Klinische Studien – Einführung und Überblick

Dr. Dirk Hasenclever

IMISE, Leipzig

Dirk.Hasenclever@IMISE.uni-Leipzig.de

Voraussetzungen aus Biometrie I

- Diagnostik von Verzerrungsquellen in klinischen Daten und Methoden der Biasvermeidung
- Grundlagen der Statistik: Schätzen und Hypothesenvergleich
- Überlebenszeitdaten
- Regression (linear, logistisch, Cox)
- Modell- anpassung, -selektion, -vergleich, -diagnostik

Definition Klinischer Studien

Jede am Menschen durchgeführte Untersuchung mit dem Ziel, klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder zu bestätigen und/oder alle Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, um deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit festzustellen.

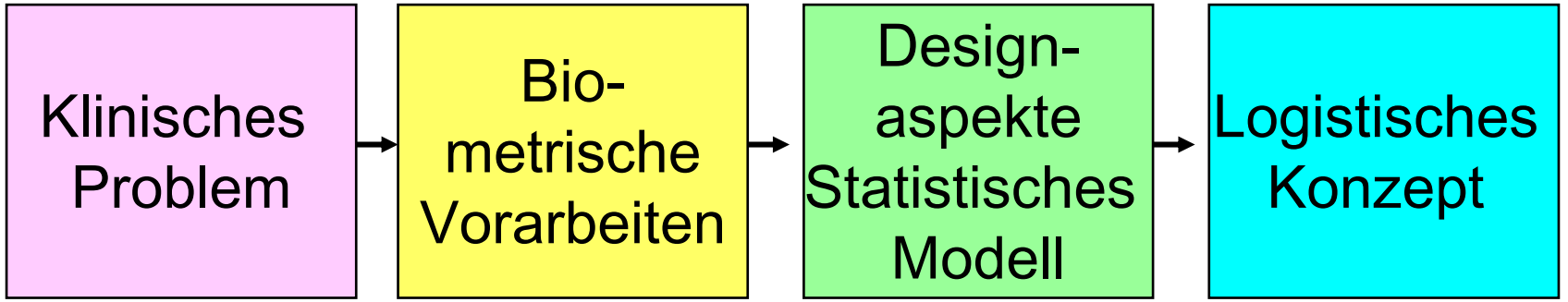
Guideline E6 ICH-GCP



Ziele der Vorlesung

- Typen medizinischer Fragestellungen
- Dazugehörige Studientypen:
  - Biometrisches Design und
  - Spezielle statistische Probleme
- Techniken der Evidenzsynthese für biometrische Modelle
- Einblick in Studienlogistik und rechtliche/ethische Studienvoraussetzungen
- Medizinischer Hintergrund in ausgewählten Fallbeispielen
- Übung: Mitarbeit an konkreter Studienplanung/ bzw. Krankheitsmodell

Planung einer klinischen Studie



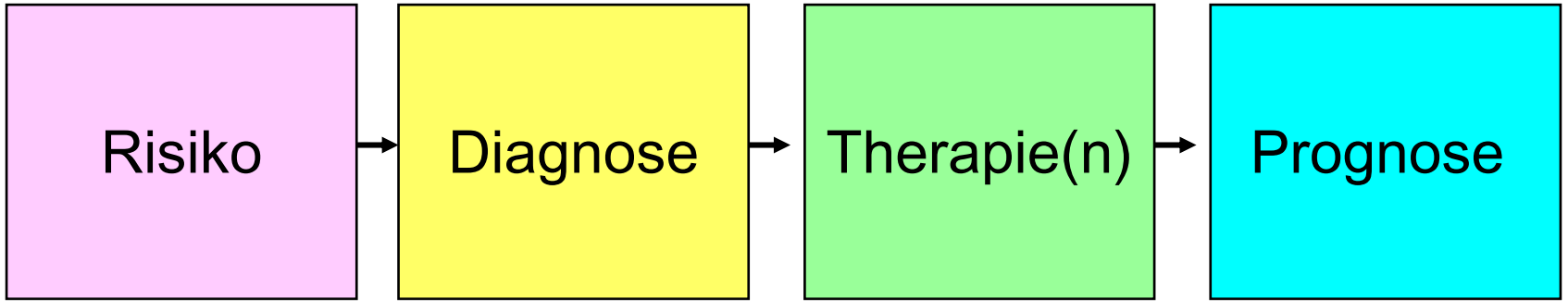
- **Hintergrund**
  - **Medizinisch**
  - **biologisch**
  - **logistisch**
  - **ökonomisch**

