

# Grundlagen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln

Liebe Leserin, lieber Leser,

von der Öffentlichkeit werden in zunehmendem Maß risikolose Arzneimittel gefordert, die im Fall einer Krankheit helfen und die Gesundheit problemlos wieder herstellen. Wenn schwerwiegende oder gar lebensbedrohliche Nebenwirkungen, wie z.B. bei dem zuletzt öffentlich diskutierten Vioxx-Fall, bekannt werden, wird schnell von einem Skandal gesprochen, weil das entsprechende Medikament nicht vom Markt genommen wird, oder weil es überhaupt auf dem Markt war. Bei solchen emotional geführten Diskussionen wird häufig vergessen, dass Arzneimittel sehr vielfältig sind und bei einer Vielzahl von Krankheiten oder, wie die Impfstoffe, sogar bei Gesunden zu ihrer Verhütung eingesetzt werden. Auch mit hochwirksamen Arzneimitteln können Nebenwirkungen verbunden sein. Differenziert ist dabei die Bewertung der Schwere und der Häufigkeit von Nebenwirkungen in Relation zum therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels zu betrachten.

Es ist das selbstverständliche Ziel, möglichst sichere und wirksame Medikamente auf dem Markt zu haben. Dafür wird durch den Prozess der Zulassung gesorgt, der von wissenschaftlich-regulatorischen Behörden in Deutschland und in Europa durchgeführt wird. Bei der Zulassung wird ein Arzneimittel anhand der Evaluation von Unterlagen über die Qualität, Unbedenklich-



keit, Wirksamkeit und ggf. das Umweltrisiko einer Risiko-Nutzen-Analyse im Hinblick auf die untersuchte Indikation und die vorgesehene Gruppe der zu Behandelnden unterzogen. Dabei werden in Deutschland von staatlich beschäftigten, unabhängigen Wissenschaftlern die vom Antragsteller, gewöhnlich einem pharmazeutischen Unternehmen, vorgelegten Daten zur Herstellung und Qualität, die Ergebnisse pharmakologisch-toxikologischer Studien, die Ergebnisse klinischer Prüfungen und ggf. die Analyse des Umweltrisikos geprüft. Soweit für die Bewertung erforderlich, kann eine experimentelle Prüfung bestimmter Eigenschaften des Arzneimittels vorgenommen oder von der Behörde veranlasst werden. Die klinische Prüfung des Arzneimittels ist allerdings einer der wichtigsten Bestandteile auf dem Weg zur Zulassung. Das vorliegende Heft gibt einen Einblick in die Grundlagen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln und illustriert durch Beiträge von Ärzten, der pharmazeutischen Industrie und der regulatorisch tätigen Wissenschaftler

in Deutschland auch die Vorgehensweise und Einschätzungen der unterschiedlichen Beteiligten.

Die klinische Prüfung dient im Allgemeinen dem Zweck, über den Einzelfall hinaus Erkenntnisse über ein Arzneimittel bei der Anwendung am Menschen zu gewinnen. Damit unterscheidet sie sich von einem Heilversuch, bei dem der Arzt nach Einverständnis einem einzelnen Patienten durch die Anwendung eines nicht zugelassenen oder für eine andere Indikation zugelassenen Medikamentes zu helfen versucht, wenn Standardtherapien keinen Erfolg erbracht haben. Die klinische Prüfung mit dem Ziel der Zulassung eines Arzneimittels erstreckt sich im Allgemeinen von der Phase I an einer kleinen Probanden- oder Patientengruppe (Verträglichkeit, Sicherheit der Arzneimittelanwendung, Pharmakokinetik) über die Phase II (Dosisfindung, Sicherheit, erste Hinweise auf Wirksamkeit) zur Phase III (objektiver Wirksamkeitsnachweis, Erfassung des Nebenwirkungsprofils) an einer statistisch aussagekräftigen Zahl, d.h. oft an Tausenden von Probanden oder Patienten. Bei diesem klassischen Weg wird das klinische Entwicklungsprogramm eines Wirkstoffs in Hinblick auf eine spätere Zulassung in einer möglichst frühen Phase der klinischen Prüfung festgelegt. Daneben gibt es auch orientierende klinische Prüfungen der Phase I oder der Phase I/II (Sicherheitsprüfung an betroffenen Patienten), bei denen zu-

nächst die medizinisch-wissenschaftliche Etablierung neuer Therapiestrategien im Vordergrund steht, ohne dass eine Zulassung bereits ins Auge gefasst wurde. Ferner gibt es so genannte Therapieoptimierungsstudien, die in der Regel klinische Prüfungen der Phase III sind, bei denen Neukombinationen bereits zugelassener Arzneimittel oder neue Behandlungsschemata erprobt werden. Zudem gab es bisher auch klinische Prüfungen nicht zulassungspflichtiger Arzneimittel, bestimmter Individualrezepturen, die zur Einführung in die Standardtherapie dienen, ohne dass eine Zulassung gesetzlich vorgeschrieben war. Mit Inkrafttreten der 14.AMG-Novelle ist zu erwarten, dass bestimmte, bisher als Individualrezepturen betrachtete Arzneimittel ebenfalls zulassungspflichtig werden. Dies betrifft beispielsweise autologe Präparate, soweit ein gewerbliches oder industrielles Herstellungsverfahren zur Anwendung kommt, die zu den Gentransfer-, Zelltherapie-Arzneimitteln oder Impfstoffen gehören.

Das vorliegende Heft illustriert die Brandbreite der klinischen Prüfung und die vielfältigen Anforderungen, die zu beachten sind. Es wird deutlich, dass ein Arzneimittel im Rahmen der Zulassung eine intensive Prüfung erfährt, bevor es auf den Markt kommt und verschrieben bzw. in der Standardtherapie angewandt werden darf. Wie beschrieben, muss dabei ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis gezeigt werden. Manchmal können mit einer niedrigen Häufigkeit eintretende spezielle Nebenwirkungen nicht in klinischen Prüfungen vor der Zulassung, sondern erst nach der Zulassung mit der Erfahrung aus der breiten Anwendung an nicht selektionierten Patientengruppen erkannt werden. Allerdings können zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegende Anhaltspunkte dazu führen, dass die Zulassung mit bestimmten Auflagen erteilt wird und beispielsweise weitere klinische Prüfungen der Phase IV als notwendig erachtet werden. Grundsätzlich wird die Sicherheit aller zugelassenen Arzneimittel im Rahmen der Pharmakovigilanz kontinuierlich überwacht.

Insgesamt ist das beschriebene System geeignet, dafür zu sorgen, dass Arzneimittel zugelassen werden, deren Nutzen potenzielle Risiken überwiegt und die im Rahmen der Zulassungsbedingungen sicher angewendet werden können. Prüfungsteilnehmer dienen über den individuellen Nutzen

hinausgehend der Allgemeinheit und helfen, dass neue wirksame und unbedenkliche Therapien und innovative Arzneimittel für die spätere breite Anwendung im Interesse der zukünftig zu Behandelnden zur Verfügung stehen.

Ihr



Klaus Cichutek

### Korrespondierender Autor

**Dr. Klaus Cichutek**

Paul-Ehrlich Institut,  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen  
E-Mail: cickl@pei.de