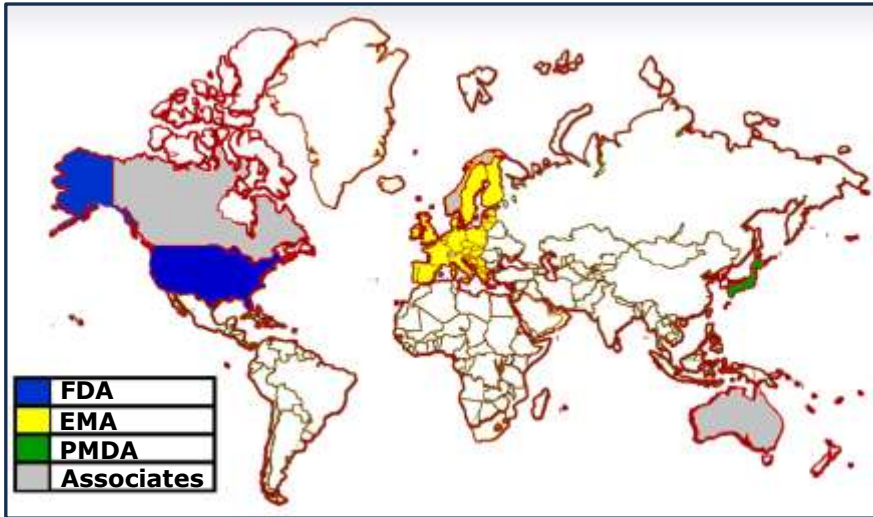


Vereinbarkeit von globaler Zulassung und nationalen Bewertungsverfahren

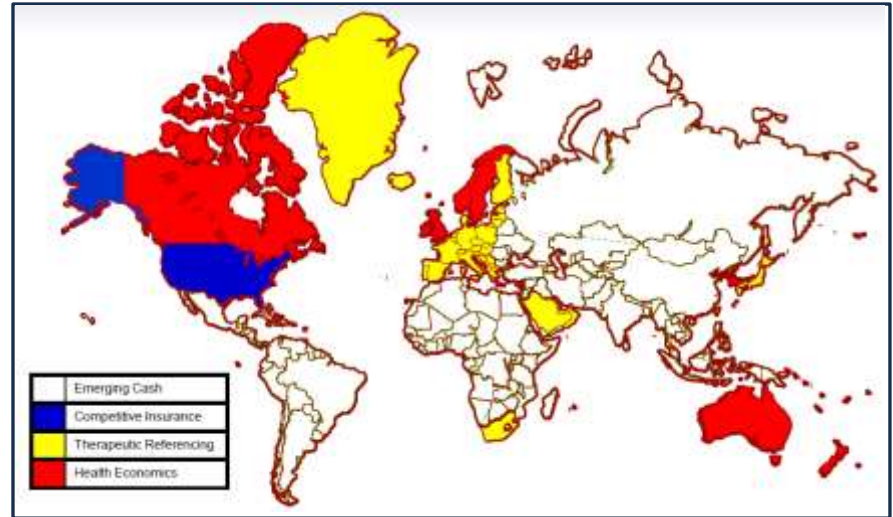
Dr. Markus Frick

Zulassung & HTA: Zwei Welten?

Zulassungswelt / ICH-Welt



HTA-Welt / Erstattungswelt



ZS Associates 2011



Zulassung & HTA: Zwei Welten oder ein Multiversum ?

Zulassungswelt / ICH-Welt



ICH
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Human Pharmaceuticals

ICH Guidelines / Work Products

Q Quality Guidelines
Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.

S Safety Guidelines
ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reproductive toxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability, the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

E Efficacy Guidelines
The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.

M Multidisciplinary Guidelines
These are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (eSTRI).

