

## Die Entwicklung eines Arzneimittels

Dr. Rainer de la Haye  
Dr. Alexander Gebauer

### Präklinische Entwicklung

Die Entwicklung eines Arzneimittels gliedert sich in zwei Hauptabschnitte: die präklinische und die klinische Entwicklung. Während letztere im Allgemeinen die Erprobung am Menschen umfasst, beinhaltet die präklinische Entwicklung sämtliche zuvor im Labor- und im Tierversuch durchgeführten grundlegenden Studien.

Beide Abschnitte der Arzneimittelentwicklung erfordern große Professionalität, bedingt zum einen durch höchste Qualitätsanforderungen aufgrund der Vorgaben des Gesetzgebers und der Zulassungsbehörden, zum anderen aufgrund der hohen Entwicklungskosten, welche zeitliche Verzögerungen oder Fehlplanungen schnell zum finanziellen Desaster für das jeweilige Unternehmen werden lassen.

Ganz am Anfang der Entwicklung eines neuen Arzneimittels, die im Schnitt acht bis zehn Jahre dauert und bis zu 500 Mio. Euro kostet, steht die Suche nach vielversprechenden Substanzen, vornehmlich für solche Erkrankungen, bei denen der Therapiestandard noch nicht ausreichend ist, also ein so genannter „unmet medical need“ besteht. Diese Suche geschieht heute nicht mehr nach dem Zufallsprinzip bzw. „Trial and Error“, sondern man versucht, zunächst möglichst exakt zu definieren, an welchem biologischen Prozess man mit der neuen Therapie ansetzen möchte. So liefert beispielsweise die Rezeptorforschung Vorstellungen von den molekularen Strukturen bestimmter Bindungsstellen im Organismus, die durch eine Substanz entweder stimuliert oder gehemmt werden sollen, um eine entsprechende Reaktion (Wirkung) auszulösen, wie beispielsweise die Senkung des Blutdrucks.

Moleküldesigner konstruieren nun am Computer erfolversprechende chemische Verbindungen (computer aided drug design). Mit Hilfe von standardisierten Testsystemen wird eine große Zahl vielversprechender Molekülstrukturen auf ihre potenzielle Eignung getestet (Screening), wobei häufig Laborroboter diese Arbeit in früher nicht vorstellbarer Weise beschleunigen. Aussichtsreiche Kandidaten werden auf diese Weise definiert und zu so genannten „Leitsubstanzen“ erklärt. Diese werden anschließend in vielerlei Hinsicht variiert und weiteren Tests unterzogen. Verlaufen diese Erfolg versprechend, werden die Leitsubstanzen nun an lebenden Zellen geprüft, um herauszufinden, ob die vermuteten Wirkungen auch im Organismus nachzuvollziehen sind. Zum Einsatz kommt jetzt der Tierversuch oder das Tiermodell, in den letzten Jahren vermehrt auch die Testung an Zellkulturen. Man muss wissen, dass zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung von initial 5.000 bis 10.000 geprüften Substanzen noch rund 100 weiterentwickelt werden, wohingegen die große Mehrzahl „durch den Rost“ gefallen ist und ausgesondert wurde.

Auf der Zeitachse sind inzwischen viele Monate, vielleicht sogar Jahre vergangen. Im letzten Abschnitt der präklinischen Entwicklung werden vielversprechende Kandidaten an verschiedenen Tierarten untersucht, um erste pharmakologische Erkenntnisse über Resorption (Aufnahme), Metabolisierung (Verstoffwechslung) und Elimination (Ausscheidung) der Substanz und deren Abbauprodukte sowie weitere Hinweise zur Wirkung und späteren Dosierung zu gewinnen. Darüber hinaus werden jetzt die für den folgenden Einsatz am Menschen sehr wichtigen so genannten „toxikologischen Untersuchungen“ durchgeführt. Diese liefern Erkenntnisse über die „Giftigkeit“ des künftigen Arzneimittels. Man versucht herauszufinden, welche negativen Effekte sich bei sehr hoher Dosis sofort einstellen (akute Toxizität), wie beispielsweise Leberkoma oder Herzrhythmusstörungen, und welche Folgen sich im Organismus bei längerem Gebrauch zeigen können (Langzeittoxikologie). Ziel ist, einen Dosisbereich zu definieren, in welchem keine oder zumindest keine gravierenden toxikologischen Effekte nachweisbar sind.

