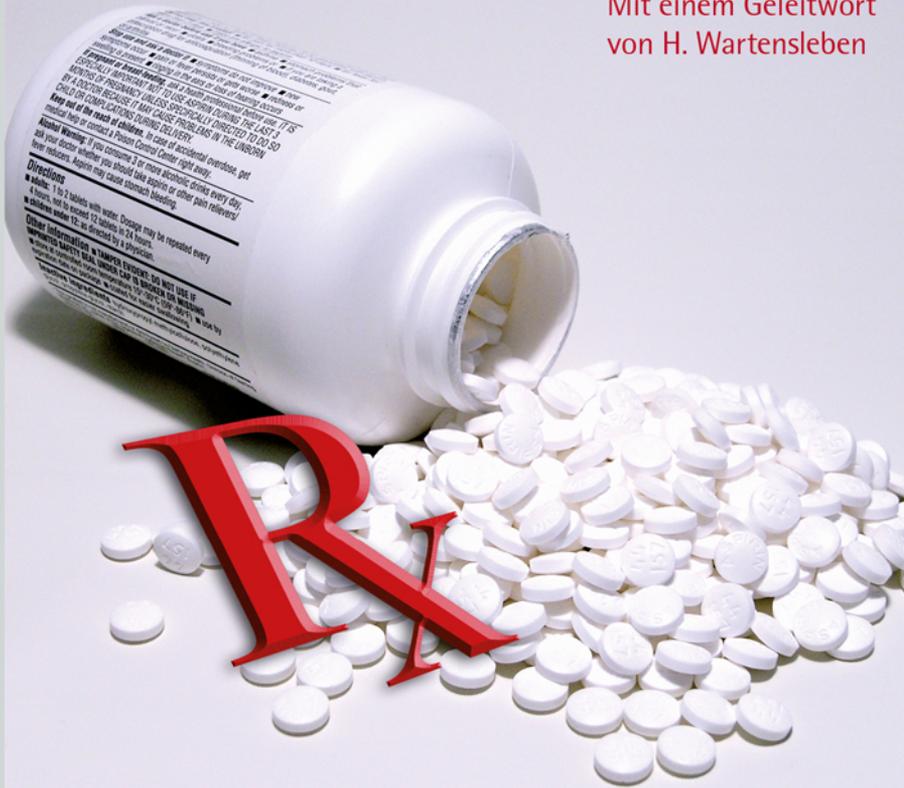


Mit einem Geleitwort  
von H. Wartensleben



6., überarbeitete  
Auflage

# Arzneimittelstudien

Eine Einführung in klinische Prüfungen  
für Ärzte, Studenten, medizinisches  
Assistenzpersonal und interessierte Laien

Manfred Stapff  
unter Mitarbeit von  
Isabella Stapff





Manfred Stapff, Isabella Stapff

# Arzneimittelstudien

**Eine Einführung in klinische Prüfungen  
für Ärzte, Studenten,  
medizinisches Assistenzpersonal und  
interessierte Laien**

Mit einem Geleitwort von H. Wartensleben

6., überarbeitete Auflage



Zuckschwerdt Verlag München

„Note for Guidance on Good Clinical Practice“ (Seite 178 bis 207) darf für nicht kommerzielle Zwecke reproduziert werden.

Wir danken der Agency for the Evaluation of Medicinal Products für die ausdrückliche Genehmigung des Abdrucks in diesem Werk.

Titelfoto: © Jens Goetzke/Pixelio (mod.)

---

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

---

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2012 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.

ISBN 978-3-86371-060-6

---

## Geleitwort

Patienten erwarten von ihren Ärzten eine wirksame Therapie gegen ihre Krankheiten bei geringstmöglicher Belastung durch unerwünschte Wirkungen.

Je größer der Leidensdruck ist, umso eher sind sie bereit, bei der Erprobung neuer Arzneimittel mitzuwirken, wenn sie sich dadurch einen Therapieerfolg erhoffen. Für die klinische Prüfung von Arzneimitteln gegen Aids oder Tumorerkrankungen werden sich Patienten eher bereit finden, an einer klinischen Prüfung mitzuwirken. Je geringer der Leidensdruck jedoch ist, und je weniger ausgeprägt die Sorge um schwere Folgeerkrankungen ist, umso geringer ist die Neigung, für die Erprobung neuer Arzneimittel irgendein Opfer für die Allgemeinheit zu erbringen.

Während sich im ersten Fall der Prüfarzt davor hüten muss, allzu großer Sorglosigkeit nachzugeben, muss er im zweiten Fall oft erhebliche Überzeugungskraft aufbieten, die „betroffenen Personen“ (Patienten, die das Prüfarzneimittel oder das Kontrollpräparat erhalten sollen – § 40 Abs. 1 Nr. 2 AMG, § 3 Abs. 2a GCP-V) von der Notwendigkeit klinischer Prüfungen und der Einhaltung wissenschaftlich erforderlicher Prozeduren zu überzeugen. Die weitgehende Verfügbarkeit über Arzneimittel, die Patienten ausreichend wirksam erscheinen, und die ausreichende (nicht unbedingt optimale) Versorgung durch das gesetzliche Krankenversicherungssystem sind wenig geeignet, den für die Zustimmung zur Durchführung einer klinischen Prüfung erforderlichen Gemeinsinn aufzubringen.

Die komplizierte deutsche Rechtslage, die dem Bund lediglich die konkurrierende Gesetzgebungskompetenz für das Recht der Arzneien einräumt, während die Heilberufsausübung der Landesgesetzgebungskompetenz unterliegt, die darüber hinaus bestehenden berufsrechtlichen Beratungspflichten durch Ethikkommissionen und die zunehmend restriktiver werdende Rechtsprechung zur Verordnungsfähigkeit nicht zugelassener Arzneimittel bzw. von Arzneimitteln, die außerhalb zugelassener Anwendungsgebiete (Off-Label-Use) eingesetzt werden sollen, erwecken nicht ganz grundlos das Bild eines kaum zu durchdringenden Regelungsdschungels, den Ärzte nur ungern durchdringen wollen. Nahezu undurchdringlich für den juristischen Laien wird das geltende Recht durch die zunehmende Beeinflussung durch gemeinschaftsrechtliche Bestimmungen der EU (EU-Verordnungen, EU-Richtlinien und Leitlinien).

Innovative Therapien führen zu Sondervorschriften für „Arzneimittel für neuartige Therapien“ (§ 4b AMG nach der sog. 16. AMG-Novelle vom Oktober 2012).

Wegen der extrem hohen Entwicklungskosten für neue Arzneimittel genügt es nicht mehr, in klinischen Prüfungen Zulassungsdaten für Deutschland zu generieren; die Datengewinnung muss vielmehr nach international allgemein anerkannten Grundsätzen erfolgen, damit die Prüfergebnisse allen Zulassungserfordernissen der wichtigsten Märkte entsprechen. Rechtliche und tatsächliche Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland gefährden derzeit besonders die Wettbewerbsfähigkeit der deutschen klinischen Forschung.