Logos: FDA, Pmda

HTA- / Erstattungswelten

Variation in acceptance of SO across disease areas and HTAs

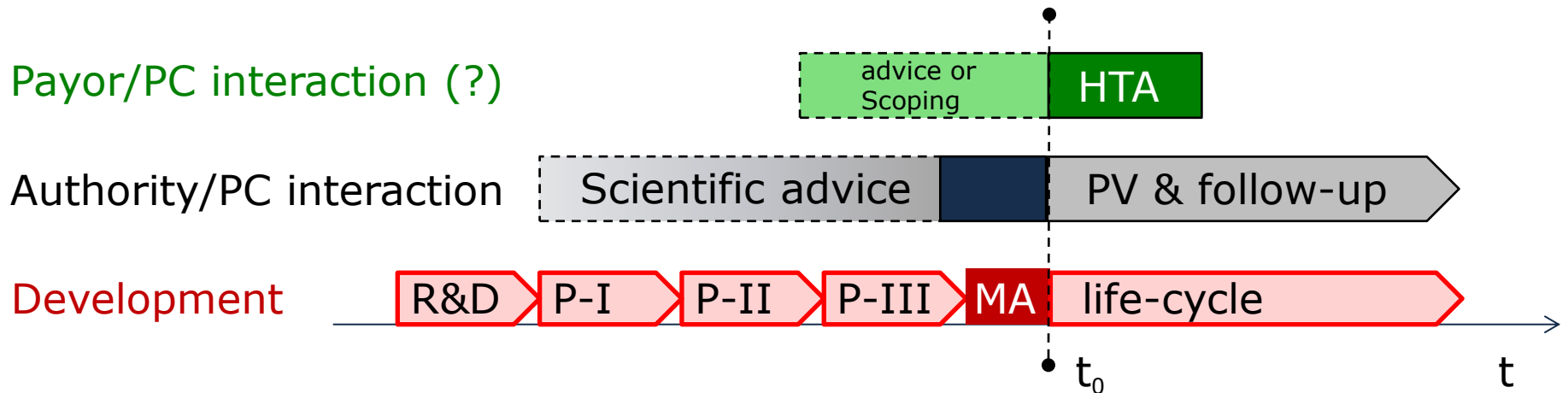
Disease	SO	HAS	NICE	IQWiG	AHRQ	CADTH/ CDR	PBAC	SMC
Diabetes	HbA1c				N/A			
CVD	BP			N/A	N/A			
	LDL			N/A	N/A			
Oncology	TTP			N/A	N/A			
	TTF			N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	PFS			N/A				
Osteoporosis	BMD		N/A	N/A	N/A		N/A	
HIV	Viral load CD4 count		N/A	N/A	N/A			

Accepted
Accepted with reservations
Not accepted
No comment given
N/A: No appraisal reporting outcome identified

SO = surrogate endpoints

Heron Evidence Development Ltd. Sedelnikova M, Lock K, Modha R

Zulassung & HTA: Zeitliche Verschränkung



PC: Pharmaceutical company
PV: Pharmacovigilance
MA: Marketing authorisation
Authority: MA-authority, i.e. EMA
i : option

Zulassung & HTA: Gemeinsamkeiten & Unterschiede

Bewertungsgegenstand

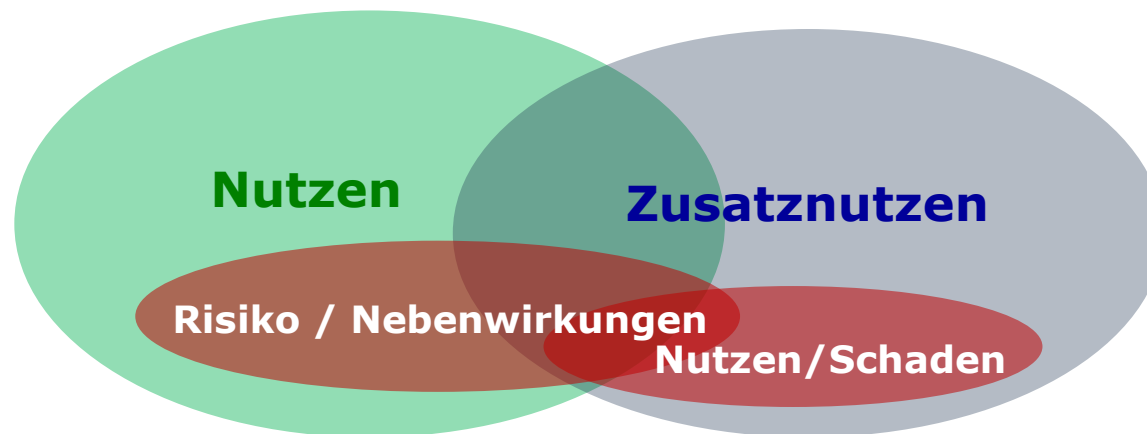
Labeled indication

Article 26
1. The marketing authorisation shall be refused if, after verification of the particulars and documents listed in Articles 8, 10, 10a, 10b and 10c, it is clear that:
(a) the risk-benefit balance is not considered to be favourable; or
(b) its therapeutic efficacy is insufficiently substantiated by the applicant; or
(c) its qualitative and quantitative composition is not as declared.

Directive 2001/83/EC

Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.

