

# Regulatorische Aspekte klinischer Prüfungen unter besonderer Berücksichtigung biologischer Arzneimittel

**K**linische Prüfungen stehen am Ende eines zeit- und ressourcenaufwändigen Entwicklungsprogramms eines Arzneimittels und sind das zentrale Element für dessen Zulassung. Ohne klinische Prüfungen wird in der Regel keine Zulassung erteilt, unabhängig davon, wie umfangreich eine vorgelegte Dokumentation zur Qualität und Präklinik ist. Ausschlaggebend für die Zulassung eines Arzneimittels ist der Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei der Anwendung am Menschen. Dies zu belegen, ist die Aufgabe klinischer Prüfungen. Sponsor und zulassende Behörde nehmen unterschiedliche Aufgaben bei der Entwicklung eines Arzneimittels wahr. Während der Sponsor aktiv ein Arzneimittel entwickelt, besteht der regulatorische Teil bei einer einzelnen klinischen Prüfung darin zu überprüfen, ob die Sicherheit der Studienteilnehmer ausreichend berücksichtigt wird und ob die geplante Studie dem Stand des Wissens entspricht. In einem Zulassungsverfahren wird hinterfragt, ob mit den vorgelegten Unterlagen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels belegt sind. Die unterschiedlichen Rollen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung bestimmen auch die Perspektive, aus der klinische Prüfungen gesehen werden. Dabei hat sich die regulatorische Sichtweise im Verlauf der letzten Jahre stetig gewandelt. Erfolgte früher die inhaltliche Auseinandersetzung mit einer klinischen Prüfung erst im Zusammenhang mit einem Zulassungsverfahren, so findet heute in vielen Fällen bereits in der Planungsphase einer Studie oder studienbegleitend im Rahmen der wissenschaftlichen Beratungsgespräche auf nationaler Ebene bzw. der „Scien-

tific Advice Procedure“ der EMEA (European Medicines Agency) auf europäischer Ebene ein Austausch über inhaltliche Aspekte einzelner Studien oder ganzer Entwicklungsprogramme zwischen Sponsor und Behörde statt. Eine neue Qualität gewinnt die Zusammenarbeit zwischen Sponsor und Behörde durch die Umsetzung der europäischen Richtlinie über die Durchführung von klinischen Studien in der Europäischen Union (2001/20/EG) [1] in nationales Recht im Rahmen der 12. AMG-Novelle [2]. Die darin festgelegte Genehmigungspflicht klinischer Prüfungen durch die zuständige Bundesoberbehörde Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) stellt sowohl für Sponsoren als auch für die Behörde eine neue Herausforderung dar.

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte, die bei der Einschätzung klinischer Prüfungen aus regulatorischer Sicht eine Rolle spielen, dargestellt. Nach einer Zusammenfassung der Rahmenbedingungen werden neben allgemeinen Gesichtspunkten Besonderheiten klinischer Prüfungen biologischer Arzneimittel dargestellt. Abschließend werden die bestehenden Möglichkeiten der Zusammenarbeit von Sponsor und Behörde bei klinischen Prüfungen angesprochen und kurz auf die Umsetzung der 12. AMG-Novelle am PEI eingegangen.

## Rahmenbedingungen klinischer Prüfungen

Die Rahmenbedingungen für klinische Prüfungen als „... jede am Menschen durchgeführte Untersuchung,

- um klinische oder 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 deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen“ [1], sind durch ein breites Spektrum von Regularien festgelegt. Innerhalb dieses Rahmens bewegen sich sowohl die Sponsoren als auch die zulassenden Behörden bei der Planung, Durchführung und Interpretation klinischer Prüfungen bzw. ihrer Ergebnisse. Die ethischen Rahmenbedingungen für Prüfungen am Menschen finden ihre Grundlage in der Deklaration von Helsinki [3], die ihrerseits die nationalen bzw. europäischen rechtlichen Regelungen klinischer Prüfungen wesentlich beeinflusst hat.

In Deutschland stellt das Arzneimittelgesetz (AMG) die gesetzliche Basis für die Durchführung klinischer Prüfungen dar. Gemäß AMG darf jede klinische Prüfung am Menschen erst begonnen werden, wenn sowohl das zustimmende Votum der zuständigen Ethikkommission als auch die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM, PEI) vorliegt. Im Rahmen der GCP-Verordnung [4] wird der Umfang der für die Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde einzureichenden Dokumentation festgelegt. Unter anderem sind Unterlagen zur Qualität und Herstellung, pharmakologisch-toxikologische Unterlagen sowie der Prüfplan einzureichen.

Neben dem AMG und den europäischen rechtlichen Regelungen greifen bei klinischen Prüfungen Richtlinien der EMA [5] bzw. internationale Bestrebungen zur Harmonisierung von Anforderungen an klinische Prüfungen [6]. Richtlinien bzw. Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften (auf nationaler wie auch multinationaler Ebene) fließen ebenfalls in die Bewertung klinischer Prüfungen ein.

### Gesichtspunkte bei der Bewertung klinischer Prüfungen

Zum besseren Verständnis der regulatorischen Sichtweise klinischer Prüfungen führt man sich am besten vor Augen, dass

- Sponsor und zulassende Behörde ein Interesse daran haben, dass den Patienten wirksame und sichere Arzneimittel zur Verfügung stehen,
- eine Behörde in der Regel nicht aktiv in den Ablauf einer klinischen Prüfung eingebunden ist.