Das allgemeine Umfeld der Arzneimittelentwicklung und -vermarktung hat sich durch rationierende Maßnahmen im Bereich der GKV, d. h. der Verordnungsfähigkeit der Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten Jahren deutlich verändert. Randomisierte ICH-GCP-gemäße Prüfungen, wie sie üblicherweise für die Zulassung und in der Phase IV durchgeführt werden, bilden zwar weiterhin das Rückgrat der Arzneimittelentwicklung, reichen aber in der Regel nicht mehr aus, um ein Arzneimittel vollständig zu charakterisieren. Das SGB V fordert Kosten-Nutzen-Bewertungen durch das IQWiG und den G-BA, die nicht durch „Zulassungsstudien“ erreicht werden können. Hierfür sind sozio-ökonomische Untersuchungen Voraussetzung; der vom Gesetz geforderte internationale Standard ist allerdings noch nicht festzustellen. Die Kritiken an den Bewertungsmethoden des IQWiG überwiegen.

Inzwischen sind für Zulassungszwecke auch noch spezielle klinische Prüfungen an Kindern erforderlich.

Während über die Methodik der Zulassungsstudien – dank ICH-GCP – weltweit relative Einigkeit herrscht, sind die Methoden sozio-ökonomischer Beurteilungen, deren Interpretation und Umsetzung in die Praxis noch heftig umstritten.

Da sich das Buch an Prüfer „klassischer“ randomisierter klinischer Prüfungen richtet, sind sozio-ökonomische Untersuchungen (die eine vollkommen andere Methodik erfordern) absichtlich ausgeklammert. Hierzu wird weiterführende Literatur empfohlen.

Das Handbuch von Stapff ist für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal eine wichtige Grundlage, sich über die Gesamtproblematik zu informieren, um damit gleichzeitig gewappnet zu sein gegen strafrechtliche oder ordnungswidrigkeitsrechtliche Verfolgungsmaßnahmen. Das Handbuch warnt darüber hinaus vor wissenschaftlichem Fehlverhalten bei der Durchführung klinischer Prüfungen, das zu extrem hohen Schadensersatzforderungen führen kann, wenn die Zulassung nachträglich aufgrund zu spät bekannt gewordener gefälschter Prüfergebnisse widerrufen werden muss.

*RA Herbert Wartensleben*

Fachanwalt für Medizinrecht

## Vorwort zur 6. Auflage

Es ist erfreulich, dass das Interesse an der Thematik „Durchführung klinischer Prüfungen“ seit dem ersten Erscheinen dieses Handbuchs im Jahr 1998 ungebrochen groß ist. Die Etablierung von Koordinierungszentren für klinische Studien, die Förderprogramme des Bundesministeriums für Forschung und Technologie, die Schaffung von Ausbildungsplänen für Study Nurses sowie die multiplen Angebote zur Weiterbildung in Good Clinical Practice zeigen, dass es in Deutschland nicht nur gebetsmühlenartig wiederholtes Klagen über negative Standortfaktoren gibt, sondern auch Initiativen, die unter Berücksichtigung des (gleichwohl nicht immer optimalen) Umfelds aktiv neue Betätigungsfelder erschließen können.

Im August 2004 trat die zwölfte Novellierung des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Kraft, um die EU-Direktive zur Durchführung klinischer Studien in deutsches Recht überzuführen. Dies machte eine zügige Überarbeitung des Buches in Form der dritten und (wegen des erfreulichen Interesses) bald darauf folgenden vierten und fünften Auflage erforderlich. Um der Nachfrage und den neueren Entwicklungen auf dem Gebiet der klinischen Prüfungen Rechnung zu tragen, wird nun die sechste Auflage herausgegeben.

Oft übertönen Diskussionen über Administration, Genehmigungsaufwand, Meldevolumen und Bürokratismus die eigentlichen Ziele von Arzneimittelstudien: Nämlich Patienten und Ärzten hilfreiche Erkenntnisse bzw. neue, besser wirksame oder verträglichere Medikamente zur Verfügung zu stellen und damit einen Beitrag zum medizinischen Fortschritt zu leisten.

Deshalb sollen Regularien nicht das gesamte Buch dominieren. Vorschriften, die nur den Organisator (Sponsor) einer klinischen Prüfung betreffen, werden nur teilweise besprochen. Prüfern, die eine eigene Studie („investigator sponsored trial“) planen und somit selbst zum verantwortlichen Sponsor werden, wird ein vertieftes Studium der Vorschriften und eine gezielte Fortbildung empfohlen.

Für die sechste Auflage wurde der Inhalt aktualisiert und auf den neuesten Stand gebracht. So klärt und vereinfacht seit Neuestem die Novelle der Röntgenverordnung die Genehmigungsanforderungen zur Anwendung von ionisierender Strahlung in der medizinischen Forschung. Das neu eingeführte „Härtefallprogramm“ erlaubt nun eine Behandlung bei schweren Erkrankungen mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel, was früher nur über ein im rechtlichen Graubereich liegendes „Compassionate Use“ möglich war. Neu im allgemeinen rechtlichen Umfeld sind auch die Anforderungen

an den Nachweis über den Zusatznutzen von Arzneimitteln und die Notwendigkeit eines pädiatrischen Entwicklungsplans.

Neben diesen rechtlichen Aktualisierungen wurden die Abschnitte über Patientenrekutierung und -aufklärung erweitert.

Ganz besonders freut es mich, dass ich meine Tochter Isabella als Koautorin gewinnen konnte. Sie hat sich als Apothekerin und durch Tätigkeiten bei internationalen Pharmafirmen bereits hervorragend in die aktuelle Thematik eingearbeitet. Sie bringt vielleicht auch neuen, jugendlichen Schwung in das Buch.

Seit der ersten Auflage unverändert geblieben ist die Schwierigkeit, in einem deutschen Text Herren und Damen gleich zu behandeln: Unglücklicherweise bevorzugt die deutsche Sprache für viele Tätigkeitsbezeichnungen die männliche Form. Wenn im Folgenden also von „Prüfärzten“, „Patienten“, „Monitoren“, „Study Nurses“ und „Studienteilnehmern“ die Rede ist, so soll dadurch sowohl die weibliche als auch die männliche Form angesprochen werden.

*Dr. M. Stapff*

München im Oktober 2012

# Inhalt

	Geleitwort .....	V
	Vorwort zur 6. Auflage .....	VII
<b>A</b>	<b>Klinische Studien in der Arzneimittelforschung .....</b>	<b>1</b>
1	Die Arzneimittelforschung in Deutschland .....	3
2	Die Entwicklung neuer Arzneimittel .....	6
2.1	Besteht überhaupt Bedarf an neuen Arzneimitteln? .....	6
2.2	Präklinische Entwicklung .....	9
2.3	Phase I an gesunden Probanden (Humanpharmakologie) .....	11
2.4	Phase II an erkrankten Patienten (therapeutisch-exploratorisch) .....	13
2.5	Phase III an größeren Patientenzahlen (therapeutisch-konfirmatorisch) .....	14
2.6	Phase IV nach der Zulassung (therapeutischer Einsatz) .....	15
2.7	„Phase V“ für neue Indikationen .....	16
2.8	Pädiatrischer Entwicklungsplan .....	17
2.9	Preisbildung durch Bestimmung des „Zusatznutzens“ .....	17
<b>B</b>	<b>Einbindung in Rechtsnormen .....</b>	<b>19</b>
1	Vom Grundgesetz bis zur Musterberufsordnung .....	21
1.1	Grundgesetz .....	21
1.2	Strafgesetzbuch .....	21
1.3	Arzneimittelgesetz .....	22
1.4	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ...	28
1.5	Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen .....	28
1.6	Ärztliche Berufsordnung .....	29
2	Rechtliche Abgrenzung: Anwendungsbeobachtung vs. klinische Prüfung, Definitionen .....	30
2.1	Anwendung („Verschreibung“) zugelassener Medikamente .....	30
2.2	Klinische Prüfung .....	31
2.3	Register .....	32
2.4	Therapieversuch .....	32