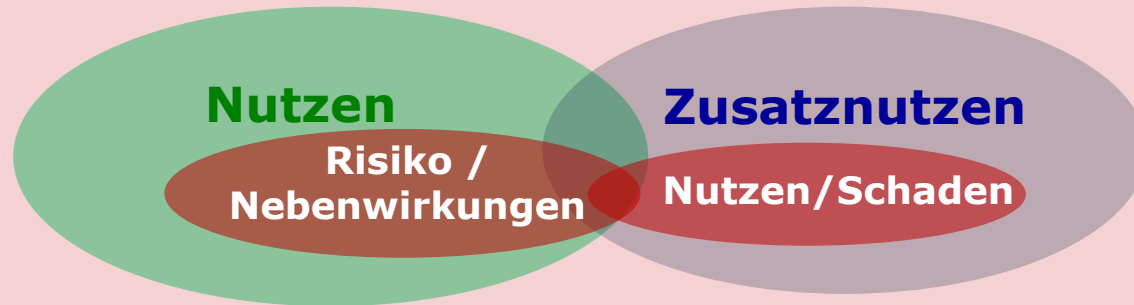
§35a (1) SGB V



Zulassung & HTA: Gemeinsamkeiten & Unterschiede

Bewertungsgegenstand

Labeled indication



Datengrundlage

Primär Zulassungsstudien:

Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen **grundsätzlich die Zulassungsstudien** zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss **weitere Nachweise** verlangen. [AM-NV]

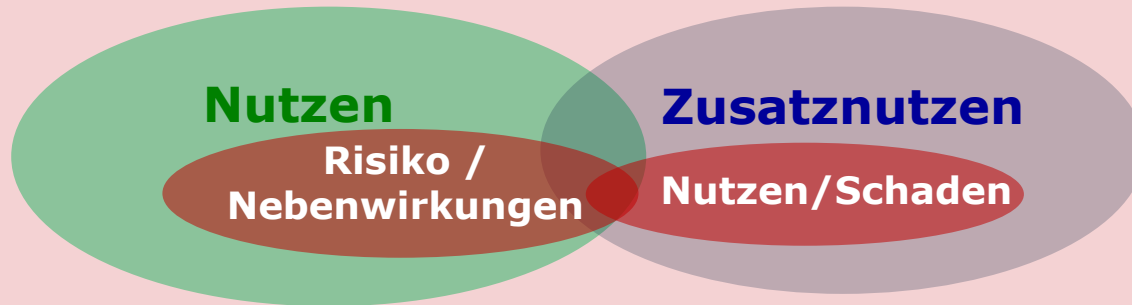
(Frühe) Beratung unter Beteiligung der Zulassungsbehörden:

Eine Beratung vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase drei oder zur Planung klinischer Prüfungen soll unter **Beteiligung** des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Paul-Ehrlich-Instituts stattfinden [§35a (7) SGB V]

Zulassung & HTA: Gemeinsamkeiten & Unterschiede

Bewertungsgegenstand

Labeled indication



Datengrundlage

Primär Zulassungsstudien:

Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen **grundsätzlich die Zulassungsstudien** zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss **weitere Nachweise** verlangen. [AM-NV]

(Frühe) Beratung unter Beteiligung der Zulassungsbehörden:

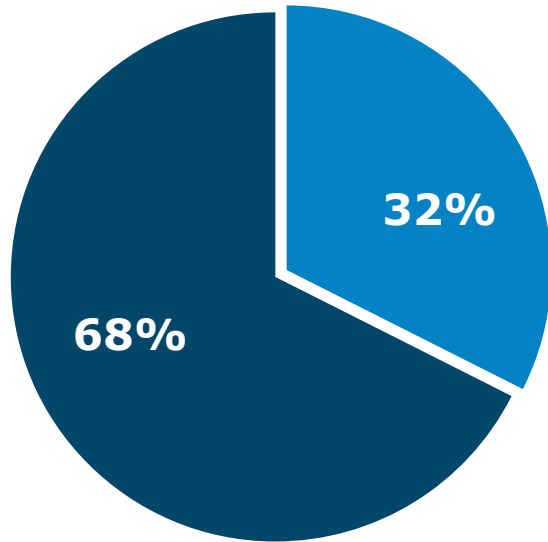
Eine Beratung vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase drei oder zur Planung klinischer Prüfungen soll unter **Beteiligung** des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Paul-Ehrlich-Instituts stattfinden [§35a (7) SGB V]

Bewertungsmethodik

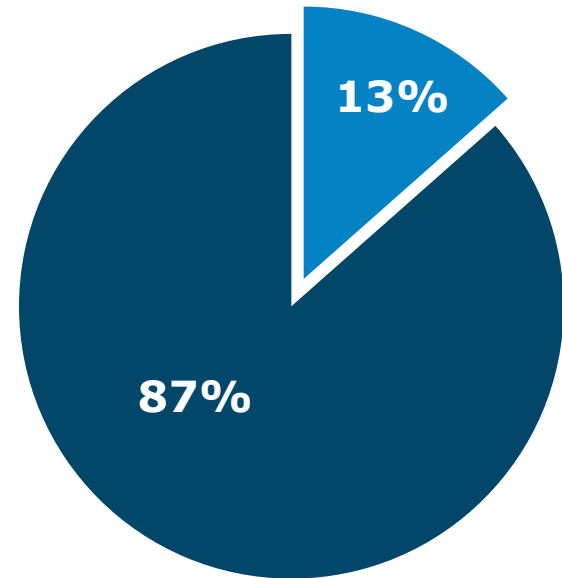
„Evidentiary Standards“

Evidentiary Standards: Ist Konvergenz zwischen Zulassung und HTA sinnvoll?

