

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

Zeitschriften erstellt und finanziert wurden. Dies hat zu einer deutlichen Sensibilisierung und zum Rückgang solcher missbräulicher Aktionen geführt.

A 2.7 „Phase V“ für neue Indikationen

Mit der Zulassung ist der pharmazeutische Unternehmer (nicht jedoch der anwendende Arzt) an die zugelassenen Indikationen gebunden. Das heißt, er darf das Arzneimittel nur hierzu in den Verkehr bringen und nur die zugelassenen Indikationen bewerben. Aufgrund des Wirkungsmechanismus oder pathophysiologischer Überlegungen kann sich jedoch auch eine Anwendung in anderen Indikationen anbieten. Im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit können Ärzte ein Medikament auch zu anderen als den zugelassenen Anwendungsgebieten verwenden, solange die allgemeine medizinische Wissenschaft diese Verwendung stützt („Off-Label-Use“). Allerdings sträuben sich die Kostenträger, für eine Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der offiziellen Zulassung die Kosten zu übernehmen. Wird ein zugelassenes Medikament in einer bisher nicht zugelassenen Indikation klinisch geprüft, so würde man definitionsgemäß wieder in die Phase II oder III eintreten. Wegen der eindeutigeren Beschreibung des Entwicklungsstandes wird jedoch für solche Studien manchmal auch der Begriff „Phase V“ verwendet. Auch hier gilt die reduzierte Vorlage der Studienunterlagen beim BfArM sowie die Praxis, den Handelsnamen des zu testenden Präparates nicht zu verwenden.

Wirft man einen Blick über die Phasen der Arzneimittelentwicklung und kennt den (auch in den folgenden Kapiteln beschriebenen) Aufwand, so möchte man annehmen, dass sich eine Neuentwicklung von Arzneimitteln nur gegen Erkrankungen lohnt, welche sehr häufig vorkommen. Nur in diesen Indikationsgebieten gibt es Patienten in ausreichend hoher Anzahl, um die geforderten klinischen Prüfungen vor Zulassung in einem überschaubaren Zeitrahmen durchführen zu können, und nur hier scheint der Markt groß genug zu sein, damit sich die enormen Entwicklungskosten später amortisieren. In der Tat ist es nicht einfach, Arzneimittel gegen sehr seltene Erkrankungen zu entwickeln (z. B. seltene Stoffwechselerkrankungen wie M. Gaucher, Mukoviszidose, Wachstumsstörungen, seltene Tumoren oder Infektionen). Hierzu gibt es den Status eines „orphan“ (= engl. „Waisenkind“, jemand, um den sich kaum jemand kümmert) drug“. Arzneistoffe bekommen auf Antrag diesen Status, wenn sie gegen Erkrankungen mit einer Prävalenz unter 5/10 000 oder sehr schwerwiegende Erkrankungen eingesetzt werden. Sie können dann in der EU mit vielfältigen Förderungsmöglichkeiten entwickelt und nach der Zulassung für 10 Jahre exklusiv (also ohne Nachahmerprodukte) vermarktet werden.

A 2.8 Pädiatrischer Entwicklungsplan

Mit dem Ziel, die Entwicklung und die Zugänglichkeit von geprüften Arzneimitteln zur Verwendung bei Kindern und Jugendlichen zu erleichtern und zu gewährleisten, besteht für die pharmazeutische Industrie die Verpflichtung, kindgerechte Formulierungen zu entwickeln und klinische Studien mit Prüfsubstanzen an Kindern vorzunehmen. Die Arzneimittel für Kinder werden im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Prüfungen entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt. Dies gilt auch für zugelassene Arzneimittel, die noch durch ein Patent geschützt sind, sofern das Arzneimittel als geeignet erscheint und eine Extrapolation von Daten aus Erwachsenenstudien unzureichende Informationen gibt. Firmen müssen bei der Neuentwicklung von Medikamenten einen Entwicklungsplan für die Anwendung des Medikamentes bei Kindern vorlegen. Dieses pädiatrische Prüfkonzept wird vom Pädiatrieausschuss (PDCO) der Europäischen Arzneimittelagentur geprüft und darf nur nach zustimmendem Votum umgesetzt werden. Das Prüfkonzept kann zurückgestellt werden, insbesondere bei Sicherheitsbedenken, bis ausreichende Studienergebnisse aus den Erwachsenenstudien vorliegen. Dieser Antrag kann auch eine Freistellung von der Verpflichtung der Durchführung von Studien enthalten, z. B. wenn die Erkrankung, für die die Prüfsubstanz entwickelt werden soll, in der pädiatrischen Bevölkerung nicht auftritt.