2.5	Off-Label-Use .....	34
2.6	Sponsor.....	34
2.7	Prüfer .....	35
3	Good Clinical Practice (GCP) und ICH-GCP .....	36
3.1	Die Entwicklung von Good Clinical Practice (GCP) und ICH-GCP ...	37
3.2	Die wichtigsten Elemente von ICH-GCP .....	38
3.3	Die Pflichten des Prüfers nach ICH-GCP .....	40
4	Weitere gegebenenfalls zu beachtende Normen.....	43
<b>C</b>	<b>Statistische Planung/biometrische Grundlagen .....</b>	<b>47</b>
1	„Fallgrube“ Statistik .....	49
2	Biometrie in klinischen Studien .....	54
3	Konfirmatorische vs. exploratorische Studien .....	55
4	Studiendesign .....	56
5	Zielkriterien.....	61
6	Fehlermöglichkeiten.....	63
7	Fallzahlberechnung.....	66
8	p-Wert versus Konfidenzintervall.....	67
9	Absolute und relative Risikoreduktion, „number needed to treat“ .....	68
10	Die „Weichmacher“ in klinischen Studien .....	71
11	Beurteilung des Prüfplans .....	72
<b>D</b>	<b>Vorbereitung einer klinischen Studie .....</b>	<b>73</b>
1	Voraussetzungen am Prüfzentrum.....	75
1.1	Verfügbarkeit von Patienten/Probanden.....	75
1.2	Personelle Voraussetzungen .....	76
1.3	Technische Voraussetzungen, Ausstattung, Labor.....	78
1.4	Honorar und Vertrag .....	82
1.5	Zeitaufwand für das Monitoring .....	84
1.6	Zeitplanung .....	85
2	Rechtliche Anforderungen/Behördenmeldungen .....	87
2.1	Benennung eines Leiters der klinischen Prüfung.....	87
2.2	Ethikvotum .....	88
2.3	Genehmigung beim BfArM/PEI.....	92
2.4	Meldung bei der Überwachungsbehörde .....	94
2.5	Patienten- bzw. Probandenversicherung .....	94

2.6	Genehmigung nach Röntgenverordnung .....	94
2.7	Registrierung in der Studiendatenbank.....	95
<b>E</b>	<b>Während der klinischen Studie: Abläufe und praktische Zusammenarbeit mit dem Monitor.....</b>	<b>97</b>
1	Warum muss auch das Zentrum Regularien beachten? .....	99
2	Die Aufnahme von Patienten .....	101
2.1	Patienten-Screening, Rekrutierungshilfen .....	101
2.2	Aufklärung.....	107
2.3	Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien .....	111
2.4	Randomisierung, Stratifizierung.....	114
3	Monitoring-Besuche.....	115
3.1	Quelldatenkontrolle (source document verification, SDV) .....	115
3.2	Bilanzierung der Studienmedikation.....	117
3.3	Prüfung auf Entblindungen.....	117
3.4	Kontrolle der Studienunterlagen.....	118
3.5	Prüfung der technischen Ausstattung .....	118
3.6	Dokumentation der Monitoring-Kontakte .....	118
4	Datenerhebung, -korrektur und -weiterleitung .....	119
4.1	Daten und Definitionen.....	119
4.2	Papierlos: E-Clinical-Trials .....	120
4.3	Klärung von Rückfragen („queries“) – Das Audit-Paper-Trail-Konzept	121
5	Arzneimittelsicherheit in klinischen Prüfungen: Meldung von unerwünschten Ereignissen .....	125
5.1	Verbraucherschutz im Arzneimittelmarkt.....	125
5.2	Definitionen.....	126
5.3	Kausalitätsbeurteilung .....	128
5.4	Dokumentation und Meldung .....	128
5.5	Entblindung.....	130
6	Am Ende der Studie: Archivierung .....	131
7	Wenn Ärzte von der Pharmaindustrie Geld erhalten: Vorschriften und Fallstricke .....	133
7.1	Vorteilsannahme und steuerrechtliche Fallen .....	133
7.2	Financial Disclosure Rule der FDA .....	135

<b>F</b>	<b>Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung, ISO 9000</b> .....	137
1	Begriffsdefinitionen .....	139
2	Behördliche Überwachung .....	141
3	Audits .....	142
3.1	Erfahrungen aus Audits .....	143
3.2	Vorbereitung auf ein Audit .....	145
4	Die häufigsten Fehler bei der Datendokumentation .....	148
5	Fehlverhalten und Betrug bei klinischen Studien .....	150
6	Klinischer Alltag versus klinische Studie. ....	152
<b>G</b>	<b>Anhang</b> .....	155
1	§§ 4, 40, 41, 42, 67 Arzneimittelgesetz (AMG).....	156
2	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)* .....	165
3	Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) ...	178
4	(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte MBO-Ä 1997*.....	208
5	Weltärztebund (WMA): Deklaration von Helsinki .....	223
6	Allgemeine Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln (Probandenversicherung Arzneimittel), Beispiel .....	227
7	Kodex für die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten, Apothekern und anderen Angehörigen medizinischer Fachkreise („FSA-Kodex Fachkreise“).....	235
8	Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010 ...	247
9	Literatur .....	251
10	Stichwortverzeichnis .....	253

**Klinische Studien  
in der  
Arzneimittelforschung**



## Zusammenfassung

Trotz numerischer Vielzahl an Arzneimitteln gibt es noch immer Bedarf an neuen Medikamenten:

- ▶ zur Therapie chronischer Erkrankungen,
- ▶ mit einem günstigeren Verträglichkeitsprofil,
- ▶ mit einer verbesserten Patienten-Compliance.

Die Neuentwicklung eines Arzneimittels aus ca. 10000 potenziellen Kandidaten dauert bis zur Markteinführung ca. 8 bis 10 Jahre. Die Entwicklungskosten werden mit ca. einer halben bis einer Milliarde Euro angegeben. In jeder Phase wird sorgfältig geprüft, ob das Arzneimittel die Anforderungen und Erwartungen erfüllt.

- ▶ Präklinische Tests ermitteln Hinweise auf den Wirkmechanismus sowie erste pharmakologische Informationen im Tierversuch und liefern Ergebnisse zur Akut- und Langzeittoxikologie.
- ▶ In der Phase I werden an gesunden freiwilligen Probanden pharmakologische Daten erhoben und erste Erkenntnisse über die Verträglichkeit beim Menschen gewonnen.
- ▶ Die Phase II zeigt die Wirkung an relativ homogenen Patientengruppen mit der zu therapierenden Erkrankung und legt den günstigsten Dosisbereich fest.
- ▶ In der Phase III wird das Arzneimittel an größeren Patientenpopulationen untersucht, um einen umfassenden Datenbestand über die Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit – ggf. auch im Vergleich mit Standardtherapeutika – zu erhalten.
- ▶ Nach der Zulassung werden in Phase-IV-Studien weitere Informationen zur Verträglichkeit, zur therapeutischen Effizienz, zur Produktprofilierung und zur Bearbeitung spezieller Fragestellungen gewonnen.
- ▶ Wird ein zugelassenes Medikament in einer neuen Indikation klinisch geprüft, so verwendet man hierfür wieder den Begriff Phase III, manchmal auch die Bezeichnung „Phase V“.