Verfahren (n=37)



Subpopulationen (n=141)



- ZN nicht zuerkannt nach detaillierter Auswertung der Studienergebnisse
- ZN nicht zuerkannt aus sonstigen Gründen (nicht passendes Studiendesign)

Datenbasis: Tragende Gründe zu G-BA Beschlüssen zu abgeschlossenen Verfahren mit vollständigem Dossier - Stand 12.05.2015 (ohne Zusatznutzen bewertet: 37 Verfahren und 141 Subpopulationen, ohne Erstverfahren bei Verfahrenswiederholungen)

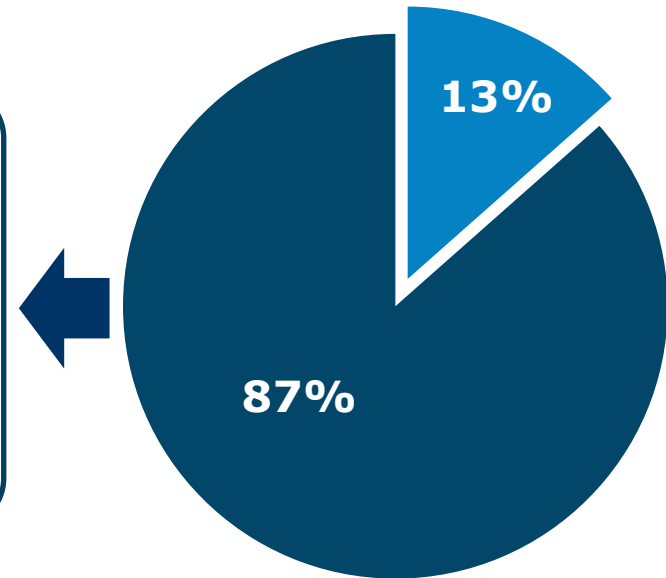
Evidentiary Standards: Ist Konvergenz zwischen Zulassung und HTA sinnvoll?

Subpopulationen (n=141)

Beispiele

Bezeichnung	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß
nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene	Beleg	beträchtlich
nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt

Bezeichnung	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß
Patientinnen mit HER2-positivem, operablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs	Zusatznutzen gilt als nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt
Frauen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend	Hinweis	beträchtlich
Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline	Zusatznutzen gilt als nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt



- ZN nicht zuerkannt nach detaillierter Auswertung der Studienergebnisse
- ZN nicht zuerkannt aus sonstigen Gründen (nicht passendes Studiendesign)

Datenbasis: Tragende Gründe zu G-BA Beschlüssen zu abgeschlossenen Verfahren mit vollständigem Dossier - Stand 12.05.2015 (ohne Zusatznutzen bewertet: 37 Verfahren und 141 Subpopulationen, ohne Erstverfahren bei Verfahrenswiederholungen)

Subpopulationen: Ableitung oft aus Zulassungstext (FI)

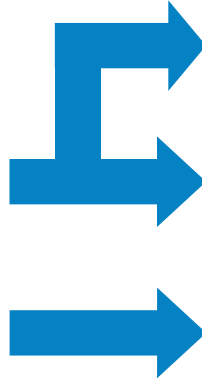
4.1 Anwendungsgebiete

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben.

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und



Slot	Komparator	Outcome
Hochaktive RRMS Non-Responder auf ≥ 1 Jahr INF-Therapie	Glatirameracetat	0
Hochaktive RRMS Non-responder auf < 1 Jahr INF-Therapie	INF-β	0
Rasch progrediente schwere RRMS	INF-β	+ Hinweis

Subpopulationen: Auswirkung auf Pricing und Versorgung

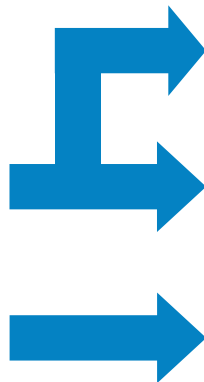
4.1 Anwendungsgebiete

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben.