Während der Sponsor die notwendigen klinischen Prüfungen zum Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit plant und durchführt, ist es die Aufgabe der zulassenden Behörde, auch als Interessenvertretung der Patienten zu überprüfen, ob die vorgelegten Unterlagen bei einer unabhängigen Beurteilung die notwendigen Anforderungen hinsichtlich Sicherheit und (im Fall eines Zulassungsantrages) Wirksamkeit erfüllen. Die dazu notwendigen Informationen erhält die Behörde überwiegend aus Dokumenten, in denen Planung, Durchführung sowie die Ergebnisse der vorgelegten klinischen Studien dargestellt sind. In der Regel werden diese Unterlagen vom Sponsor der klinischen Prüfung (bzw. einem von ihm beauftragten Auftragsforschungsinstitut) zusammengestellt. Eine Behörde ist also bei der Bewertung klinischer Prüfungen auf Informationen aus zweiter Hand angewiesen. Sie hat damit automatisch einen anderen, i. d. R. geringeren, Informationsstand über eine klinische Prüfung bzw. ein Entwicklungsprogramm als der Sponsor. Um den Informationsverlust so gering wie möglich zu halten, kommt deshalb aus regulatorischer Sicht der Qualität und Transparenz der zu klinischen Prüfungen vorgelegten Unterlagen eine zentrale Bedeutung zu.

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz 2005 · 48:408–414  
DOI 10.1007/s00103-005-1014-9  
© Springer Medizin Verlag 2005

P. Volkers · S. Poley-Ochmann · M. Nübling

### Regulatorische Aspekte klinischer Prüfungen unter besonderer Berücksichtigung biologischer Arzneimittel

#### Zusammenfassung

Klinische Prüfungen spielen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Zulassung eines Arzneimittels. Sorgfältig geplant und durchgeführt, ermöglichen sie es, valide Aussagen zur Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit eines Arzneimittels zu treffen. Dazu sind verschiedene Anforderungen zu erfüllen: Klinische Prüfungen sind GCP-gerecht zu planen und durchzuführen, die verwendeten Methoden haben einer kritischen wissenschaftlichen Bewertung standzuhalten, die Sicherheit der Patienten ist zu gewährleisten, Fragestellung und Ergebnisse müssen klinisch relevant sein, Qualität und Transparenz der einzelnen Schritte von der Planung bis zur Berichterstellung müssen gewährleistet sein. Bei klinischen Studien mit biologischen Arzneimitteln ist speziellen Aspekten, wie

z. B. dem Wirkmechanismus oder den Umweltbeeinträchtigungen, mehr Aufmerksamkeit als bei konventionellen Arzneimitteln zu widmen. Zur Unterstützung der Arzneimittelentwicklung gibt es eine Vielzahl von Richtlinien, in denen regulatorische Anforderungen dargestellt werden. Daneben können und sollten spezifische Fragestellungen im Gespräch zwischen Sponsor und Zulassungsbehörde geklärt werden. Die 12. AMG-Novelle führt zu einer früheren inhaltlichen Einbindung der zuständigen Bundesoberbehörde in den Ablauf klinischer Prüfungen.

#### Schlüsselwörter

Klinische Studie · Biologische Arzneimittel · AMG · Gute klinische Praxis

### Regulatory aspects of clinical trials with emphasis on biologicals

#### Abstract

Clinical trials play a central role in clinical development for achieving marketing authorization for a drug. Carefully planned and carried out clinical trials allow for valid conclusions on the efficacy and/or safety of a drug. In order to do so, various requirements have to be fulfilled: clinical studies are to be planned and conducted in accordance with Good Clinical Practice, scientifically sound methods have to be applied, the patients' safety has to be ensured, trial objectives and results have to be clinically relevant, quality and transparency of all steps from planning to reporting a clinical study have to be ensured. For biologicals, special attention has to be paid to specific aspects, such as

their mode of action or possible impact on the environment. Various guidelines reflecting regulatory aspects are available to support drug development. In addition, specific questions on drug development might be discussed directly between study sponsors and regulatory agencies. Due to the changes imposed by the 12th law amending the German Drug Law (Arzneimittelgesetz), the relevant German authorities will be more involved in the planning and conduct of clinical trials.

#### Keywords

Clinical trial · Biologicals · AMG · Good Clinical Practice

Neben den im Folgenden angesprochenen klinischen Aspekten darf nicht unerwähnt bleiben, dass die Qualität eines Arzneimittels, das in einer klinischen Prüfung eingesetzt wird, natürlich gewährleistet sein muss. Entsprechende Gesichtspunkte unterliegen sowohl im Rahmen der Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen als auch bei Zulassungsverfahren einer ausführlichen Bewertung, auf die hier nicht eingegangen wird.

## Planung

Welche Informationen in einer klinischen Prüfung gewonnen werden sollen, hängt von der zu untersuchenden Substanz, dem angestrebten Indikationsgebiet, der speziellen Fragestellung einer Studie sowie ihrem Platz im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprojektes ab. Sie werden im Protokoll einer klinischen Prüfung beschrieben. Daher kommt dem Studienprotokoll (nicht nur) aus regulatorischer Sicht eine Schlüsselrolle zu. Quasi als „Drehbuch“ einer klinischen Prüfung hat das Protokoll alle relevanten Angaben zu Studienziel, -planung, -durchführung und -auswertung zu enthalten [7, 8, 9, 10]. Fehler, die bei der Studienplanung gemacht und im Protokoll festgeschrieben werden, lassen sich, wenn überhaupt, später nur schwer korrigieren.