- **Modell der Krankheit – Evidenz-synthese**
- **Endpunkte/ Kriterien**
- **Evidenz zu relevanten Raten/ Größen**
- **Präzisierung Fragestellung**

- **Studien-design**
- **Bias-vermeidung**
- **statistische Annahmen**
- **Schätzer/ Tests**
- **Fallzahl-kalkulation**
- **statistischer Analyseplan**

- **Finanzierung**
- **Durchführ-ungsanleitung**
- **Datenerhebung + CRFs**
- **Daten- + Materialfluss**
- **Qualitäts-kontrolle + Monitoring**

Klinische Fragestellungen



- **Inzidenz / Prävalenz**
- **Relative Risiken nach Exposition (Ätiologie)**
- **Krankheits-ausbreitung**
- **...**

- **Kenngrößen diagnos-tischer Tests**
- **Vergleich von DTs**
- **Kombinationen von DTs**
- **Diagnose-strategien**
- **Screening**

- **Wirksamkeit / Toxizität von Therapeutika**
- **Vergleich von Therapeutika**
- **Kombination von Therapeutika**
- **Therapie-strategien**

- **Prädiktion von Therapie-ergebnissen /Krankheits verlauf**
- **Validierung von Endpunkten**
- **Kosten-effektivität**

Klinische Fragestellungen II

- Zuordnung zur Risiko, Diagnose, Therapie, Prognose nicht immer scharf.
- Bei Zulassung oder Etablierung von neuen Einzelinterventionen (Medikament, diagnostischen Test) gibt es ein Phasenkonzept innerhalb des jeweiligen Bereichs.
- Es gibt Kombinations-Fragestellungen
  - Kombination mehrerer Interventionen
  - Evtl. aus mehreren Bereichen (Diagnose/Therapiestrategien, Screeningstudien.)

Methoden der Evidenzsynthese

- Kritische Lektüre..
- Metaanalyse/Metaregression
- Priorbefragungen
- Evidenzbasierter Prior für absolute und bedingte Raten
- Modelle klinischer Zusammenhänge
  - Wahrscheinlichkeitsbäumen und
  - funktionelle Zusammenhänge
  - Komplexe mathematische Modelle

Studienimplementation und -durchführung

- Ethische Probleme
  - Patientenschutz
  - Zumutbarkeit
  - Abbruch einer Studie
- Logistik des Datenflusses
- Qualitätsanforderungen
- Regularien/ AMG/ GCP
- Studiensekretariat/ Mahnwesen/ Studiendatenbank

Wer braucht Studien?

- Industrie für die Zulassung von Arzneimitteln (➔Wertschöpfung)
- Wissenschaft und Öffentlichkeit zur Klärung von Fortschritt und Risiken in allen Bereichen, die für Unternehmen nicht von Bedeutung sind (nichtkommerzielle Studien)
- Patienten indem sie Zugang zu innovativen Therapieverfahren unter kontrollierten Bedingungen erhalten
- Ärzte, denn klinische Studien bilden Evidenzbasis für klinische Praxis

Arzneimittelzulassung

- Es ist nicht erlaubt, ein neues Arzneimittel zu vertreiben oder damit Handel zu treiben ohne eine staatliche Erlaubnis (Zulassung)
- Diese setzt den Nachweis der Wirksamkeit und der Vertretbarkeit der Risiken im Rahmen von klinischen Prüfungen voraus
- Näheres wird im Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt
- Hinweis: Das AMG gilt aber auch für alle nichtkommerziellen Studien zu Arzneimitteln

Definition (AMG)

Klinische Prüfung bei Menschen ist ...

jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

- **klinische und pharmakologische Wirkungen** von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder
- **Nebenwirkungen** festzustellen oder
- die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen,

mit dem **Ziel** sich von der **Unbedenklichkeit** oder **Wirksamkeit** der **Arzneimittel** zu überzeugen (§ 4 Absatz 23 AMG)

Arzneimittelforschung
Schritte bis zur Zulassung

- **Präklinische Vorarbeiten /Grundlagenforschung**:

- - Hypothese: Chemisches/Biochemisches Therapiekonzept
- - Synthese einer Wirkstoffklasse für eine molekulare Zielstruktur (Rezeptor, Metabolismus, Antigen)
- - Wirkung an Zellkulturen
- - Wirkung an Krankheitsmodellen im Versuchstier
- - Herstellung einer für den Menschen unbedenklichen Formel
- - Pharmakokinetische Daten an Grosstieren

Klinische Prüfungen von Arzneimitteln
Phase 1- 4

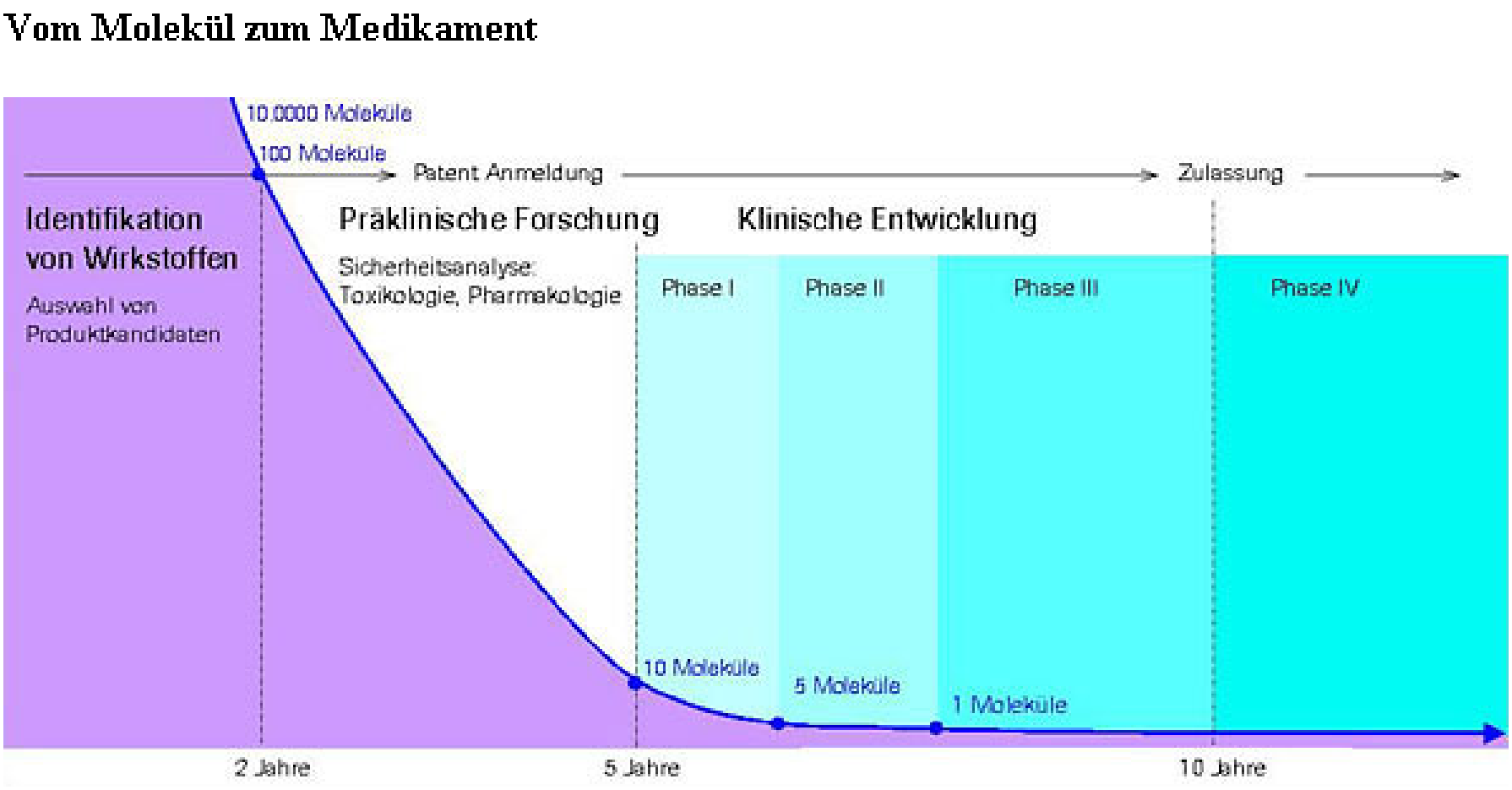
- **Klinische Prüfungen:**
- **Phase 1**: Pharmakologie und Verträglichkeit; Probanden (n= 30-100)
- **Phase 2**: Verträglichkeit, Dosisfindung, Wirkung; Patienten (n=100e)
- **Phase 3**: Vergleichende Wirksamkeitsprüfung bzgl Standardverfahren & Vertretbarkeit der Risiken; Patienten (n: bis einige 1000)