Außerdem ist es wichtig, im Rahmen der reproduktionstoxikologischen Tierversuche bereits zu erkennen, ob das künftige Arzneimittel bei Verabreichung in der Schwangerschaft Missbildungen (Teratogenität) oder Schäden am Embryo hervorruft (Embryotoxizität) sowie herauszufinden, ob die Möglichkeit bestehen könnte, dass die Substanz Krebs verursacht (Cancerogenität) oder das Erbgut der menschlichen Zellen verändert bzw. schädigt (Mutagenität).

Es liegt auf der Hand, dass die Studien zur Toxizität eine der wichtigsten Voraussetzungen für die weitere Entwicklung beim Menschen darstellen. Von deren Ausgang hängt letztlich ab, ob es zu verantworten ist, die Substanz einem Menschen zu verabreichen.

Um die Qualität dieser Untersuchungen zu gewährleisten, fordern die Zulassungsbehörden die Einhaltung international gültiger Regeln (Good Laboratory Practice – GLP) und festgelegter Richtlinien über die Tierarten, die Anzahl der Tiere und die Dauer solcher Versuche.<sup>6</sup> Die Ergebnisse der präklinischen Studien zur Pharmakologie und Toxikologie sind entscheidend für die weitere Zukunft einer Substanz. Sie bestimmen, ob die Entwicklung fortgeführt oder abgebrochen wird, welcher Forschungsweg eingeschlagen und welche Sicherheitsvorkehrungen bei der weiteren Prüfung berücksichtigt werden müssen. Sie sind entscheidende Grundlage bei der Nutzen-Risiko-Evaluierung im Rahmen der Genehmigung einer klinischen Studie, d. h. Studie mit menschlichen Versuchspersonen, durch die zuständigen Ethikkommissionen und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

## **Klinische Entwicklung**

### **Voraussetzungen und Regelwerke**

Nach dieser ersten Phase der „Geburt“ eines neuen Arzneimittels, welche wir als präklinische Entwicklung bezeichnet hatten, die im Durchschnitt drei bis fünf Jahre dauert und rund 100 Mio. Euro kostet, werden die nun vorliegenden Daten einer gewissenhaften Überprüfung (Nutzen-Risiko-Bewertung) durch ein interdisziplinäres Forscherteam unterzogen. Hierzu zählen unter anderem Pharmakologen, Toxikologen, Fachärzte für das jeweilige Indikationsgebiet, z. B. Internisten, klinische Pharmakologen und Spezialisten für Arzneimittelsicherheit sowie Arzneimittelzulassung. Wenn die neue Substanz nun hinreichend qualifiziert zu sein scheint, um in die klinische Entwicklung, d. h. die Erprobung am Menschen, einzutreten, ist der nächste wichtige Abschnitt im Werdegang eines Arzneimittels erreicht. Es wird nun ein kompliziertes Regelwerk aus gesetzlichen Vorschriften sowie internationalen und nationalen Richtlinien wirksam.

Der Grund hierfür ist augenfällig, gelangt die Substanz nun ja in den menschlichen Organismus mit allen sich hieraus ergebenden Konsequenzen. Daher sind entsprechende Bestimmungen, welche bei allem Enthusiasmus der Forscher vor allem den Schutz der teilnehmenden Probanden (Patienten) in den Mittelpunkt stellen und die Qualitätsstandards festlegen, schon aus ethischen Gründen unverzichtbar.

Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) regelt den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005) und bestimmt dabei auch, unter welchen Umständen und Voraussetzungen klinische Prüfungen in Deutschland durchgeführt werden müssen.

Die internationalen Richtlinien zur so genannten „Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice – GCP)“ stellen ein umfangreiches Vorschriftenwerk dar und beschreiben bis ins kleinste Detail, wie nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft klinische Prüfungen durchzuführen sind.<sup>7</sup> Sie beschränken sich hierbei schwerpunktmäßig auf formale, grundsätzliche und allgemeingültige Aspekte, wie beispielsweise Definition von Verantwortlichkeiten, Aufklärungs- und Fürsorgepflichten gegenüber Probanden und Patienten, Anweisungen zur Dokumentation und zum weiteren Umgang mit den erhobenen Daten sowie Maßnahmen zur Qualitätssicherung.