Bei der Bewertung eines Studienprotokolls ist unabhängig davon, welches Ziel eine klinische Prüfung verfolgt, die ausreichende Berücksichtigung der Sicherheitsbelange der an der Studie teilnehmenden Patienten/Probanden eine zentrale Forderung. Ihre adäquate Berücksichtigung und Umsetzung stellt für eine klinische Prüfung eine *conditio sine qua non* dar. Gleiches gilt in Bezug auf die in einer Studie vorgesehenen klinischen und statistischen Mess- bzw. Auswertemethoden, die einer wissenschaftlichen Bewertung standhalten müssen. Die weiteren Schwerpunkte bei der Einschätzung von Studienprotokollen ergeben sich aus dem bereits vorhandenen Wissen über ein Arzneimittel und der Zielsetzung der betrachteten klinischen Prüfung. Bei Studien in einem frühen Stadium einer klinischen Entwicklung steht häufig die Exploration im Vordergrund. Die Anforderungen sind hier oft weniger streng als bei konfirmatorischen Studien, die eher zum Ende einer klinischen Entwicklung durchge-

führt werden und dem Beleg präspezifizierter Aussagen zur Wirksamkeit und/oder Sicherheit dienen.

Bei der Bewertung einer einzelnen klinischen Prüfung ist zunächst die klinische Relevanz der zu untersuchenden Fragestellung zu klären. Anschließend wird das Studienprotokoll daraufhin untersucht, ob es die geplante Studie erlaubt, eine als klinisch relevant erkannte Fragestellung zu beantworten. Dabei spielt das Studiendesign eine zentrale Rolle. Unter Studiendesign werden hier sowohl die Definition der Patientenpopulation, die Definition der Endpunkte einschließlich der Erhebungszeitpunkte, die Studiendauer sowie methodische Aspekte wie Wahl der Vergleichsgruppe, Verblindung, Randomisation u. a. verstanden. Auf einige dieser Gesichtspunkte soll in der Folge kurz eingegangen werden.

**Studienpopulation.** Die Festlegung der Studienpopulation, insbesondere bei Studien in einem späteren Stadium der klinischen Entwicklung, steht in engem Zusammenhang mit der angestrebten Indikation. Beide müssen kongruent sein. Das ist in Indikationsgebieten (z. B. Sepsis) für die z. B. die Indikationsstellung nicht eindeutig ist bzw. deren Patienten ein sehr heterogenes Krankheitsbild aufweisen, kritisch. Letztendlich hängt von der Wahl der „richtigen“ Patienten die Zulassung eines Arzneimittels ab.

**Endpunkte.** Neben der Studienpopulation spielt die Wahl der Endpunkte einer klinischen Studie eine zentrale Rolle; Endpunkte müssen klinisch relevant und allgemein akzeptiert sein. Sie müssen es ermöglichen, eindeutige Aussagen über einen möglichen Therapieerfolg zu treffen. Surrogatparameter als Endpunkt sind aus regulatorischer Sicht nur „zweite“ Wahl und auch nur dann akzeptabel, wenn klinisch nachgewiesen ist, dass sie ein verlässlicher Indikator für die eigentliche Zielgröße sind (z. B. Anzahl der T-Helferzellen als Surrogat für die Überlebenszeit von HIV-Patienten) und sich klinisch relevante Unterschiede in der eigentlichen Zielgröße auch in entsprechende Werte der Surrogatparameter umsetzen lassen.

**Studiendauer.** Die Fragestellung einer klinischen Prüfung bestimmt die notwendige Studiendauer. Sollen Langzeiteffekte un-

tersucht werden, so muss der in einer Studie geplante Zeithorizont ausreichen, entsprechende Effekte beobachten zu können. Analoge Aussagen gelten für Studien, bei denen Präparate untersucht werden, die ein Patient über einen längeren Zeitraum (evtl. lebenslang) einnimmt.

**Vergleichsgruppe, Randomisierung.** Ein großes Problem bei der regulatorischen Bewertung klinischer Studien sind mögliche Verzerrungen der Ergebnisse. Um ein Arzneimittel hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit einschätzen zu können, sind deshalb vergleichende Studien notwendig. Neben der Wahl von einer (oder mehreren) geeigneten Vergleichsgruppe(n) sollen die in einer Studie untersuchten Gruppen initial hinsichtlich ihrer demographischen und anamnestischen Charakteristika vergleichbar sein. Üblicherweise versucht man, dies durch eine randomisierte Zuteilung der Patienten zu den verschiedenen Behandlungsgruppen zu erreichen. Im Protokoll ist das entsprechende Randomisationsverfahren zu beschreiben.

**Verblindung, Zwischenauswertung.** Die Erwartungen der an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Ärzte und/oder Patienten können Studienergebnisse verzerren. Neben der Einführung von Vergleichsgruppen und der Randomisierung ist die Verblindung einer klinischen Studie die wirksamste Maßnahme, Verzerrungen der Studienergebnisse zu minimieren. Von dem Protokoll einer verblindeten Studie wird erwartet, dass die entsprechenden Maßnahmen nachvollziehbar beschrieben werden. In diesem Zusammenhang soll kurz auf die Problematik von Zwischenauswertungen klinischer Studien eingegangen werden. Bei Zwischenauswertungen besteht immer die Gefahr, dass es aufgrund publik gewordener Informationen ihrer Ergebnisse im weiteren Verlauf zu Verzerrungen der Studienergebnisse kommt. Aus diesem Grund sollten Zwischenauswertungen aus regulatorischer Sicht auf das aus wissenschaftlichen Gründen bzw. Gründen der Patientensicherheit unbedingt notwendige Maß beschränkt werden. Die Durchführung und Auswertung von Zwischenauswertungen sind im Studienprotokoll nachvollziehbar zu planen.