- **Zulassungsantrag an die Behörden**
- → **Phase 4**: Langzeitwirksamkeit in breiter Population, seltene Nebenwirkungen
- → **IITs – nicht-kommerzielle Investigator Initiatated Trials**

Arzneimittelforschung
Schritte bis zur Zulassung

- Vom Molekül bis zum zugelassenen Arzneimittel
- Dauer: Präklinik ➔ Phase III: ca 10 Jahre
- Entwicklungskosten pro zugelassener Substanz:
  1 Mrd EURO
- Weniger als 1 von 150 Substanzen in der Präklinik erreichen die Zulassung
- Patentschutz nach der Zulassung: 15 Jahre
- Z.Z. werden etwa 20 Arzneimittel/Jahr neu zugelassen

Arzneimittelentwicklung



Quelle: *http://www.roche.com/pages/facetten/18/entwickld.htm*

Nichtkommerzielle klinische Studien

- Hauptmotive: Erkenntnisinteresse und Versorgungsoptimierung

- Fragestellungen:
  - Diagnostik (z.B. Labor, Bildgebung, Genetik)
  - Prognose
  - Therapieintervention
    - Operationen
    - Medizinprodukte
    - Physikalische Methoden
    - Arzneimitteltherapie
      - mit zugelassenen Medikamenten **(Investigator initiated trials IIT)**
      - Zulassungsverfahren **(Industrie)**

Studien ausserhalb AMG

AMG

Phasen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln

Phase I:
- Beantwortung pharmakologischer Fragestellungen
- Ermittlung der optimalen Dosierung

Phase II:
- erste Prüfung der biologischen Wirkung bei fester Dosierung
- Ermittlung akuter Nebenwirkungen

Phase III:
- Kontrollierte Prüfung der Wirksamkeit gegenüber eines Placebos bzw. einer Standardtherapie

Phase IV:
- Untersuchung seltener oder Langzeitnebenwirkungen
- Wechselwirkung mit anderen Medikamenten

Bei Therapieoptimierungsstudien oder Studien zur Kombination von Medikamenten wird diese Sprechweise mutatis mutandis verwendet.