---

<sup>6</sup> Vgl. Environment Directorate OECD (1998). <sup>7</sup> Vgl. GCP-Verordnung (2004) sowie ICH (1997).

Etwas pointiert ausgedrückt kann man die internationalen Richtlinien zur Good Clinical Practice als die „Bibel“ des klinischen Forschers bezeichnen, die im Arzneimittelgesetz niedergelegten nationalen Bestimmungen als die „Zehn Gebote“.

Darüber hinaus liegen für nahezu alle wichtigen Indikationen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, Infektionen und Schmerztherapie, ausführliche internationale und nationale Leitlinien (Guidelines) vor, die von unterschiedlichen Institutionen (Food and Drug Administration – FDA, European Union – EU, International Conference on Harmonization – ICH, Committee for Proprietary Medicinal Products – CPMP, World Health Organization – WHO) bzw. medizinischen Fachgesellschaften verfasst wurden und bei der Entwicklung eines Arzneimittels beachtet werden müssen, um ein erfolgreiches späteres Zulassungsverfahren zu gewährleisten.

Die geschilderten Regularien finden Berücksichtigung bei der Erstellung des Entwicklungsplans, in welchem sämtliche geplante klinische Studien, deren Inhalte und zeitliche Abfolge sowie wichtige Entscheidungskriterien präzise niedergelegt sind. Der Entwicklungsplan ist später Teil des Zulassungsantrages und wird in der Regel im Vorfeld mit den wichtigsten Zulassungsbehörden (FDA, European Medicines Evaluation Agency – EMEA) abgestimmt.

Unter einer klinischen Studie versteht man die Anwendung eines Arzneimittels am Menschen zu dem Zweck, über den einzelnen Anwendungsfall hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen oder diagnostischen Wert eines Arzneimittels, insbesondere über seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, zu gewinnen; dies gilt unabhängig davon, ob die Prüfung in einer Klinik oder in der Praxis eines niedergelassenen Arztes durchgeführt wird.

Vor jeder einzelnen klinischen Studie im Rahmen eines Entwicklungsprojektes muss das verantwortliche pharmazeutische Unternehmen (der so genannte „Sponsor“) eine detaillierte Dokumentation erstellen. Hierzu zählen unter anderem:

- sämtliche Erfahrungen aus vorangegangenen Studien, also das gesamte Wissen zum Produkt
- eine ausführliche Nutzen-Risiko-Bewertung
- ein detaillierter Prüfplan, der das geplante Projekt in allen Einzelheiten beschreibt
- die so genannte Investigator's Brochure, die eine Zusammenstellung der klinischen und präklinischen Daten zum Prüfpräparat / zu den Prüfpräparaten, die für eine klinische Prüfung des / der Prüfpräparate(s) am Menschen relevant sind, darstellt
- die Dokumentation zur Art und Weise der Aufklärung und Einholung der Einverständniserklärung der Probanden bzw. Patienten,
- Bescheinigung über die ausreichende (gesetzlich vorgeschriebene) Versicherung der Teilnehmer
- Benennung eines für die jeweilige Studie verantwortlichen, hierfür qualifizierten ärztlichen Leiters

Der pharmazeutische Unternehmer muss ferner sicherstellen, dass sein Prüfpräparat nach dem derzeit gültigen Standard, der so genannten „Guten Herstellungspraxis“ (Good Manufacturing Practice – GMP), hergestellt wurde.<sup>8</sup> Die Richtlinien zur GMP, in Deutschland u. a. umgesetzt in der Arzneimittel und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), stellen hohe Anforderungen an die Herstellung und Qualität der Prüfpräparate.<sup>9</sup>

Sind die geschilderten Voraussetzungen sämtlich erfüllt, muss jede einzelne Studie einer unabhängigen Ethikkommission vorgelegt werden, wie es das Arzneimittelgesetz in Deutschland vorschreibt. Die vordringlichste Aufgabe der Ethikkommission besteht im Schutz der teilnehmenden Probanden bzw. Patienten vor möglichen Gefahren der Studie. Die Ethikkommission überprüft gewissermaßen die bereits vom Pharmaunternehmen vorgenommene Bewertung von Nutzen und Risiko der klinischen Prüfung für die Teilnehmer. Sie richtet darüber hinaus meist ein besonderes Augenmerk auf Form und Inhalt der Patientenaufklärung und den adäquaten Versicherungsschutz.