**Konsistenz des Studienprotokolls.** Neben den oben genannten inhaltlichen und formalen Aspekten spielt bei der Beurteilung der Planung einer klinischen Studie die Konsistenz des Studienprotokolls eine wichtige Rolle. Ein gutes Protokoll zeichnet sich neben einer klaren Darstellung des geplanten Prüfungsablaufes durch Konsistenz aus. Besonders gilt dies im Hinblick auf Aussagen bzgl. des Studienziels bzw. der Endpunkte, die an verschiedenen Stellen eines Protokolls getroffen werden. Die Schnittstelle zwischen klinischer und (bio-)statistischer Planung in einem Studienprotokoll ist ein neuralgischer Punkt, an dem es zu Missverständnissen kommen kann. Das ist nicht nur als ein Indiz mangelnder Qualität bei der Planung einer Studie zu werten, sondern stellt auch ein inhaltliches Problem dar, da dadurch die Aussagemöglichkeit einer klinischen Studie u. U. in Frage gestellt werden kann.

**Fallzahlplanungen.** Beispielsweise führen entsprechende Diskrepanzen im Bereich der Fallzahlplanung dazu, dass die geplante Zahl von Patienten nicht ausreicht, die zu untersuchende Fragestellung mit genügender Sicherheit zu beantworten. Nicht nur aus diesem Grund ist, insbesondere bei konfirmatorischen Studien, die Fallzahlplanung ein Punkt, dem besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird. Häufig geht es dabei weniger um die Methodik der Fallzahlplanung (die natürlich korrekt und nachvollziehbar sein muss) als vielmehr um die für die Planung getroffenen Annahmen bzgl. klinisch relevanter bzw. zu erwartender Effekte. Insbesondere Fallzahlplanungen für konfirmatorische Studien, bei denen die getroffenen Annahmen bzgl. erwarteter bzw. relevanter Effekte nicht weiter begründet werden, führen zur Frage nach der Sorgfalt bei der Studienplanung.

**Protokolländerungen.** Bei der Einschätzung des Protokolls einer laufenden bzw. abgeschlossenen Studie kommt mit der Frage nach möglichen Protokolländerungen ein weiterer Gesichtspunkt hinzu. Idealerweise besteht keine Notwendigkeit, ein Studienprotokoll im Verlauf einer klinischen Prüfung zu ändern. Nun lässt sich aber das aus verschiedenen Gründen nicht immer vermeiden. Bei der Bewertung von Protokoll-

änderungen ergibt sich stets die Frage nach den Gründen für eine Änderung und nach ihren Auswirkungen auf die Aussage der betreffenden Studie. Protokolländerungen sind in der Regel dann akzeptabel, wenn sie mit dem Ziel, die Sicherheit der an der Prüfung teilnehmenden Patienten zu erhöhen, eingeführt worden sind. Sie sind aber in jedem Fall zu begründen.

Änderungen eines Protokolls im Studienverlauf können aber auch durch das gewählte Studiendesign bedingt sein. Als Beispiel seien adaptive Designs [11] genannt. Richtig angewandt, erlauben sie es, wesentliche Charakteristika einer Studie (z. B. Endpunkte, Zahl der Behandlungsgruppen, Patientenzahl) auf Basis vorliegender (Teil-)Ergebnisse der betreffenden Studie im Studienverlauf zu ändern. Sie bieten damit ein hohes Maß an Flexibilität bei der Planung bzw. Umsetzung klinischer Entwicklungsprogramme. Aus regulatorischer Sicht haben solche Studien sicherlich im Rahmen explorativer Untersuchungen ihre Berechtigung. Im Rahmen konfirmatorischer Studien (z. B. zum Wirksamkeitsnachweis) sind sie kritisch zu werten. Generell stellt sich bei diesem Studientyp die Frage, inwieweit der konfirmatorische Charakter einer Studie erhalten bleibt, wenn entweder die Fragestellung (Endpunkte) bzw. wesentliche Teile der Studiendurchführung oder -auswertung auf Basis von Informationen modifiziert werden, die während des Studienverlaufes gewonnen wurden. Offensichtlich besteht hier die Gefahr, eine Aussage datengesteuert zu entwickeln und diese dann als belegt zu postulieren, statt sie zu belegen (was ja Ziel der üblichen Phase-III-Studien ist). Dies ist einer der Gründe, weshalb solche Studiendesigns im Rahmen konfirmatorischer Studien von Behörden zurückhaltend betrachtet werden.

## Durchführung

Hinsichtlich der Studiendurchführung ist eine Behörde weitgehend auf die Darstellung des Sponsors angewiesen, es sei denn, es kommt während des Studienverlaufes zu Gesprächen zwischen Sponsor und Behörde über den Ablauf einer Studie, oder die Behörde verschafft sich im Rahmen einer GCP-Inspektion ein eigenes Bild. Die vorgelegte Dokumentation muss erlauben, die GCP-Konformität der betreffenden Studie zweifelsfrei nachzuvollziehen. Dabei sind

neben dem selbstverständlichen Beleg der Ethikvoten auch entsprechende Informationen über eine Qualifizierung der Studienverantwortlichen beizubringen.

## Ergebnisse

Letztendlich wird eine klinische Prüfung nicht anhand des Protokolls sondern aufgrund ihrer Ergebnisse beurteilt. Diese werden im Studienbericht dargestellt, dem damit eine wesentliche Rolle zukommt. Die Erwartung an einen solchen Bericht ist, dass er sowohl die Studiendurchführung als auch die Ergebnisse vollständig und der Realität entsprechend nachvollziehbar wiedergibt. Die Anforderungen, die in diesem Zusammenhang an seinen Inhalt gestellt werden, sind der einschlägigen ICH-Richtlinie [12] zu entnehmen. Sie unterscheiden sich in Art und Umfang deutlich von den Anforderungen, die an die Publikation von Studienergebnissen gestellt werden.