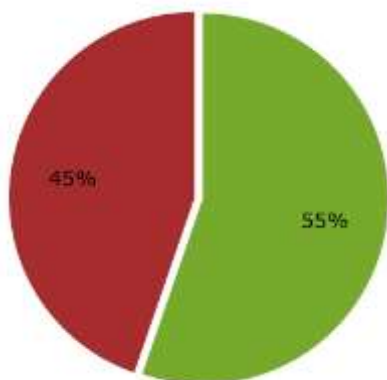
oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und

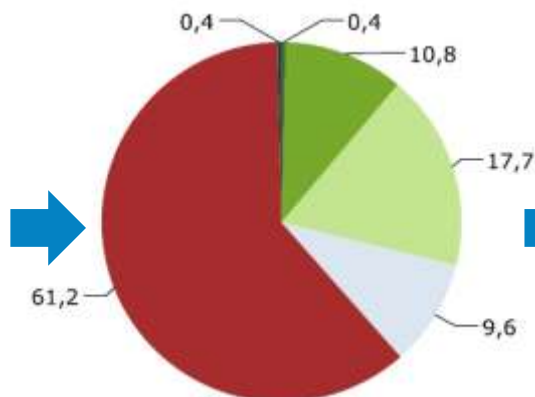


Slot	Komparator	Outcome
Hochaktive RRMS Non-Responder auf ≥ 1 Jahr INF-Therapie	Glatirameracetat	0
Hochaktive RRMS Non-responder auf < 1 Jahr INF-Therapie	INF-β	0
Rasch progrediente schwere RRMS	INF-β	+ Hinweis

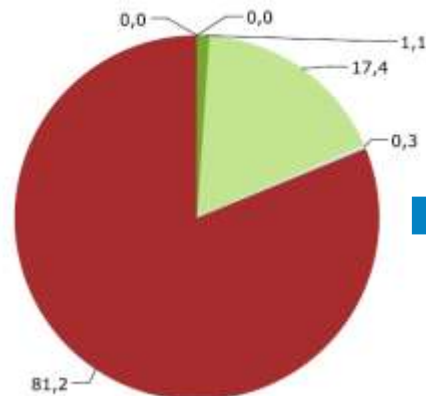
Produktebene



Subgruppenebene



Prävalenzebene „Verhandlungsebene“



Mischpreis

■ nicht quantifizierbar ■ erheblich ■ beträchtlich ■ gering ■ kein ZN ■ geringerer ZN

Subpopulationen: Auswirkung auf Pricing & Versorgung

Aktuell: Regreßdrohung
(trotz Mischpreis !)

Zukunft: GKV-SV fordert sogar
Versorgungsausschluß

Verordnung von Präparaten mit G-BA-Beschlüssen

Für einige Arzneimittel hat der Gemeinsame Bundesausschuss festgestellt, dass kein oder nur ein eingeschränkter Zusatznutzen besteht. Die Verordnung solcher Arzneimittel kann ggf. als nicht wirtschaftlich oder nur für spezielle Indikationen als wirtschaftlich angesehen werden.

Wir würden Sie heute gerne über Ihre Verordnungen von ausgewählten Präparaten mit G-BA Beschlüssen informieren.

Ihre Verordnungen von ausgewählten Präparaten mit G-BA-Beschlüssen Q4/2013 bis Q3/2014 (VO-Ausschlüsse bzw. Therapiehinweise und Top 10 Nutzenbewertung)¹

Rang	Handelsname	Wirkstoff	Zusatznutzen	DDO	Ihre Kosten (brutto)
1	Inegy	Simvastatin und Ezetimib		3.830	8.456,32 €
2	Ezarel	Ezetimib		900	1.887,09 €
3	VELMETIA	Metformin und Sitagliptin	Eingeschränkt	5.650	11.671,91 €
4	DIFCLIR	Fidaxomicin	Eingeschränkt	30	6.570,12 €
5	XELEVIA	Sitagliptin	Eingeschränkt	3.430	6.556,34 €
6	ELIQUIS	Apixiban	Eingeschränkt	1.790	5.854,25 €
7	JANUMET	Metformin und Sitagliptin	Eingeschränkt	3.162	5.614,06 €
8	ONGLYZA	Sitagliptin	Eingeschränkt	2.555	4.812,14 €
9	EUCREAS	Metformin und Vitagliptin	Kein Zusatznutzen	2.610	4.754,47 €
10	ICANDRA	Metformin und Vitagliptin	Kein Zusatznutzen	870	1.792,25 €
11	FORXIGA	Dapagliflozin	Kein Zusatznutzen	368	833,33 €
12	GALVUS	Vitagliptin	Kein Zusatznutzen	405	824,52 €

Bitte bedenken Sie bei Ihren Verordnungen in Zukunft noch besser die Nutzenbewertung des G-BA – zum Wohle Ihrer Patienten. Gerne stellen wir Ihnen heute die aktuelle Liste der Nutzenbewertungen des G-BA zur Verfügung. Unter www.gkv-arztberatung.de in der Rubrik Arzneimittel können Sie je Quartal die aktuelle Liste kostenfrei abrufen.