Phase I Studie: Pharmakologische Parameter

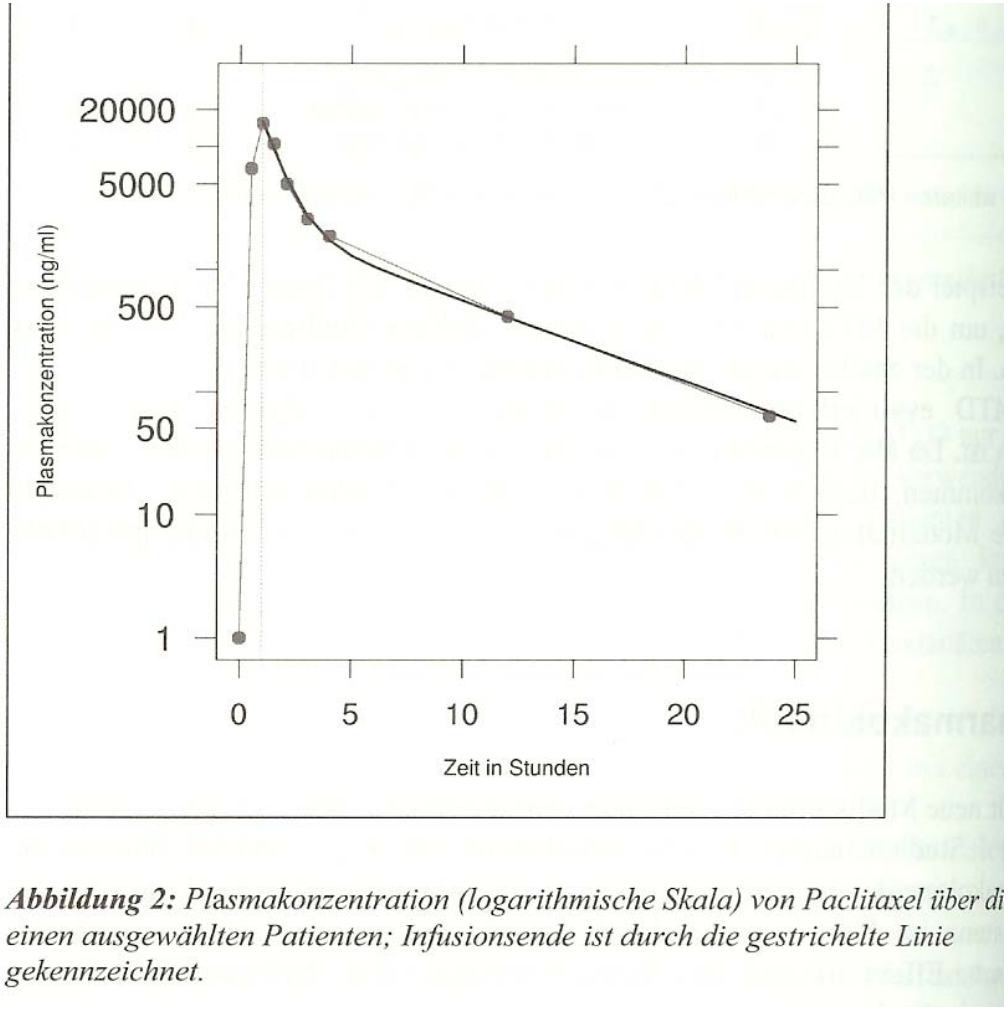


Abbildung 2: *Plasmakonzentration (logarithmische Skala) von Paclitaxel über di einen ausgewählten Patienten; Infusionsende ist durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet.*

Tabelle 2: *Berechnete pharmakokinetische Paran Abbildung 2.*

Parameter	Ergebnis
AUC	36505 (ng × Stunde)/ml
C_{max}	15429 ng/ml
t_{max}	1 Stunde
$t_{1/2,\beta}$	4.6 Stunden
V_d	39.9 Liter/m^2
CL	6.9 L/Stunden/m^2