Bei der Bewertung von Studienergebnissen stellt sich zunächst die Frage nach der Validität der Studie. Daran schließt sich die Frage nach der klinischen Relevanz der Ergebnisse an. Klinische Studien werden nicht unter Laborbedingungen durchgeführt, Abweichungen von einem geplanten Prüfungsverlauf sind deshalb nicht ungewöhnlich. Im Einzelfall ist allerdings der Einfluss aufgetretener Abweichungen vom ursprünglich geplanten Studienablauf auf das Ergebnis bzw. die Aussagekraft einer Studie abzuwägen. Die dabei anzulegenden Maßstäbe sind in gewissen Grenzen von dem Anspruch einer Studie abhängig. Je später eine Studie im Rahmen einer klinischen Entwicklung erfolgt, desto kritischer wird man bei der Bewertung von Abweichungen sein. Insbesondere werden bei konfirmatorischen Studien, auf deren Basis eine Zulassung ausgesprochen werden soll, in der Regel strenge Maßstäbe angelegt, können doch Prüfplanabweichungen zu verzerrten Aussagen bzgl. Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit führen. Zum Studienablauf zählt in diesem Zusammenhang auch die statistische Auswertung einer Studie. Hier gilt Analoges: Entspricht die vorgelegte nicht der geplanten Auswertung, so wird man die Validität des vorgelegten (statistischen) Ergebnisses einer Studie kritisch hinterfragen.

Kann von der Validität der Studienergebnisse ausgegangen werden, ist ihre

klinische Relevanz zu beurteilen. Dabei spielt die statistische Signifikanz eines Ergebnisses zwar auch eine Rolle. Sie stellt aber lediglich eine notwendige jedoch keine ausreichende Bedingung dar. Die Beurteilung der klinischen Relevanz eines Studienergebnisses ist in der Regel vielschichtig und berücksichtigt neben Sicherheitsaspekten und dem Ausmaß eines beobachteten Effektes auch die Homogenität der Studienergebnisse, d. h., es ist die Frage zu stellen, ob sich ein positives Studienergebnis tendenziell auch in anderen als dem primären Zielparameter widerspiegelt und ob die Ergebnisse in relevanten Subgruppen konsistent sind. Auch spielt die Frage, wie sich die vorgelegten Studienergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen anderer klinischer Prüfungen in der gleichen Indikation einordnen, bei der Bewertung u. U. eine Rolle.

Ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung klinischer Studien ergibt sich aus der Tatsache, dass sie nur bedingt die Wirklichkeit widerspiegeln können. Studienergebnisse werden unter vergleichsweise artifiziellen Bedingungen anhand einer relativ präzise definierten kleinen Stichprobe gewonnen. Die Wahrscheinlichkeit, seltene bzw. sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Rahmen klinischer Studien vor der Zulassung zu beobachten, ist in den meisten Fällen sehr gering. Eine Risiko-/Nutzenabschätzung, die vor einer Zulassung zu treffen ist, ist deshalb immer mit einer Unsicherheit behaftet, die sich kaum abschätzen lässt. Bei der Einschätzung dieser Unsicherheit und des damit verbundenen möglichen Risikos für die potenziellen Patienten wird aus regulatorischer Sicht im Sinne des Patientenschutzes eher eine konservative Haltung eingenommen.

Ein Gesichtspunkt, dessen Implikationen bei der Planung klinischer Studien gelegentlich unterschätzt wird, ist die Tatsache, dass trotz internationaler Harmonisierungsbestrebungen von verschiedenen Zulassungsbehörden in Einzelfällen unterschiedliche Anforderungen gestellt werden. Vielfach wird ein Arzneimittel, nicht zuletzt auch aus wirtschaftlichen Gründen, multinational wenn nicht gar global entwickelt. Der Sponsor einer klinischen Studie orientiert sich dann bei der Planung seines Entwicklungsprogrammes u. U. nur an den Anforderungen der Zulassungsbe-

hörde des potenziell größten Marktes, wobei diese Anforderungen möglicherweise von denen abweichen, die in Europa bzw. Deutschland zu erfüllen sind. Dies betrifft beispielsweise in einigen Indikationen bei Studien zum Wirksamkeitsnachweis die Wahl des Vergleichspräparates. Während in Europa in manchen Indikationsgebieten zur möglichen Einordnung der Wirksamkeit eines Arzneimittels der Vergleich mit einer Aktivkontrolle (z. B. im Rahmen dreiarmer Studien) gefordert ist, sind anderenorts lediglich placebokontrollierte Studien notwendig.

Abschließend ist anzumerken, dass den bereits erwähnten Richtlinien bei der regulatorischen Bewertung klinischer Studien eine zentrale Rolle zukommt. Abweichungen von vorhandenen Richtlinien sind prinzipiell möglich, bedürfen aber einer überzeugenden Begründung und sollten in kritischen Fällen mit der zuständigen Behörde abgesprochen werden.

### **Besonderheiten klinischer Prüfungen mit biologischen Arzneimitteln**

Biologische Arzneimittel lassen sich dadurch charakterisieren, dass ihr Wirkstoff aus biologischem Gewebe oder von lebenden Zellen gewonnen wird. Sie zeichnen sich durch große, komplexe, heterogene Molekülstrukturen aus. Unter den Begriff „biologisches Arzneimittel“ fallen u. a. biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, Blutprodukte, Immunologika, Gentransfermaterialien oder Genterapeutika.

Die allgemeinen Aussagen über klinische Prüfungen treffen generell auch auf klinische Prüfungen von biologischen Arzneimitteln zu. Es gibt aber auch spezielle Gesichtspunkte, die bei der Planung und Bewertung klinischer Studien oder Studienprogramme mit diesen Arzneimitteln zu berücksichtigen sind. Diese Aspekte betreffen sowohl die Herstellung, die analytische Charakterisierung, den Wirkmechanismus und Fragen der Arzneimittelsicherheit als auch Fragen der Umweltsicherheit.