¹ Die Zuweisung basiert auf Ihren Verordnungsdaten von Q4/2013 bis Q3/2014 (12 Monate). Ein ADK/RTS-Versicherter auf Basis der zum Analysezeitraum aktuellen G-BA Beschlüsse. Darstellung ausschließlich von Präparaten mit keinem oder nur eingeschränktem Zusatznutzen.



Argumentationspapier des GKV-Spitzenverbandes zur Arzneimittelpolitik

2. Weiterentwicklung des AMNOG – allgemein

eine **Beschränkung der Erstattungspflicht** durch die Krankenkassen auf bestimmte werthaltige Teilindikationen. In Deutschland sind die nach Patientengruppen unterschiedlichen Ergebnisse über den **(Teil-)Leistungsausschluss** abzubilden.

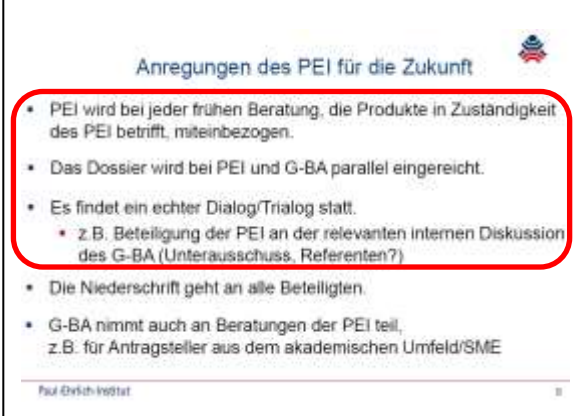
GKV-SV Papier vom 30. April 2015


Fazit

- Zulassung und HTA sind verknüpft
- Evidentiary Standards unterscheiden sich. Dies ...
 - ist ein fact of life
 - ist nur z.T. durch unterschiedliche Aufgaben bedingt
 - hat Auswirkung auf die Versorgung
- Eine Konvergenz der ES mit der Zulassung ist sinnvoll
- Gleiches gilt für evidenzbasierte Leitlinien & Fachgesellschaften
- Bisherige Abstimmungsmechanismen reichen nicht aus
 - Wann und wo wäre der Einfluß von Zulassung und FG sinnvoll ?
 - Belastbare Strukturen, „ladungsfähige Adresse“

Fazit

- Zulassung und HTA sind verknüpft
- Evidentiary Standards unterscheiden sich. Dies ...
 - ist ein fact of life
 - ist nur z.T. durch unterschiedliche Aufgaben bedingt
 - hat Auswirkung auf die Versorgung
- Eine Konvergenz der ES mit der Zulassung ist sinnvoll
- Gleiches gilt für evidenzbasierte Leitlinien & Fachgesellschaften
- Bisherige Abstimmungsmechanismen reichen nicht aus
 - Wann und wo wäre der Einfluß von Zulassung und FG sinnvoll ?
 - Belastbare Strukturen, „ladungsfähige“ Adresse



Anregungen des PEI für die Zukunft 

- PEI wird bei jeder frühen Beratung, die Produkte in Zuständigkeit des PEI betrifft, miteinbezogen.
- Das Dossier wird bei PEI und G-BA parallel eingereicht.
- Es findet ein echter Dialog/Trialog statt.
 - z.B. Beteiligung der PEI an der relevanten internen Diskussion des G-BA (Unterausschuss, Referenten?)
- Die Niederschrift geht an alle Beteiligten.
- G-BA nimmt auch an Beratungen der PEI teil, z.B. für Antragsteller aus dem akademischen Umfeld/SME

Paul Ehrlich Institut

Evidentiary Standards: Trade-off zwischen 2 Fehlern

PERSPECTIVES

OPINION

The risks of risk aversion in drug regulation

Hans-Georg Eichler, Brigitte Bloech-Daum, Daniel Brasseur, Alasdair Brockersidge, Hubert Lauffkens, June Ralov, Tomas Schimsson, Christian K. Schwelker and Guido Rasi

Abstract | Drugs are approved by regulatory agencies on the basis of their assessment of whether the available evidence indicates that the benefits of the drug outweigh its risks. In recent years, regulatory agencies have been criticized both for being overly tolerant of risks or being excessively risk-averse, which reflects the challenge in determining an appropriate balance between benefit and risk with the limited data that is typically available before drug approval. The negative consequences of regulatory tolerance in allowing drugs onto the market that turn out to be unsafe are obvious, but the potential for adverse effects on public health owing to the absence of new drugs because of regulatory risk-aversion is less apparent. Here, we discuss the consequences of regulatory risk-aversion for public health and suggest what might be done to best align acceptance of risk and uncertainty by regulators with the interests of public health.

