

# **KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG**

**ATA Conference 2003 - Elke Vogt-Arendt**

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Was ist eine klinische Prüfung?**

Überprüfung von Wirkung, Nebenwirkung, Dosierung usw. eines neuen Arzneimittels vor Markteinführung.

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Ablauf Arzneimittelentwicklung**
- **Identifizierung eines Wirkstoffs**
  - Naturstoff  
(z.B. Salicylsäure = Weidenrindenextrakt)
  - Natürlich vorkommendes Wirkstoffmolekül  
chemisch verändert (z.B. Acetylsalicylsäure:  
Verbesserte Bioverfügbarkeit)
  - Neu synthetisiertes Wirkstoffmolekül  
(10.000 neu synthetisierten Substanzen  
= 10 in präklinischer Studie = 1 zugelassen)

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Pharmakologie**
  - **Pharmakodynamik**

Was macht die Substanz mit dem Organismus?  
Therapeutisch erwünschte/unerwünschte Wirkung  
Wirkungsmechanismus
  - **Pharmakokinetik**

Was macht der Organismus mit der Substanz?  
Freisetzung, Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Präklinische Prüfung –  
Versuchsobjekte
  - ***In-vitro* - Reagenzglas**  
Isolierte Zellen, Zellkulturen  
Bakterien
  - ***In vivo* - Tierversuch**  
Nager (Ratte, Maus, Hamster)  
Nicht-Nager (Kaninchen, Hund)

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Präklinische Studien - Studientypen**
  - **Pharmakokinetik**  
Stoffwechselwege, Basis für die humanpharmakologischen Studien
  - **Toxizität**  
Single-dose Toxizität  
Repeated-dose Toxizität
  - **Mutagenität**  
Veränderung der genetischen Information

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Präklinische Studien - Studientypen
  - **Karzinogenität**  
Häufigkeit und Arten von Tumoren
  - **Reproduktionstoxizität**  
**Fertilität:**  
Auswirkung auf Keimdrüsen, Paarung,  
Empfängnisrate  
**Teratogenität:**  
Auswirkung auf Embryonalentwicklung

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Klinische Prüfung**
  - **Für die Zulassung:**  
Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz in der beabsichtigten Indikation
  - **Nach der Zulassung:**  
Vertiefung der Erfahrungen mit der Substanz unter Praxisbedingungen  
Hinweise zur möglichen Weiterentwicklung in Bezug auf neue Indikationen,  
Patientengruppen, Darreichungsformen

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Klinische Prüfung – Klassifizierung

				Zulassung ↓	
Therapeutische Anwendung				●●●	
Therapeutisch konfirmativ (Statistischer Beweis)		○○	●●●		
Therapeutisch explorativ	○	●●●	○	○	
Humanpharmakologisch (gesunde Probanden)	●●●		○	○	
Klinische Entwicklungsphase	I	II	III	IV	

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Klinische Prüfung – Phase I
  - Ziele:
    - Verträglichkeit
    - Pharmakokinetik
    - Pharmakodynamik
  - Testpersonen:
    - Meist gesunde Freiwillige
  - Behandlungsdauer:
    - Mehrere Stunden bis wenige Tage
  - Studiendesign:
    - Typisch: Cross-over

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Klinische Prüfung – Phase II**
  - **Ziele:**
    - Nachweis der Wirksamkeit
    - Dosisfindung Wirksamkeit / Verträglichkeit
    - Anhaltspunkte für weitere Studien
  - **Testpersonen:**
    - Patienten mit der betreffenden Krankheit
  - **Behandlungsdauer:**
    - Begrenzt, höchstens 4-12 Wochen
  - **Studiendesign:**
    - Evtl. zunächst nicht kontrolliert

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Klinische Prüfung – Phase III**
  - **Ziele: Grundlagen für die Zulassung**
    - Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit
    - Annäherung an Praxisbedingungen
    - Abwägungen: Nutzen-Risiko, Kosten-Nutzen
  - **Testpersonen:**
    - Für die Bedingungen repräsentative Patienten
  - **Behandlungsdauer:**
    - Wenige Monate bis mehrere Jahre
  - **Studiendesign:**
    - Vorzugsweise randomisiert, doppelblind

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Klinische Prüfung – Phase IV
  - Ziele:
    - Optimierung der Anwendung
    - Spezielle Fragestellungen
  - Testpersonen:
    - Patienten mit der betreffenden Indikation
  - Findet nach der Zulassung statt, aber:
    - Ethische und gesetzliche Bestimmungen wie I-III
    - Handelsname wird nicht verwendet
    - **Neue** Indikationen, Formulierungen, Dosisvorschriften, Patientengruppen

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Grundbegriffe Studiendesign
  - Prospektiv:  
Kollektiv beobachtet während eines vorgegebenen Zeitraums (Verlaufsdokumentation)
  - Retrospektiv:  
Kollektiv rückwirkend auf bestimmte Faktoren hin untersucht (Krankenakten, Interviews)

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Grundbegriffe Studiendesign
  - Kontrolliert:  
Mit Vergleichsgruppe
  - Nicht kontrolliert:  
Ohne Vergleichsgruppe
  - Zwei-/Mehrarmige Studien:  
Studienbeginn mit einer gemeinsamen Wash-Out Phase mit anschließender Randomisierung in zwei oder mehrere Gruppen.

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Grundbegriffe Studiendesign**
  - **Parallel:**  
Eigene Gruppe pro Studientherapie, alle Gruppen zeitgleich beobachtet
  - **Cross-Over:**  
Jeder Patient erhält alle Studientherapien zeitlich hintereinander; jeder Patient ist seine eigene Kontrolle
  - **Sequenziell:**  
Auswertung nach je n Patienten, sofortiger Abbruch nach Erhalt des erwarteten Ergebnisses

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- Grundbegriffe Studiendesign
  - Verbindet:
    - **Doppelblind:** Weder Arzt noch Patient kennt die Identität der Studienbehandlung
    - **Einfach blind:** Entweder Arzt oder Patient kennt die Identität der Studienbehandlung
    - **Offen:** Arzt und Patient kennt die Identität der Studienbehandlung
    - **Methoden:**
      - Placebo mit dem Prüfpräparat identisch
      - Double-dummy-Methode

# KLINISCHE PRÜFUNG — EINE EINFÜHRUNG

- **Grundbegriffe Studiendesign**
  - **Randomisiert:**  
Patienten/Probanden werden nach dem Zufallsprinzip den Behandlungsgruppen zugeteilt
  - **Stratifiziert:**  
Gleichmäßige Verteilung bereits bekannter Einflussfaktoren auf die Behandlungsgruppen.  
Eigene Randomliste pro Ausprägung der Einflussgröße