## A 1 Die Arzneimittelforschung in Deutschland

Im Arzneimittelmarkt ist, im Vergleich zu manchen anderen Branchen, die Qualität und der Preis eines Produktes nicht nur durch die Materialeigenschaften alleine definiert („Hardware“), sondern auch durch die Kenntnisse, Informationen und Studienergebnisse („Software“), welche zu dem Produkt vorliegen. Höchste Ansprüche bei der Produktion, z. B. an Reinheit und Verpackung, gewährleisten erst zusammen mit einer umfangreichen und sehr penibel erhobenen Datenlage über Wirksamkeit und Verträglichkeit ein qualitativ hochwertiges Arzneimittel. Hinzu kommt ein wachsender Bedarf an Informationen über den Zusatznutzen im Vergleich zu bereits auf dem Markt befindlichen Medikamenten und über die Wirtschaftlichkeit.

Die Ausgaben für unsere Gesundheit steigen stetig. Neben Kosten für ärztliche Honorare und Krankenhausbehandlung nehmen dabei die Arzneimittel einen großen Teil ein. Eine immer älter werdende Bevölkerung mit einem immer höheren Anteil an chronischen Erkrankungen sowie ein breiteres Therapieangebot und Innovationen mit hohen Entwicklungskosten tragen hierzu bei.

Die Situation in Deutschland scheint gespalten zu sein. Einerseits besteht größtes Interesse an einer rationalen Therapie, deren Wirksamkeit (nicht nur Wirkung) bewiesen ist, denn nur dann kann sie, wie im Sozialgesetzbuch V gefordert, zweckmäßig sein. Andererseits wird die ebenfalls im Sozialgesetzbuch V gebotene Wirtschaftlichkeit oft mit dem Ruf nach dem „billigsten“ Arzneimittel verwechselt. Durch Festbetragsregelungen, Re-Importe, Zwangsrabatte sowie Nachahmerprodukte werden jedoch die Forschungsbemühungen innovativer Arzneimittelhersteller gefährdet.

**„Eine Arzneimitteltherapie kann nur so gut sein wie die vorausgegangene Arzneimittelforschung.“**

Alle am Gesundheitswesen Beteiligten (Patienten, Ärzte, Kassen) sollten großes Interesse an der wissenschaftlich korrekten und seriösen Sammlung sowie Auswertung von Erkenntnissen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zeigen. Diese Erkenntnisse müssen durch eine allgemein anerkannte und, soweit möglich, auch international standardisierte Methodik gewonnen werden. Nur dann kann das Notwendige vom Überflüssigen und können wirksame von unwirksamen Arzneimitteln unterschieden werden. Der damit geförderte wirtschaftliche Umgang mit Arzneimitteln trägt dazu bei, dass auch die Therapie mit innovativen Medikamenten bezahlbar bleibt und den Patienten der medizinische Fortschritt zugutekommt.

Gemessen an Bevölkerungszahl, wissenschaftlicher Kompetenz und wirtschaftlicher Bedeutung nahm Deutschland in der klinischen Arzneimittelforschung im internationalen Vergleich lange Zeit keinen adäquaten Rang ein [1]. Vernachlässigung des systematischen Denkens während des Medizinstudiums und fehlende organisatorische Strukturen an Kliniken trugen dazu bei, dass die Forschung zwischen Krankenversorgung und Lehre zerrieben zu werden schien [2].

Von den 130 Forschungsstandorten der 30 umsatzstärksten globalen Pharmakonzerne befinden sich nur 10 in Deutschland, 52 sind in den USA, 21 in Japan und 16 in Großbritannien [3]. Neuerdings werden immer mehr Studien in die wachsenden Pharmamärkte der Schwellenländer vergeben. Man sieht dort eine erhöhte Bereitschaft von Ärzten und Patienten, an Studien teilzunehmen, und man erhofft sich auch Kosteneinsparungen. Allerdings löst dies auch Diskussionen über die ethische Vertretbarkeit aus, wenn die Patienten dort allenfalls für die Erprobung von Arzneimitteln „benötigt“ werden, später aber dann kaum Zugang zu den neuen Therapien erhalten. Normalerweise sollten Arzneimittel in den Märkten und in den Populationen klinisch geprüft werden, in denen sie dann später angewendet werden.

Eigentlich hätte Deutschland beste Standortvoraussetzungen für klinische Prüfungen: Eine hohe Bevölkerungs- und Arztdichte, großes Interesse an systematischem, wissenschaftlichem Vorgehen, hoher technologischer Standard und das Bedürfnis, dass Medikamente, die in Deutschland auf den Markt gebracht werden, auch in Deutschland untersucht wurden.

Beklagt wird allerdings häufig die damit verbundene Bürokratie, die Flut an einzuholenden Genehmigungen und die damit verbundenen Verzögerungen. Übersehen wird dabei allerdings, dass es sich zumeist um international standardisierte Vorschriften handelt, die zum Schutz der Probanden und Patienten entwickelt wurden. Deutschland steht damit also nicht alleine da. Es wären also nicht die Vorschriften selbst zu kritisieren, sondern eher die Art und Weise, wie sie empfunden werden und wie damit umgegangen wird.

Die Entwicklung und systematische Untersuchung von neuen Arzneimitteln ist ein Wissenschaftszweig, der wirklich uns alle betrifft: Jeder Arzt verschreibt Arzneimittel und jeder von uns hat schon häufiger als einmal ein Medikament eingenommen.

Es ist deshalb ein Aufeinanderzugehen von Patienten, Ärzten und Arzneimittelherstellern nötig. Falsche Berührungsgänge und Misstrauen auf der einen Seite sind dabei ebenso wenig angebracht wie Missbrauch von Studien zu Marketingzwecken und selektives Publizieren auf der anderen. Gute Voraussetzungen zur Überwindung die-

ser Berührungängste sind erkennbar und tragen langsam Früchte: Das Forschungsministerium fördert universitäre Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS), die in den letzten Jahren zum Teil sehr erfolgreich und immer öfter auch unabhängig von Industriemitteln kompetente Netzwerke aufbauen konnten. Dies soll dem Aufbau effizienter Organisationsstrukturen und der transparenten Finanzierung dienen.

Arzneimittelstudien sind nur ein Teilaspekt der klinischen Forschung, die sich umfassend mit der Erforschung von Ursachen, Verlauf und Therapie von Erkrankungen beschäftigt [4]. Sehr oft ist zu hören, die Beteiligung an klinischen Arzneimittelstudien sei keine wirkliche wissenschaftliche Betätigung. Natürlich handelt es sich sehr oft „nur“ um die Umsetzung oder Weiterentwicklung von bereits anderswo entwickelten Prüfplänen. Doch in welchem Bereich kann man sich sonst noch so unmittelbar an der Entwicklung eines neuen Produktes beteiligen wie in Form einer Arzneimittelprüfung? Wo sonst kann man auch außerhalb der Universität so unmittelbar am Entstehen von Forschungsergebnissen teilhaben? Wo sonst sind die zukünftigen „Endverbraucher“, also die Kunden, so unmittelbar in die Entwicklung eines neuen Produktes eingebunden?

Die folgenden Kapitel sollen einen Beitrag dazu leisten, die komplexen Vorgänge bei klinischen Studien transparent zu machen, Regulierungen nicht als Bürokratisierung missverstehen zu lassen und damit den Lesern die Beteiligung an klinischen Studien bester Qualität zu ermöglichen.