Studien im Rahmen eines pädiatrischen Entwicklungsplanes müssen nicht unbedingt zum konfirmatorischen Nachweis der Wirksamkeit, also zum Erhalt einer Indikation im pädiatrischen Bereich führen. Hauptziel ist die Erhebung interpretationsfähiger Daten, um den Ärzten verlässliche Informationen zur Anwendung an Kindern und Jugendlichen zur Verfügung zu stellen.

A 2.9 Preisbildung durch Bestimmung des „Zusatznutzens“

Seit dem Jahr 2011 müssen Hersteller für alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sofort bei der Markteinführung Nachweise über den Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten vorlegen. Der Gemeinsame Bundesausschuss entscheidet dann, ob und welchen Zusatznutzen ein neues Arzneimittel hat und unter welchen Voraussetzungen es verordnet werden darf. Für Arzneimittel ohne Zusatznutzen wird ein Festbetrag festgesetzt. Ist dies nicht möglich, weil es keine weiteren pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimittel gibt, vereinbart der Hersteller mit der Gesetzlichen Krankenversicherung einen Erstattungspreis, der zu keinen höheren Kosten gegenüber der Vergleichstherapie führen darf. Für Arzneimittel mit Zusatznutzen werden die Preise auf Basis der Bewertung des Zusatznutzens ausgehandelt. Für die pharma-

zeitischen Unternehmen bedeutet dies, dass sie ihre Preise für Arzneimittel künftig nicht mehr nach eigenem Ermessen festlegen können. Klinische Prüfungen oder pharmakoökonomische Untersuchungen werden zukünftig vermehrt Zielkriterien enthalten müssen, die geeignet sind, solche Zusatznutzen für Patienten im Vergleich zu bereits verfügbaren Behandlungsmethoden aufzuzeigen.

Die wichtigsten Phasen der Arzneimittelentwicklung am Beispiel eines Antirheumatikums.

	Ziel	Methodik	Beispiel
Basisforschung	Arzneistoff	computer aided drug design	Identifizierung der Schlüsselstelle der Cyclooxygenase-Subtypen
Präklinik	Wirkmechanismus	Tiermodelle	induziertes Pfotenödem bei der Ratte
Toxikologie	akute und chronische Toxikologie	Langzeit-Tierversuche	Ratten, Mäuse, Hunde, bis zu 52 Wochen
Phase I	Pharmakologie, Verträglichkeit	20 bis 50 Probanden, 1 bis 7 Tage	Blut- und Urinspiegelbestimmungen
Phase II	Wirkung, Verträglichkeit, Dosisfindung	100 bis 500 Patienten, 8 bis 12 Wochen, Doppelblindstudien	mehrere Dosierungsstufen Standardvergleich mit NSAR
	Interaktionen	pharmakologische Interaktionsstudien	Cimetidin, Warfarin, Barbiturate
Phase III	Wirksamkeit, Verträglichkeit, auch in Subpopulationen	1500 bis 5000 Patienten oder mehr, 6 Wochen bis 1 Jahr oder länger, Doppelblindstudien	gastrointestinale Verträglichkeit vs. konventionelle NSAR
Phase IV	weitere Produktprofilierung, Langzeitverträglichkeit, therapeutische Effizienz	2000 bis 10 000 Patienten, Monate bis Jahre, Doppelblindstudien, Endpunktstudien	weitere Vergleichsstudien bei Arthrose, kardiovaskuläre Sicherheit, Pharmakovigilanz
Phase V	neue Indikationen	wie Phase II und III	rheumatoide Arthritis, Anwendung bei Kindern, M. Bechterew
Kosten-Nutzen-Bewertung	pharmako-ökonomische Bewertung	Vergleichsstudien mit bisheriger Standardtherapie	Kostenaufwand im Verhältnis zur Wirksamkeit