**Herstellung.** Die Eigenschaften biologischer Arzneimittel können durch Unterschiede im biologischen oder genetischen Ausgangsmaterial, in der Masterzellbank oder durch das Expressionssystem beein-

flusst werden. Diese können z. B. zu unterschiedlichen posttranslationalen Modifikationen führen, die ihrerseits die biologische Aktivität beeinflussen und Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit haben können. Das heißt, dass die Qualität biologischer Arzneimittel wesentlich durch den Herstellungsprozess bestimmt wird. Daher sind Auswirkungen von Änderungen im Herstellprozess (zu denen auch räumliche Verlagerungen der Herstellungsstätte zählen) auf ein biologisches Arzneimittel allein mit Laboranalysen häufig nicht ausreichend zu charakterisieren. Entsprechend kann bei Änderungen im Herstellprozess eine Studie mit klinischen Endpunkten notwendig werden, um die Vergleichbarkeit des Arzneimittels vor und nach der Änderung belegen.

**Analytische Charakterisierung.** Ein weiteres Problem biologischer Arzneimittel ist häufig die Schwierigkeit der analytischen Charakterisierung und Stabilitätsbewertung des Wirkstoffes. Biologische Wirkstoffe erfordern über die chemisch-physikalische Testung hinaus zusätzliche spezifische Immuno- oder Bioassays zur Aktivitätsbestimmung. Entsprechende Assays werden zur Erhebung pharmakokinetischer Daten eingesetzt, bei denen sich u. U. weitere Probleme ergeben. So können beispielsweise bei der Substitution körpereigener Blutkomponenten wie Gerinnungsfaktoren oder Inhibitoren der Gerinnung die eingesetzten Tests häufig nicht zwischen körpereigenem Faktor und zugeführtem Wirkstoff unterscheiden. Dies ist bei der Planung von Dosisfindungsstudien oder dem Monitoring von Wirkspiegeln entsprechend zu berücksichtigen.

**Wirkmechanismus.** Eine weitere Besonderheit biologischer Arzneimittel ist deren unterschiedliche Wirkungsweise im Vergleich zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln im entsprechenden Indikationsgebiet. So richten sich beispielsweise monoklonale Antikörper zur Tumorthherapie direkt gegen Epitope der Tumorzellen oder inhibieren die Zellaggregation. Zytokine können indirekt den Zelltod durch Beeinflussung immunologischer Effektorfunktionen vermitteln. Das Design klinischer Prüfungen dieser Arzneimittel als sog. Targetmedikation muss dies beispielsweise bei der Defini-

tion der Patientenpopulation und der Auswahl einer geeigneten Kontrollgruppe entsprechend berücksichtigt.

**Arzneimittelsicherheit/Umweltsicherheit.** Im Rahmen der Arzneimittelsicherheit stellt sich bei biologischen Arzneimitteln die Frage nach übertragbaren infektiösen Erkrankungen in noch stärkerem Maß als bei chemisch-synthetischen Arzneimitteln. Im Gegensatz zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln bestehen diese Probleme nicht nur im Hinblick auf die Hilfsstoffe (z. B. Heparin, Rinderalbumin), sondern auch hinsichtlich der arzneilich wirksamen Bestandteile (z. B. Gewinnung aus Plasma, Zellkulturen) selbst. Sofern Zweifel an der Virus- bzw. Prionensicherheit eines entsprechenden Arzneimittels nicht ausgeräumt werden können, ist eine klinische Studie seitens einer Zulassungsbehörde nicht akzeptabel.

Ein anderer Aspekt der Arzneimittelsicherheit, der in klinischen Studien mit biologischen Arzneimitteln besondere Aufmerksamkeit erfordert, ist die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen bestimmte Epitope des Wirkstoffmoleküls. Sie ist z. B. bei humanen Gerinnungsfaktoren-Konzentraten eine relativ häufige unerwünschte Reaktion, die die Wirksamkeit des entsprechenden Arzneimittels erheblich beeinträchtigt und zu schwersten Komplikationen führen kann. Auch die Anwendung rekombinanter Faktorenkonzentrate schließt die Entwicklung neutralisierender Antikörper nicht aus. Da sich Antikörper vor allem bei wiederholter Exposition zum Arzneimittel (z. B. Hämophilie, von Willebrand-Syndrom) und in einem gewissen Zeitraum entwickeln, muss das Studiendesign, insbesondere im Hinblick auf das Monitoring der Antikörper, entsprechend angelegt und der Einsatz sensitiver Assays vorgesehen werden.

Bei Genterapeutika tritt neben die bereits oben genannten Gesichtspunkte die Vermeidung einer möglichen Kontamination der Umwelt durch das Präparat, z. B. bei Einsatz bestimmter Viren als Vektoren. Sowohl bei der Studienplanung als auch -durchführung kommt diesem Punkt eine erhebliche Bedeutung zu.

Eine gewisse Sonderstellung nehmen klinische Prüfungen bei Impfstoffen ein. Impfstoffe, die zu den klassischen Ver-

tretern biologischer Arzneimittel zählen, stellen bezüglich der Sicherheit sehr hohe Anforderungen. Im Unterschied zu anderen Arzneimitteln werden Impfstoffe in der Regel Gesunden, in vielen Fällen Kindern, zur Prävention verabreicht. Die regulatorischen Anforderungen an Sicherheitsaspekte in entsprechenden klinischen Studien sind deshalb noch höher als sie bei Studien an Patienten üblicherweise schon sind.