## A 2 Die Entwicklung neuer Arzneimittel

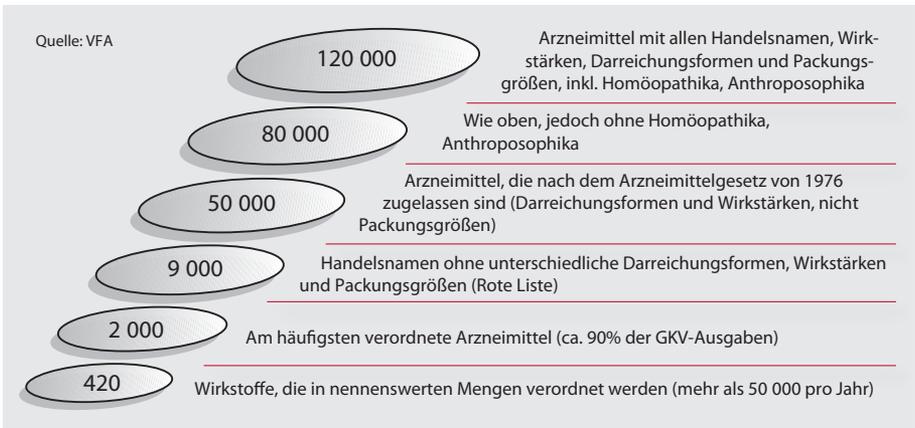
### A 2.1 Besteht überhaupt Bedarf an neuen Arzneimitteln?

„Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, welche zu einem diagnostischen oder therapeutischen Zweck am oder im Körper angewendet werden“, sind als Arzneimittel zu bezeichnen (AMG § 2). Die Definition ist also sehr weit gefasst, und insbesondere die Zweckbestimmung, d.h. die mitgelieferte Information über die Anwendung, macht aus einem Stoff ein Arzneimittel. Dies ist insbesondere in den Grenzgebieten zu Nahrungsergänzungsmitteln und bei Homöopathika zu beachten. Darüber hinaus wird jede Darreichungsform (Tablette, Kapsel, Dragee, Saft, Zäpfchen, Aerosol, Injektionslösung usw.) und jede Dosisstärke separat gezählt.

Die Zahl der Arzneimittel ist deutlich rückläufig. Die Rote Liste als bekanntes deutsches Arzneimittelverzeichnis enthält zurzeit etwa 8280 Präparateinträge. Interessanterweise ist diese Zahl in den letzten sieben Jahren um fast 14 % gesunken. Darunter befinden sich viele nur selten verwendete Mittel. Nach Auswertungen der GKV entfallen 90 % Prozent der ärztlichen Verordnungen auf nur ca. 2000 Arzneimittel. Die Zahl der angebotenen Arzneimittel wird oft ungenau dargestellt. Wird z.B. nicht nur das einzelne Produkt, sondern jede Darreichungsform und Wirkstärke gesondert gezählt, kann man zu Größenordnungen von 40 000 Arzneimitteln oder mehr gelangen. Diese Zählweise ist jedoch in anderen Ländern nicht üblich und eignet sich daher nicht zu Vergleichen [5]. Nur ca. 400 Wirkstoffe werden in nennenswerten Mengen (mehr als 50 000-mal pro Jahr) verordnet, gehören also zum tatsächlich genutzten Repertoire eines niedergelassenen Arztes.

Die Frage, ob dieses Angebot ausreicht, lässt sich mit einem Blick auf heutzutage immer noch nicht befriedigend therapierbare Erkrankungen schnell beantworten:

- ▶ AIDS,
- ▶ Malignome,
- ▶ Psoriasis,
- ▶ chronische Polyarthritits,
- ▶ multiple Sklerose,
- ▶ M. Alzheimer,
- ▶ Depression,
- ▶ metabolisches Syndrom,
- ▶ feuchte und trockene Makuladegeneration



**Die numerische Flut an Arzneimitteln in Deutschland reduziert sich schnell, wenn Homöopathika sowie Anthroposophika ausgeschlossen und nur Wirkstoffe statt aller unterschiedlicher Darreichungsformen und Dosisstärken betrachtet werden.**

sind nur einige wenige Diagnosen aus vielen, welche für den Patienten insbesondere deshalb eine sehr dramatische Bedeutung haben, weil die Aussichten auf eine medikamentöse Heilung auch heute noch gering sind.

Überraschend ist, dass selbst eine so „gewöhnliche“ Erkrankung wie die arterielle Hypertonie offensichtlich immer noch nicht suffizient therapierbar ist. Etwa 70 % der Hypertoniker sind nicht ausreichend eingestellt [6]. Etwa 20–60 % der Hypertoniker brechen ihre Therapie spätestens nach einem halben Jahr ab [7, 8, 9]. Würden diese Patienten optimal behandelt, so könnte die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall) um ca. 14 % reduziert werden. Therapieabbrüche erfolgen in 49 % der Fälle wegen Nebenwirkungen und in 38 % wegen ungenügender Wirksamkeit. Die geringste Rate an Therapieabbrüchen war bei den neueren Antihypertensiva zu beobachten [10].

Aus dem oben Dargestellten ergibt sich zwanglos, dass Arzneimittelneuentwicklungen notwendig sind. Allerdings vollzieht sich der Fortschritt in immer kleineren Schritten und es besteht kein wirklicher Bedarf an geringgradigen Molekülvariationen, um innerhalb einer bereits bestehenden Klasse an Medikamenten nicht nur 5, sondern 15 oder 20 Präparate zur Verfügung zu haben (sogenannte „Me-too-Präparate“). Die Aufblähung einer Molekülklasse (z. B. Angiotensin-II-Antagonisten, Triptane, Leukotrien-Antagonisten) über 3 bis 5 Vertreter hinaus durch schnell auf den Markt geworfene Nachahmerprodukte bringt selten einen therapeutischen Fortschritt, bindet aber

erhebliche Mittel für Marketingstrategien, um die einzelnen Substanzen mit quasi identischem Wirkmechanismus künstlich voneinander abzugrenzen. Die wahren Herausforderungen für die Neuentwicklung von Medikamenten sind dagegen folgende:

- ▶ bessere Patienten-Compliance durch einmal tägliche Anwendung (qd) statt zweimal täglich (bid) oder dreimal täglich (tid),
- ▶ niedrigere Nebenwirkungsrate,
- ▶ positiver Einfluss auf die Lebensqualität,
- ▶ Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion statt „Laborkosmetik“,
- ▶ sozio-ökonomische Vorteile,
- ▶ Vermeidung oder Verminderung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten,
- ▶ schnelleres Eintreten des Therapieerfolgs,
- ▶ Erweiterung der Anwendungsgebiete, auch bei gleichzeitig bestehenden anderen Erkrankungen.

Leider wird der Begriff „therapeutische Verbesserung“ oft so eng definiert, dass diese o.g. Fortschritte viel zu wenig gewürdigt werden. Im Gegenteil, „geringere Nebenwirkungen“ wurden auf schwerwiegende, z.B. zu Tod oder Invalidität führende beschränkt. Somit werden gerade die häufig als Begleiterscheinungen beklagten und für die Therapietreue so wichtigen Allgemeinbeschwerden, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Magen-Darm-Störungen zu wenig berücksichtigt.