Regulatory agencies are tasked to ensure that only those drugs for which the benefits outweigh the risks are licensed. However, there are no hard and fast rules, and different stakeholders may arrive at divergent conclusions when balancing the expected benefits of a drug against the harms it might cause once allowed onto the market. In addition, pre-licensing studies can only provide estimates of benefits and risks, which leaves room for uncertainty around the size of the effect and the probability of harms in a given patient population ('known unknowns'). There is also a chance — usually not quantifiable — that hitherto-undespected adverse effects might become apparent only after licensing ('unknown unknowns').

Against this background, two questions become paramount: first, how much risk is acceptable for a given or anticipated benefit? Second, how much uncertainty is acceptable at the time of marketing authorization? Over the past decade, regulators have often been criticized for being overly risk-tolerant and accepting too much uncertainty when

approving drugs but, at the same time, they have also been criticized for being overly risk-averse and requesting too much data or delaying decisions because of an unwillingness to leave room for uncertainty.

In this article, we share our reflections about these two key questions, examine the consequences of risk aversion for public health, and speculate what might be done to best align regulators' risk acceptance with the interests of public health. Individual regulators and other stakeholders have disparate notions of risk; these include the concepts of uncertainty, hazards and the probability of adverse events¹. For the purpose of this discussion, we initially take a broad perspective of the term 'risk' including all of the above concepts.

Errors and consequences

Every decision provides an opportunity for error and unintended consequences — drug licensing decisions being no exception. Adopting concepts previously proposed by Beckman *et al.*² and Mizuki³,

we define the following distinct errors and unintended consequences in regulatory decision-making.

- A type I regulatory error: this describes a false-positive decision to license a drug, to allow it to stay on the market or to restrict its use in a subset of patients, if or where it causes more harm than good.
- A type II regulatory error: this describes a false-negative decision to deny a drug a license, to withdraw it from the market or to restrict its use in a subset of patients, if or where it would have caused more good than harm. It is important to note that a type II error that resulted in a delay of a few months is different in terms of consequences for public health from one that permanently kept a drug off the market.
- The opportunity cost associated with the unwillingness to accept some uncertainty: all research and development (R&D) resources are finite. Hence, the request from a regulatory agency for more data to reduce uncertainty about one product will not only delay the potential public health benefit from that medicine, but will also have the indirect and unintended consequence that the resources required are no longer available for R&D into another medicine that might yield more public health gain (Beckman *et al.*² refer to the opportunity cost as a 'type III error', but we do not use this terminology in the context of drug regulation because, unlike type I and type II errors, it is not binary and of a very different nature).

Type I regulatory errors have been discussed extensively in the medical and mainstream press; here, we focus on type II regulatory errors and opportunity costs.

"First, do no harm" or public health? "First, do no harm" is one of the principal precepts of medical ethics that health care professionals — including many regulators — have been taught. The origin of the phrase is uncertain but is often ascribed to Hippocrates; his eponymous oath includes the promise "to abstain from doing harm". In modern language, the approach may be considered to describe a rigid interpretation

The regulator's role



Protect public health ...

... against negative consequences from unsafe or ineffective medicines

When in doubt, be negative, "we need more information"

Worry about false-positive decision

"Type-1 error"

Balancing both errors requires acceptance of uncertainty

... against negative consequences from failing to meet unmet medical need

When in doubt, be positive, "it might be a patient's only hope"

Worry about false-negative decision

"Type-2 error"

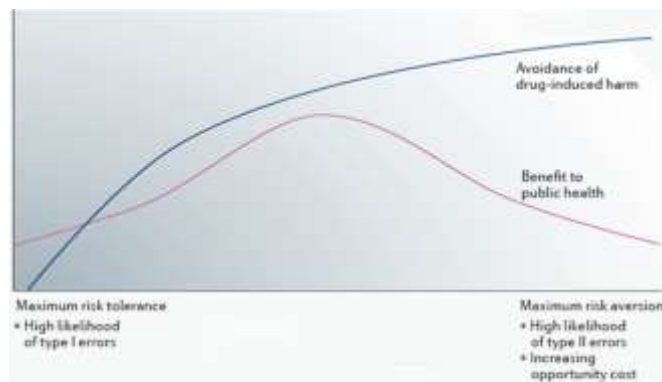


Figure 1 | Public health benefits versus risk aversion in drug regulation. This graph illustrates the relationship between risk tolerance and risk aversion by regulators on the x axis, and the expected outcomes in terms of either avoidance of drug-induced patient harm (blue line) or net public-health gains (purple line) on the y axis. If the regulators' goal is to avoid drug-induced adverse events, then a reluctance to accept a potential for harm for a given level of benefit will be a successful strategy, at will the request for larger data sets to minimize the likelihood of unpredicted adverse drug effects. However, moving too far to the right and beyond a 'sweet spot' of maximum efficiency, increased risk aversion or requests for more data are anticipated to result in diminishing net health gains from drug research and development. This unintended consequence is either the direct result of a type II error or the indirect result of increasing opportunity costs (see main text for more details).