### Richtlinien, Abstimmungsmöglichkeiten zwischen Sponsor und Behörde

Eine unterschiedliche Einschätzung klinischer Studien bzw. eines klinischen Entwicklungsprogramms durch den Sponsor einerseits und die Behörde andererseits ist für beide Seiten problematisch. Für den Sponsor geht es in der Regel um nicht unerhebliche Investitionen. Gleichzeitig ergeben sich ethische Probleme, da möglicherweise Patienten in eine klinische Studie oder ein Studienprogramm einbezogen werden, ohne dass die entsprechende Studie bzw. das Studienprogramm aus regulatorischer Sicht letztendlich akzeptiert werden kann. Daher ist es aus Sicht aller Beteiligten (insbesondere auch der an klinischen Studien teilnehmenden Patienten) sinnvoll, dass sich Sponsor und Behörde möglichst frühzeitig über die regulatorischen Anforderungen an eine klinische Studie verständigen.

Mit dem Ziel, Sponsoren bei der Einschätzung regulatorischer Anforderungen zu unterstützen, sind für verschiedene Indikationsgebiete (z. B. multiple Sklerose [13]), für Arzneimittel (z. B. Impfstoffe [14]) oder für allgemeine methodische Probleme (z. B. fehlende Werte [15]) spezifische Richtlinien erstellt worden, die die Behördensicht und -anforderungen darstellen. Die vorhandenen Richtlinien ermöglichen es in vielen Fällen relativ gut, die Akzeptanz einer geplanten Studie durch eine Behörde abzuschätzen. Andererseits können Richtlinien nicht alle möglichen Aspekte einer klinischen Prüfung bzw. eines klinischen Entwicklungsprogramms abdecken. Speziell bei abzusehenden deutlichen Abweichungen von vorhandenen Richtlinien oder in Indikationsgebieten, für die keine entsprechenden Richtlinien existieren, bzw. in komplexen Situationen

(wie bei klinischen Prüfungen seltener Erkrankungen oder neuer Wirkmechanismen) ist der direkte Kontakt zwischen Sponsor und Behörde bzgl. der möglichen Akzeptanz einer klinischen Prüfung bzw. im Hinblick auf spezielle Anforderungen an eine solche Prüfung deshalb bereits in der Planungsphase einer Studie sinnvoll. Gleiches gilt, wenn sich im Verlauf einer Studie wesentliche Modifikationen an der Studiendurchführung als notwendig erweisen. In solchen Situationen ist der Sponsor einer klinischen Prüfung gut beraten, entweder auf nationaler und/oder auf europäischer Ebene den direkten Kontakt mit der zuständigen Behörde zu suchen. Für zentralisierte Verfahren ist das Vorgehen bei der EMEA im Rahmen der Scientific Advice Procedure [16] institutionalisiert.

Idealerweise profitieren beide Seiten, d. h. Sponsor und Behörde, von einem solchen Austausch. Der Sponsor erhält eine Rückmeldung, ob seitens der Behörde bei einer geplanten Prüfung bzw. Änderung im Prüfungsverlauf Akzeptanzprobleme bestehen oder welche Vorstellungen eine Behörde ggf. zu einzelnen Aspekten einer Studie hat. Sofern erforderlich, hat er damit die Möglichkeit, evtl. notwendige Änderungen bei der Planung einer klinischen Prüfung rechtzeitig vorzunehmen. Aber auch für eine Zulassungsbehörde ist der Kontakt mit dem Sponsor hilfreich:

- Zum einen erhält die Behörde auf diese Weise eine Rückmeldung bzgl. der Akzeptanz regulatorischer Maßnahmen, wie z. B. von Richtlinien bzw. Informationen über die Hinweise auf die Notwendigkeit ihrer Überarbeitung.
- Zum anderen ergeben sich aus solchen Beratungen auch Hinweise auf Bereiche, in denen ein allgemeiner Regelungs- bzw. Klärungsbedarf besteht. Das ist z. B. immer dann der Fall, wenn in Beratungen zu einem Sachverhalt wiederholt gleiche oder ähnliche Fragen gestellt werden.

Allerdings ist der direkte Austausch zwischen Sponsor und Behörde nur dann sinnvoll, wenn vom Sponsor möglichst konkrete Fragen und Probleme an die Behörde herangetragen und dort auch die entsprechende Kapazitäten zu ihrer Beantwortung bereitgestellt werden. Dabei

müssen sich beide Seiten immer vor Augen halten, dass ein Gespräch den Sponsor nicht aus dem mit einer klinischen Entwicklung verbundenen Risiko und seiner Verantwortung für eine klinische Prüfung entlässt und es zudem nicht die Aufgabe einer Behörde ist, das Protokoll einer klinischen Prüfung oder einen klinischen Entwicklungsplan zu erstellen.