Die Unterversorgung von Patienten, die an bestimmten Krankheiten leiden, verursacht Milliarden Schäden durch vermeidbare Krankenhausaufenthalte, Folgeerkrankungen, Komplikationen, Arbeitsausfälle, Produktivitätsverluste und Erwerbsunfähigkeit [11].

An der Erhöhung der Lebenserwartung in den letzten Jahren haben Arzneimittelinnovationen einen erheblichen Anteil. Sie sollen jedoch auch die Lebensqualität erhöhen, teure und risikoreiche Operationen vermeiden helfen und Krankenhausaufenthalte verkürzen. Die Anzahl wirklich neu auf den Markt gebrachter Innovationen hat sich in den letzten Jahren kaum verändert, allerdings sind die damit verbundenen Forschungs- und Entwicklungskosten deutlich gestiegen. Ein Trend, der durch immer höhere Zulassungsanforderungen (längere Studien mit höheren Fallzahlen und patientenrelevanteren Endpunkten) mit verursacht wird.

Diesen hohen Anforderungen entsprechend müssen klinische Studien sorgfältig geplant werden, um die richtigen Zielkriterien zu untersuchen, und sie bedürfen einer professionellen Durchführung, damit die investierten Kosten während der kurzen Laufzeit des Patentschutzes amortisiert werden können.

Mit einem Anteil der Forschungs- und Entwicklungskosten von etwa 10–20% vom Umsatz liegt die Pharmaindustrie unter allen Branchen mit an der Spitze. Um ein neues Medikament auf den Markt bringen zu können, muss mit einer durchschnittlichen Entwicklungszeit von 8 bis 10 Jahren gerechnet werden, abhängig vom Indikationsgebiet, wobei Arzneimittel für die Therapie von ZNS-Erkrankungen ca. 20–40% längere Entwicklungszeiten haben [12]. Die Kosten der Neuentwicklung eines Arzneimittels steigen stetig, nicht zuletzt wegen immer höherer und spezifischerer Anforderungen an den Nachweis der Wirksamkeit, Verträglichkeit und therapeutischer Verbesserung. Sie werden derzeit im Durchschnitt mit etwa 1,2 Milliarden Dollar angegeben [13], können aber auch wesentlich höher sein, abhängig von der Berechnungsmethode, vom Indikationsgebiet und vom Risiko für erfolglose Projekte. Von ca. 10 000 als potenzielles Arzneimittel identifizierten Molekülen wird letztendlich nur eines auf den Markt gebracht. Die Anzahl der von der forschenden Arzneimittellindustrie hervorgebrachten wirklich neuen Wirkstoffe nimmt sich im Vergleich zu den stetig wachsenden Forschungsaufwänden eher bescheiden aus: 36 in 2004, 28 in 2006 und 2008, 26 in 2010 [14] und 22 in 2011 [Arzneimittelkommission der Dt. Ärzteschaft, Nov. 2011].

Eine Umfrage unter VFA-Mitgliedern im Mai 2011 zeigt, dass bis Ende 2015 Arzneimittel gegen 130 Krankheiten, insbesondere gegen verschiedene Krebsarten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, entwickelt werden könnten. Bei 86% dieser Projekte waren oder sind deutsche Arztpraxen oder Kliniken beteiligt.

Sparmaßnahmen im Gesundheitswesen und frühe Konkurrenz durch Generika führen dazu, dass sich der „break even point“, also der Zeitpunkt, zu dem sich die Investitionen amortisieren, immer weiter hinauszögert [15]. Für Sponsoren von klinischen Prüfungen bedeutet dies, dass diese wesentlich effizienter durchgeführt werden müssen, was Prüfarzte im Allgemeinen als Zeit- und Kostendruck zu spüren bekommen.

Bis zur Vermarktung hat jedes Medikament eine langjährige Entwicklung durchgemacht, welche in den folgenden Abschnitten kurz dargestellt werden soll.

## A 2.2 Präklinische Entwicklung

1928, etwa 60 Jahre nachdem Theodor Billroth das „Penicilium“ erstmals beschrieb, wurde im Laboratorium des St. Mary Hospitals in London von Alexander Fleming der bakterienhemmende Effekt des Penicillins durch Zufall entdeckt. Durch Luftverunreinigungen war eine Petrischale mit dem Pilz *Penicillium notatum* kontaminiert worden und in der unmittelbaren Nähe der Pilzkulturen war kein Staphylokokkenwachstum mehr festzustellen (Abb.). 1985 wurde im Lozoya-Tal im Norden Madrids ein Pilz entdeckt,

der sich durch Produktion eines Hemmstoffes der Zellwandsynthese gegen seine „Konkurrenten“ wehrt – ein Ausgangsstoff für Caspofungin, ein stark wirksames Antimykotikum.

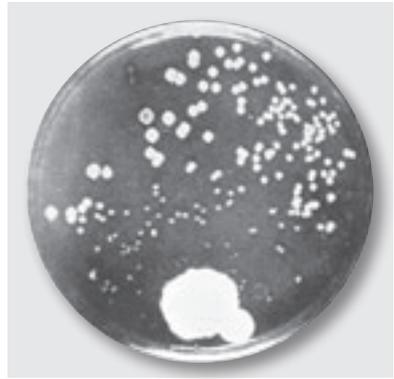
Dies sind zwei Beispiele für eher unsystematische Zufallstreffer. In den pharmazeutischen Entwicklungslabors haben heute allerdings mehr PCs und Manager statt chaotischer Genies ihren Platz. Arzneimittel werden am Computer geplant. Hierbei ist die Rezeptorforschung und die Aufklärung von Rezeptorstrukturen extrem hilfreich. Hemmstoffe von Enzymen und Antagonisten von natürlichen Transmittern lassen sich anhand von identifizierbaren für die Bindung und für die Wirkung

nötigen Molekülbezirken zunächst am Bildschirm konstruieren (computer aided drug design). Gelingt die Synthese wie geplant, dann können innerhalb kurzer Zeit durch automatisierte Screening-Tests diejenigen Kandidaten ausgewählt werden, welche die größte Affinität (Bindungsstärke) zum Rezeptor haben und die gewünschte Hemmung oder Stimulierung aufweisen. Entsprechende Tiermodelle zeigen dann, ob eine Wirkung bei der angestrebten Indikation zu erwarten ist. Zugleich werden an verschiedenen Tierspezies erste pharmakologische Daten über Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung der Substanz gewonnen. Bevor das Arzneimittel erstmals am Menschen angewendet werden kann, sind auch toxikologische Studien nötig. Hierbei sind die akuten toxischen Effekte bei höchsten Dosierungen ebenso festzustellen wie der Dosisbereich, in dem unter Langzeitanwendung keine toxischen Wirkungen zu beobachten sind (no effect level, NOEL, und no adverse effect level, NOAEL).

Wie lange ein Arzneimittel zunächst im Tierversuch getestet worden sein muss, bevor es in klinischen Studien am Menschen angewendet werden kann, ist genau vorgeschrieben [16].

Die Vorschriften unterscheiden sich geringgradig in der EU, in den USA und Japan. Als Faustregel kann für Studien mit einer Behandlungsdauer bis zu 3 Monaten folgende Vereinfachung herangezogen werden:

- ▶ 2 Tierspezies (davon ein Nicht-Nagetier),
- ▶ Dauer der chronischen toxikologischen Versuche mindestens der geplanten Studiendauer am Menschen entsprechend.