Aus Schumacher&Schulgen Springer 2002

Phase I Studie: Pharmakologische Parameter

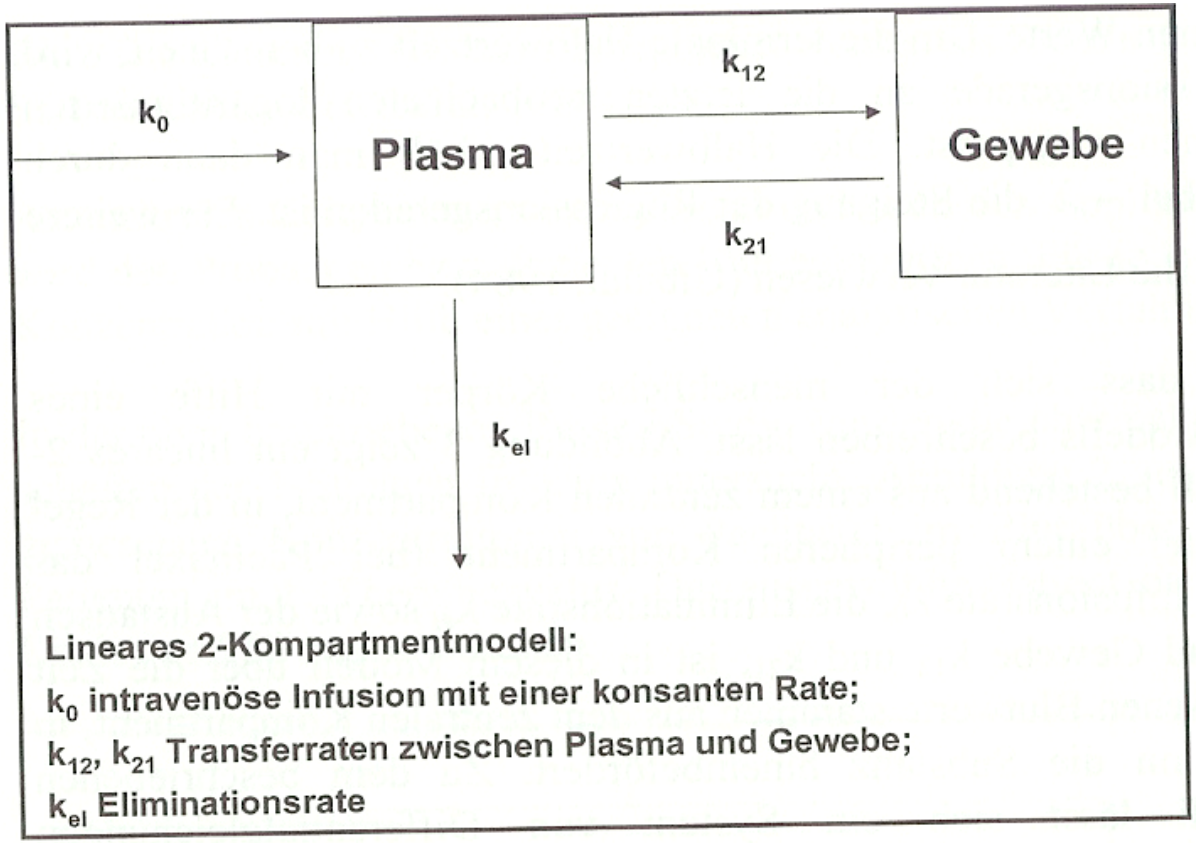


Abbildung 3: Lineares 2-Kompartment-Modell.

Aus Schumacher&Schulgen Springer 2002

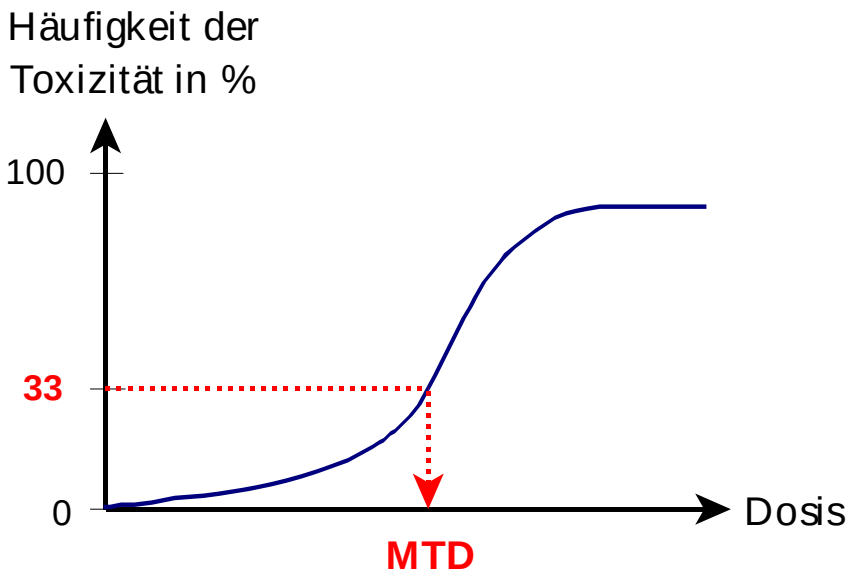
Phase I/II – Studie
Dosisfindungsstudie

Grundannahme:

- Es existiert eine Dosis-Wirkungs-Beziehung
  und eine gleichsinnige
  Dosis-Toxizitäts-Beziehung

Maximal Tolerable Dosis (MTD):

Dosis, bei der eine
im Vorfeld spezifizierte Art von Toxizität
nur bei einem tolerablen Anteil
der Patienten vorkommen darf.