### Umsetzung der 12. AMG-Novelle am Paul-Ehrlich-Institut

In Folge der am 6.8.2004 in Kraft getretenen 12. AMG-Novelle dürfen klinische Prüfungen am Menschen in Deutschland erst nach Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM bzw. PEI) und die zuständigen Ethikkommissionen begonnen werden. Im Rahmen des Genehmigungsverfahrens sind neben dem Protokoll der klinischen Prüfung weitere Dokumentationen einzureichen. Art und Umfang der einzureichenden Unterlagen werden in einer gemeinsamen Bekanntmachung von BfArM und PEI festgelegt. Das Genehmigungsverfahren, das in der 12. AMG-Novelle als neue Aufgabe für Sponsor und Behörde definiert wird, bedeutet für alle Beteiligten einen erhöhten Aufwand. Die Einführung des Genehmigungsverfahrens wird von Bedenken begleitet, dass die Durchführung klinischer Prüfungen durch den zusätzlichen Aufwand erschwert oder gar verhindert wird. Es sind allerdings auch Vorteile zu benennen: So erfährt ein Sponsor zu einem Zeitpunkt, an dem noch Änderungen an der Konzeption einer klinischen Studie mit vergleichsweise geringem Aufwand möglich sind, ob aus regulatorischer Sicht Bedenken gegen die betreffende Studie bestehen. Er kann noch etwaige Modifikationen in das Konzept einfügen. Gleichzeitig wird durch das Genehmigungsverfahren sicherlich manche Studie frühzeitig hinterfragt werden, deren Konzeption nicht unbedingt valide Schlussfolgerungen erlaubt und die deshalb eine unnötige Belastung der Teilnehmer darstellt. Umgekehrt kann auch der regulatorische Bereich von diesen Regelungen profitieren, wobei 2 Aspekte zu erwähnen sind: Einmal können wiederholt auftretende Probleme bei der Planung klinischer Studien frühzeitig identifiziert und ggf. durch entsprechende Richtlinien frühe Hilfestellungen für Sponsoren gegeben

werden. Zum anderen kann durch eine entsprechende organisatorische Gestaltung des Genehmigungsverfahrens sowie durch die frühzeitige Auseinandersetzung mit neuen Arzneimitteln die entsprechende Erfahrung für ein effizientes und zeitsparendes Zulassungsverfahren genutzt werden. Auf diese Weise ließe sich die Bearbeitungsdauer von späteren Zulassungsanträgen verkürzen.

Am PEI ist für die Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen das Referat S5 „Klinische Prüfungen“ in der Abteilung S „Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten“ etabliert worden. Dieses Referat zeichnet für alle Genehmigungsverfahren verantwortlich. Es dient in diesem Zusammenhang als zentrale Anlaufstelle für Anfragen sowie dem Informationsaustausch mit Sponsoren und anderen europäischen Behörden. Hier wird ebenfalls die in der 12. AMG-Novelle vorgesehene Auskunftsstelle für Teilnehmer an klinischen Studien angesiedelt. Innerhalb des PEI koordiniert das Referat die Arbeit weiterer beteiligter Einheiten (z. B. Virussicherheit, Herstellungsqualität, Biostatistik). Diese mündet in einen internen Bewertungsbericht ein, der nach einem Review-Verfahren als Grundlage für den Entscheid über die Genehmigung einer klinischen Prüfung dient.

Mit diesem Vorgehen soll die am PEI vorhandene Expertise optimal eingesetzt werden. Durch die enge Verzahnung von Forschung und Zulassung bei der wissenschaftlichen Bewertung klinischer Prüfungen wird eine Bündelung des notwendigen Fachwissens gewährleistet. So ist es möglich, seitens der Behörde schnell zu einer wissenschaftlich validen Beurteilung der eingereichten Unterlagen bei gleichzeitiger Wahrung der Konsistenz der Entscheidungen im Gesamtprozess einer klinischen Entwicklung zu kommen. Zusätzlich erfolgt im Rahmen der wissenschaftlichen Bearbeitung des Genehmigungsverfahrens klinischer Prüfungen bereits eine Bewertung der präklinischen Dokumentation (einschließlich Herstellung und Qualität), auf die im Rahmen eines späteren Zulassungsverfahrens zurückgegriffen werden kann. Letztlich werden durch die frühe Einbindung des Institutes bei klinischen Prüfungen bereits Erfahrungen für eine etwaige spätere Zulassung gesammelt, was zu einer Beschleunigung entsprechender Verfahren führen kann.

### Fazit

**Bei der Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung sind in der Regel die Besonderheiten der zu prüfenden Arzneimittel zu beachten. Bei biologischen Arzneimitteln betreffen diese beispielsweise Fragen des Wirkmechanismus oder (bei Gentherapeutika) möglicher Auswirkungen auf die Umwelt. Bei der Bewertung von Studien sind aus regulatorischer Sicht bei allen Schritten einer klinischen Prüfung Qualität und Transparenz von wesentlicher Bedeutung für die Einschätzung eines Studienergebnisses. Ein frühzeitiger Dialog zwischen Sponsor und Behörde kann hier hilfreich sein und gewährleisten, dass eine klinische Prüfung bzw. ein Entwicklungsprogramm regulatorischen Anforderungen genügt. Die GCP-Verordnung führt zu einer frühen Einbindung der Behörde in klinische Prüfungen. Von dieser sollte auch ein späteres Zulassungsverfahren profitieren, da die Konzeption entscheidender Studien bereits einer regulatorischen Bewertung unterzogen wurde.**

### Korrespondierender Autor

**Dr. P. Volkers**

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

### Literatur

1. Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlamentes und Rates vom 4. April 2001. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft, 44, L 121/34–44
2. Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004. Bundesgesetzblatt Teil I, 41:2031–2053
3. World Medical Association (2002) Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
4. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 9. August 2004. Bundesgesetzblatt Teil I, 42:2081–2091
5. <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). <http://www.ich.org>
7. CPMP/ICH/135/95: Note for Guidance on Good Clinical Practice (ICH E6)
8. CPMP/ICH/291/95: Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials (ICH E8)
9. CPMP/ICH/363/96: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9)
10. CPMP/ICH/364/96: Note for Guidance on Choice of Control Group in Clinical Trials (ICH E10)
11. Bauer P, Köhne K (1994) Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. *Biometrics* 50:1029–1041
12. CPMP/ICH/137/95: Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH E3)
13. CPMP/EWP/561/98: Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis
14. CPMP/EWP/463/97: Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines
15. CPMP/EWP/1776/99: Points to Consider on Missing Data
16. EMEA/H/4260/01 Rev 2: EMEA Guidance for Companies Requesting Scientific Advice (SA) and Protocol Assistance (PA)