**Reproduktion der Original-Nährbodenplatte von Sir A. Fleming. Rund um den Penicillium-Cluster sind die Staphylokokken-Kolonien verkümmert (A. Fleming, 1946)**

Maximale Expositionsdauer in der klinischen Prüfung	Empfohlene Mindestexpositionsdauer in den toxikologischen Studien	
	Nager	Nicht-Nager
bis zu 2 Wochen	2 Wochen	2 Wochen
2 Wochen bis 6 Monate	der Dauer der klinischen Prüfung entsprechend	der Dauer der klinischen Prüfung entsprechend
länger als 6 Monate	6 Monate	9 Monate

Die Ergebnisse der präklinischen Versuche zur Pharmakologie und Toxikologie gehören zu den wichtigen Unterlagen, welche zur Nutzen-Risiko-Evaluierung vor Beginn einer klinischen Studie heranzuziehen sind. Sie müssen sowohl dem Leiter der klinischen Prüfung als auch der zuständigen Ethikkommission und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vor Beginn der Studie vorgelegt werden. Üblicherweise werden die Ergebnisse der pharmakologischen/toxikologischen Untersuchungen zusammen mit bisher vorliegenden klinischen Daten vom Sponsor oder vom Auftraggeber der Studie in der sog. Investigator's Brochure zusammengestellt. Bei zugelassenen Substanzen kann jedoch auf die der Behörde bereits vorliegenden Unterlagen Bezug genommen werden.

Selbstverständlich muss sich auch der Leiter der klinischen Prüfung (LKP) und jeder einzelne Prüfer mit diesen Ergebnissen vertraut machen, denn beiden obliegt nochmals die individuelle Abschätzung, ob die eventuellen Risiken im Rahmen der Studie im Vergleich zum potenziellen Nutzen beim jeweiligen Studienteilnehmer (Probanden/Patienten) vertretbar sind.

### A 2.3 Phase I an gesunden Probanden (Humanpharmakologie)

Nach sorgfältiger präklinischer Beurteilung der Verträglichkeit im Tierversuch kommt das neue Arzneimittel in der Phase I der klinischen Entwicklung erstmals am Menschen zur Anwendung. Ziel dieser pharmakologischen Studien ist es, Informationen über die Verträglichkeit bei ein- oder mehrmaliger Gabe zu erhalten sowie die Aufnahme und Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung der Substanz zu untersuchen. Aus diesem Grund sind Phase-I-Studien mit multiplen Blutentnahmen und Urin-Sammelperioden verbunden. Die Proben werden in genau festgelegten Zeitabschnitten entnommen bzw. gesammelt, um darin die Konzentrationen des Arzneimittels oder seiner Metaboliten zu untersuchen. Wichtige pharmakologische Parameter, wie  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , die Plasmahalbwertszeit und die AUC werden daraus bestimmt. Durch

den Vergleich einer oralen mit einer intravenösen Verabreichung können die Bioverfügbarkeit und die renale oder hepatische Ausscheidung ermittelt werden. Die Anzahl an Probanden bei Phase-I-Studien beträgt üblicherweise 10–30, je nach Fragestellung.

Die Probanden, welche sich für Phase-I-Studien zur Verfügung stellen, tragen zwar zum medizinischen Erkenntnisgewinn und somit zum wissenschaftlichen Fortschritt erheblich bei, doch haben sie selbst keinen unmittelbaren Nutzen von der Teilnahme an der Studie. Sie sind ja gesund und ein evtl. therapeutischer Effekt des zu testenden neuen Arzneimittels kommt für sie nicht in Betracht. Aus diesem Grund ist es ethisch unbedenklich, sie für die Teilnahme an der Studie angemessen zu entlohnen. Das Probandenhonorar soll jedoch nur für den zeitlichen Aufwand und die zu ertragenden Unannehmlichkeiten entschädigen. Es darf keine Höhe erreichen, welche die Teilnahme an der Studie oder das Verbleiben in der Studie (z. B. trotz Kontraindikationen oder arzneimittelbedingter Nebenwirkungen) aus rein finanziellen Gründen attraktiv macht. Die internationalen Leitlinien für Good Clinical Practice (ICH-GCP, siehe Anhang G3) verlangen, dass das geplante Honorar der zuständigen Ethikkommission zur Beurteilung mitgeteilt wird.

Da das Verträglichkeitsprofil eines neuen Arzneimittels zum Zeitpunkt einer Phase-I-Studie noch ziemlich unvollständig, bei sogenannten „First-in-man“-Studien sogar noch völlig unbekannt ist, müssen bei der Durchführung besondere Vorkehrungen getroffen werden. So sollte z. B. nie mehr als einem Probanden gleichzeitig das neue Medikament verabreicht werden. Eine geeignete Wartezeit (z. B. mehrere Stunden) sollte dazwischengeschaltet werden, damit unerwartete akute Nebenwirkungen nicht bei mehreren Probanden gleichzeitig auftreten, wie dies bei einem dramatischen Unfall 2006 bei der erstmaligen Anwendung eines monoklonalen Antikörpers in einem Phase-I-Institut in London geschehen ist.

Das Arzneimittelgesetz bestimmt, dass die Aufklärung und die Einverständniserklärung schriftlich erfolgen. Zudem dürfen an gesunden Minderjährigen und an gesunden einwilligungsunfähigen Personen keine Therapeutika getestet werden. Studien mit Impfstoffen (Prophylaktikum) sind an gesunden Kindern jedoch möglich und zur Beurteilung der Immunogenität auch sehr wichtig.

Pharmakologische Daten bei Kindern oder von sehr nebenwirkungsreichen Pharmaka (z. B. Zytostatika) werden nicht an Probanden, sondern an betroffenen Patienten erhoben. Einschränkungen in der Beurteilbarkeit sind hier gegeben durch die bestehende Grunderkrankung, eventuelle gleichzeitig bestehende Leber- oder Niereninsuffizienz, eventuelle Interaktionen mit Begleittherapien und den notwendigerweise besonders sparsamen Umgang mit Blutentnahmen.

Eine in Umfang und Aussage reduzierte Untersuchung, die lediglich dazu geeignet ist, explorativ allererste Erfahrungen mit dem Produkt bei einer sehr limitierten Anwendung am Menschen zu machen, bevor aufwendigere Phase-I-Studien geplant werden, kann als „Phase 0“ bezeichnet werden.

## A 2.4 Phase II an erkrankten Patienten (therapeutisch-exploratorisch)

### Wirkungsnachweis

Sobald eine ausreichende Sicherheit des neuen Arzneimittels bei gesunden, freiwilligen Probanden festgestellt werden konnte, ist die Wirkung im geplanten Indikationsgebiet zu untersuchen („proof of concept“, POC). Um möglichst klare und von anderen Begleiterkrankungen unbeeinflusste Daten zu erhalten, strebt man in der Phase II den Einschluss von Idealpatienten an und formuliert die Ein- und Ausschlusskriterien des Prüfplans entsprechend streng. Die Herausforderung hierbei ist es, einen geeigneten Weg zu finden, einerseits eine wissenschaftlich eindeutige Aussage über die Wirkung des Arzneimittels treffen zu können, andererseits das untersuchte Patientengut nicht so eng zu definieren, dass es mit der später zu behandelnden Population kaum etwas gemein hat, also nicht sehr repräsentativ ist. Werden die Ausschlusskriterien zu eng gefasst, z. B. um eine sehr homogene Patientengruppe untersuchen zu können, oder auch aus Sicherheitsgründen, besteht auch die Gefahr, dass bei einem späteren Zulassungsverfahren die Daten nicht als verallgemeinerbar anerkannt werden. Die Zulassungsbehörde wird dann Kontraindikationen anordnen, weil Daten zu bestimmten Patientengruppen nicht vorliegen (z. B. ältere Patienten, Niereninsuffiziente, Kinder, Frauen im sog. „gebärfähigen“ Alter).