->Vergleich separate Vorlesung

Phase II - Studie

Ziele:

- erster Nachweis von biologischer/ therapeutischer Wirkung

- Priorisierung von Therapien für kontrollierte klinische Therapiestudien

- Überprüfung der Machbarkeit bezüglich
  - Toxizität
  - Logistik

Phase II - Studie

Endpunkte:

- akute Nebenwirkungen

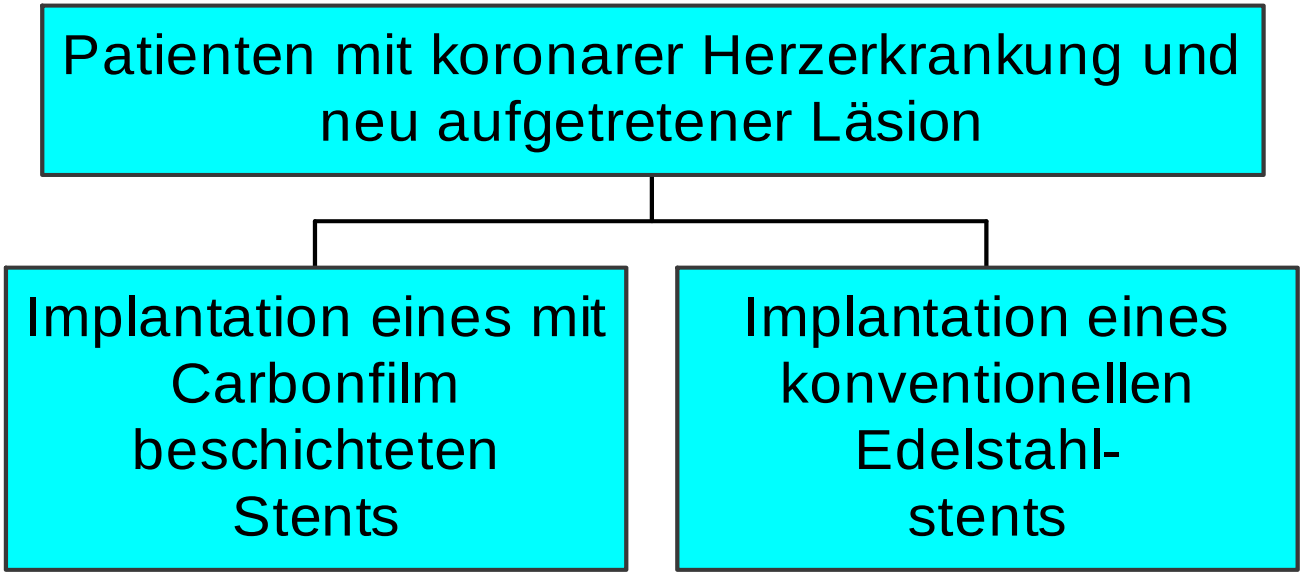
  (z.B. WHO-Grade für Infektionen)
- Parameter zur Ermittlung der Therapieadhärenz

  (z.B. Relative Dosisintensität)
- kurzfristig zu beobachtende Wirkungsparameter

  (z.B. Rate kompletter Remissionen)

Therapievergleich: Parallelgruppendesign

Beispiel: (zweiarmige Studie)



Studie des KKSL

Endpunkt: Restenose-Rate

Lernziele Vorlesung 01

- Grober Überblick über das Feld der Fragestellungen klinischer Studien
- Bedeutung klinischer Studien im Gesundheitssystem
- Phasenkonzept für Therapiestudien