Eichler: The risk of risk aversion

Nature Reviews Drug Discovery | AOE, published online 15 November 2013, doi:10.1038/nrd4129

PERSPECTIVES

OPINION

The risks of risk aversion in drug regulation

Hans-Georg Eichler, Brigitte Bloechl-Daum, Daniel Brossmer, Alasdair Brockersidge, Hubert Lauffkens, June Raine, Tomas Salmonsén, Christian K. Schwelker and Gábor Rasi

Abstract | Drugs are approved by regulatory agencies on the basis of their assessment of whether the available evidence indicates that the benefits of the drug outweigh its risks. In recent years, regulatory agencies have been criticized both for being overly tolerant of risks or being excessively risk-averse, which reflects the challenge in determining an appropriate balance between benefit and risk with the limited data that is typically available before drug approval. The negative consequences of regulatory tolerance in allowing drugs onto the market that turn out to be unsafe are obvious, but the potential for adverse effects on public health owing to the absence of new drugs because of regulatory risk-aversion is less apparent. Here, we discuss the consequences of regulatory risk-aversion for public health and suggest what might be done to best align acceptance of risk and uncertainty by regulators with the interests of public health.

Regulatory agencies are tasked to ensure that only those drugs for which the benefits outweigh the risks are licensed. However, approving drugs but, at the same time, they have also been criticized for being overly risk-averse and requesting too much data or if an unwillingness to extend the time for public health benefits to be accepted with individual stakeholders have these include safety hazards because events' discussion, we effective of the term best concepts, an opportunity consequences — drug licensing decisions being no exceptions. Adapting concepts previously proposed by Beckman *et al.*¹ and Marinko².

we define the following distinct errors and unintended consequences in regulatory decision-making.

- A type I regulatory error: this describes a false-positive decision to license a drug, to allow it to stay on the market or to allow it on the market for a defined subset of patients, if or where it causes more harm than good.
- A type II regulatory error: this describes a false-negative decision to deny a drug a licence, to withdraw it from the market or to restrict its use in a subset of patients, if or where it would have caused more good than harm. It is important to note that a type II error that resulted in a delay of a few months is different in terms of consequences for public health from one that permanently kept a drug off the market.
- The opportunity cost associated with the unwillingness to accept some uncertainty: all research and development (R&D) resources are finite. Hence, the request from a regulatory agency for more data to reduce uncertainty about one product will not only delay the potential public health benefit from that medicine, but will also have the indirect and unintended consequence that the resources required are no longer available for R&D into another medicine that might yield more public health gain (Beckman *et al.*¹ refer to the opportunity cost as a 'type III error', but we do not use this terminology in the context of drug regulation because, unlike type I and type II errors, it is not binary and of a very different nature).

Type I regulatory errors have been discussed extensively in the medical and mainstream press; here, we focus on type II regulatory errors and opportunity costs.

"First, do no harm" or public health? "First, do no harm" is one of the principal precepts of medical ethics that health care professionals — including many regulators — have been taught. The origin of the phrase is uncertain but is often ascribed to Hippocrates; his eponymous oath includes the promise "to abstain from doing harm". In modern language, the approach may be considered to describe a rigid interpretation

Over the past decade, regulators have often been criticized for being overly risk-tolerant and accepting too much uncertainty when

Regulatory agencies are tasked to ensure that only those drugs for which the benefits outweigh the risks are licensed. However, approving drugs but, at the same time, they have also been criticized for being overly risk-averse and requesting too much data or if an unwillingness to extend the time for public health benefits to be accepted with individual stakeholders have these include safety hazards because events' discussion, we effective of the term best concepts, an opportunity consequences — drug licensing decisions being no exceptions. Adapting concepts previously proposed by Beckman *et al.*¹ and Marinko².

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY ADVANCE ONLINE PUBLICATION © 2013 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved.

The regulator's role

Protect public health ...

... against negative consequences from unsafe or ineffective medicines

When in doubt, be negative, "we need more information"

Worry about false-positive decision

"Type-1 error"

Balancing both errors requires acceptance of uncertainty

... against negative consequences from failing to meet unmet medical need

When in doubt, be positive, "it might be a patient's only hope"

Worry about false-negative decision

"Type-2 error"

The way forward

We have presented arguments why over-reliance to 'first do no harm', or a rigid interpretation of the precautionary principle^{4,7}, may not be the best guide to regulatory decision-making, as it will not help society achieve the goal of maximum health benefit.