### Dosisfindung

Aus den präklinischen Tests können meist grobe Angaben über die günstigste Dosierung beim Menschen gewonnen werden. Natürlich möchte man in der Phase II idealerweise die minimal und die maximal wirksame Dosis in ein und derselben klinischen Studie abdecken, um die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu zeigen und auch ein Plateau zu sehen, über das hinaus kein Zuwachs an Wirkung mehr zu erreichen ist. Um zu den in der Phase II zu untersuchenden Dosisbereichen zu kommen, bedient man sich verschiedener Wege:

- ▶ durch Umrechnung der in Tierversuchen ermittelten wirksamen Dosierung auf den Menschen, wobei man sich eines Umrechnungsfaktors über die Körperoberfläche bedient (nicht: Körpergewicht!),
- ▶ aus den optimalen Wirkkonzentrationen in vitro,

- ▶ über die Bioverfügbarkeit und die in der Phase I gefundenen Plasmaspiegel bzw. deren Verlauf über die Zeit (Exposition, ausgedrückt als „area under the curve“, AUC).

### **A 2.5 Phase III an größeren Patientenzahlen (therapeutisch-konfirmatorisch)**

Sind in der Phase II die gewünschte Wirkung, eine vertretbare Sicherheit der Substanz und ein für die spätere Anwendung günstiger Dosisbereich gefunden worden, so kann das Arzneimittel in der Phase III an größeren Patientenkollektiven untersucht werden. Hier müssen auch Erfahrungen bei für das Erkrankungsbild typischen Begleitdiagnosen gewonnen und Interaktionen mit dabei häufig eingesetzter Begleittherapie geprüft werden. Je nach Indikationsgebiet werden bis einschließlich der Phase III ca. 2000 bis 5000 Patienten in klinische Studien eingeschlossen. Somit können auch seltene Nebenwirkungen bis zu einer Inzidenz von ca. 1/1000 festgestellt werden.

Vergleichsstudien mit auf dem Markt verfügbarer Standardtherapie gehören ebenso in das Phase-III-Programm wie Langzeituntersuchungen, falls die Substanz zur chronischen Therapie eingesetzt werden soll. Zur Beurteilung der Langzeitverträglichkeit sollen Daten von mindestens 300 Patienten gesammelt werden, welche über mindestens 1 Jahr behandelt worden sind.

Aus produktionstechnischen Gründen kann es notwendig sein, in den Studien der frühen Entwicklungsphasen eine andere Formulierung (z. B. Kapseln) des Arzneimittels zu verwenden, als später bei der Markteinführung geplant ist (z. B. Dragees). Dann kann es in der Phase III notwendig werden, die pharmakologische Vergleichbarkeit der beiden Formulierungen mittels einer Bioäquivalenzstudie zu beweisen. So kann sichergestellt werden, dass alle Studienergebnisse auf das Produkt anwendbar sind.

Zum Abschluss des Phase-III-Programms werden die bisher vorliegenden Ergebnisse in einem Zulassungsantrag einschließlich eines oder mehrerer Expertengutachten zusammengefasst. Die vorliegenden Unterlagen sollten eine umfassende Beurteilung ermöglichen über

- ▶ den Wirkmechanismus,
- ▶ die pharmakologischen Daten,
- ▶ die Wirksamkeit (auch bei unterschiedlichen Patientenpopulationen),
- ▶ die minimale und die maximale Dosierung,
- ▶ das Dosierungsintervall,
- ▶ die Wirkung im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien
- ▶ und insbesondere über die Verträglichkeit und die zu erwartenden Nebenwirkungen einschließlich der Angabe ihrer Häufigkeit.

## A 2.6 Phase IV nach der Zulassung (therapeutischer Einsatz)

Nachdem die zuständige Zulassungsbehörde den Zulassungsbescheid erteilt hat, darf der pharmazeutische Unternehmer das Arzneimittel wie im Zulassungsbescheid beschrieben in den Verkehr bringen. Für eine umfassendere Einschätzung des Medikaments einschließlich der Beantwortung spezieller Fragestellungen werden nun weitere klinische Studien durchgeführt. Diese dienen der weiteren Beurteilung der Langzeitverträglichkeit, wobei nunmehr auch seltene Nebenwirkungen entdeckt werden sollten, und auch der Einordnung in die Reihe für die gleiche Indikation verfügbarer Medikamente. Sehr häufig handelt es sich um Vergleichsstudien mit den wichtigsten am Markt verfügbaren Standardtherapeutika oder um die Evaluierung weiterer Zielkriterien. Zur letzteren Gruppe gehören Studien zur Beurteilung der gesamten therapeutischen Wirksamkeit, einschließlich gesundheitsökonomischer Fragestellungen, oder groß angelegte klinische Endpunktstudien. Auch weitere Untersuchungen zur Verträglichkeit und zu eventuellen selteneren Nebenwirkungen, die mit den begrenzten Fallzahlen der Vor-Zulassungsstudien noch nicht sicher erkannt werden können, gehören zum Phase-IV-Programm. Diese Untersuchungen können Metaanalysen, Anwendungsbeobachtungen oder randomisierte Studien sein.

Die Zeiten, in welchen Phase-IV-Studien zu Marketingzwecken missbraucht wurden, gehören zum Glück der Vergangenheit an. Der Gesetzgeber hat dem schon allein dadurch einen Riegel vorgeschoben, dass auch nach der Zulassung für klinische Studien prinzipiell dieselben Vorschriften gelten wie für die Phasen I bis III. Lediglich die Vorlage der Studienunterlagen beim BfArM (bzw. PEI) reduziert sich für zugelassene Substanzen um die präklinischen Daten (die ja bereits im Zulassungsverfahren von der Behörde beurteilt wurden). Eine weitere Vorschrift, um Missbrauch zu verhindern, war früher das Verbot, bei Phase-IV-Studien den zugelassenen Handelsnamen zu verwenden. War es doch ein Marketingtrick, unter dem Deckmantel einer klinischen Studie übermäßig Arzneimittelmuster in den Markt zu drücken. Obwohl nach der GCP-Verordnung nicht mehr ausdrücklich verboten, ist es heutzutage gängige Praxis, nicht den Handelsnamen als „Bezeichnung des Prüfpräparates“ zu verwenden, also auch keine Handelsware zu verwenden. Dennoch sind bei Phase-IV-Studien Marketingeinflüsse gelegentlich erkennbar, denn die Gewinnung weiterer Vergleichsdaten, z. B. zum Marktführer, dient auch der Produkteinschätzung und der Produktprofilierung. Gegen die Verwendung wissenschaftlich seriös gewonnener Studienergebnisse zu Werbezwecken ist sicher nichts einzuwenden, schließlich dienen korrekt erhobene Daten der Information des Verbrauchers. Die pharmazeutische Industrie ist in der Vergangenheit stark kritisiert worden hinsichtlich der Art und Weise, wie Ergebnisse präsentiert, Symposien und Referenten finanziert und Beilagen zu wissenschaftlichen