die nicht-klinische und klinische Daten bei der Dosisauswahl nutzen,“

„diese Studien so früh wie möglich im Entwicklungsprogramm und so effizient wie möglich durchführen“

KI-übersetzt

<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-optimus>

Die Methode



Qian, Y., Schlachter, L., Eckert, D., Stodtmann, S., Shmagel, A., Peng, Y., Liu, W. and Mohamed, M.-E.F. (2024), **Extrapolation of Upadacitinib Efficacy in Juvenile Idiopathic Arthritis Leveraging Pharmacokinetics, Exposure-Response Models, and Real-World Patient Data.** Clin Pharmacol Ther, 116: 1635-1645. <https://doi.org/10.1002/cpt.3441>

Die Ergebnisse – Was haben wir herausgefunden?

Gewichtsbasierte Dosierung für Kinder:

- Die Medikamentenmenge ist an das Körpergewicht des Kindes angepasst

Exposure Matching – Vergleich der Konzentrationsprofile:

- **AUC_{24,ss} und C_{max,ss}** bei Kindern und Erwachsenen innerhalb von 20% Toleranz
- Ratio zu Erwachsenen RA/PsA:
 - AUC_{24,ss}: 0.81–0.96 (alle Altersgruppen)
 - C_{max,ss}: 0.90–1.19 (alle Altersgruppen)
- **Das bedeutet:** Vergleichbare systemisches Konzentrationsprofil → ähnliche Medikamentenwirkung ist zu erwarten

Wirksamkeits-Vorhersage (Exposure-Response-Simulationen):

- Nutzung etablierter E-R-Modelle aus Erwachsenenstudien
- Simulationen mit angepassten Patientencharakteristika von Kindern (Real-World-Daten)
- **Ergebnis:** Das Medikament sollte bei Kindern mindestens genauso gut wirken wie bei Erwachsenen

Statistische Non-Inferiority-Bestätigung:

- **95% Konfidenzintervall** der Response-Differenz (Kinder vs. Erwachsene) lag **unterhalb der vordefinierten Non-Inferiority-Margen**
- Für alle evaluierten Endpunkte:
 - pcJIA: CR, LDA, ACR70, ACR50, ACR20
 - JPsA: sIGA 0/1, ACR70, ACR50

Die Ergebnisse: vergleichbares Konzentrationen und Wirksamkeiten

Qian, Y., Schlachter, L., Eckert, D., Stodtmann, S., Shmagel, A., Peng, Y., Liu, W. and Mohamed, M.-E.F. (2024), **Extrapolation of Upadacitinib Efficacy in Juvenile Idiopathic Arthritis Leveraging Pharmacokinetics, Exposure-Response Models, and Real-World Patient Data.** Clin Pharmacol Ther, 116: 1635-1645. <https://doi.org/10.1002/cpt.3441>