---

<sup>8</sup> Vgl. GMP (2008). <sup>9</sup> Vgl. AMWHV (2006).

Ethikkommissionen sind in Deutschland öffentlich-rechtlich organisiert und dem Landesrecht des jeweiligen Bundeslandes unterstellt. In der Regel sind sie bei den Landesärztekammern oder den medizinischen Fakultäten der Hochschulen angesiedelt. Ihre Zusammensetzung variiert, jedoch gibt es international gültige Mindeststandards: mindestens fünf Mitglieder, hiervon mindestens ein Mitglied, dessen Interessenschwerpunkt außerhalb der Wissenschaft liegt und mindestens ein Mitglied, das von der Institution / vom Prüfzentrum unabhängig ist.<sup>10</sup>

Neben Prüfung sämtlicher relevanter Unterlagen vor Beginn der klinischen Prüfung begleiten die Ethikkommissionen den gesamten Verlauf der Studien, indem sie kontinuierlich über eventuelle Änderungen der Methodik, neue Erkenntnisse oder auftretende Risiken informiert werden müssen, um zu überprüfen, ob gegebenenfalls Maßnahmen bis hin zum Abbruch des Projektes erforderlich sind.

Erst nach Vorlage eines positiven Votums der zuständigen Ethikkommission und der Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder, sofern Impfstoffe, Sera oder Blutprodukte Gegenstand der Forschung sind, durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) darf mit der klinischen Studie im engeren Sinne, d. h. mit der Aufnahme von Patienten oder Probanden, begonnen werden.

Klinische Prüfungen werden international in Studien der Phasen I–IV unterteilt. Eine Übersicht hierzu liefert die Abbildung. In den folgenden Abschnitten wird auf die einzelnen Phasen näher eingegangen.

---

<sup>10</sup> Vgl. ICH (1997).



Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
---------	----------	-----------	----------

Erste Anwendung am Menschen; ausnahmsweise auch bei ausgewählten Patienten; n=60 bis 80	Erste Anwendung bei Patienten mit der entsprechenden Indikation; Pilotstudien und/oder kontrollierte Studien (randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind); N=100 bis 500	Anwendung bei Patienten unter den Bedingungen in Praxis und Klinik; kontrollierte multizentrische Studien; n=1.000 bis 5.000  Phase III stellt die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Substanz unter Beweis.	Anwendung bei sehr vielen Patienten nach der Zulassung; unkontrollierte und kontrollierte Studien; n=5.000 bis mehr als 10.000	C H A R A K T E R I S T I K A
<ol style="list-style-type: none"> <li>Ist die Substanz verträglich?</li> <li>Wie wird die Substanz verstoffwechselt?</li> <li>Wie sollte die Substanz dosiert werden?</li> <li>Lohnt es sich, die Substanz weiter zu untersuchen?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>In welchen Dosisbereichen ist die Substanz wirksam?</li> <li>Wie wird sie bei Patienten verstoffwechselt?</li> <li>Können die vermuteten Wirkungen bei Patienten erzielt werden?</li> <li>Ist die Substanz bei Patienten verträglich?</li> <li>Lohnt es sich, die Substanz weiter zu untersuchen?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ist die Substanz in der angestrebten Indikation wirksam?</li> <li>Ist die Substanz bei praktischer Anwendung sicher?</li> <li>Nebenwirkungen? Welche? Wie häufig?</li> <li>Ist die Substanz im Vergleich zu anderen besser oder gleichwertig?</li> <li>Kann die Substanz zur Zulassung eingereicht werden?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wie sieht das Sicherheitsprofil nach Langzeitanwendung aus?</li> <li>Verändert die Anwendung der Substanz den Gesundheitsstatus der Bevölkerung?</li> <li>Ergeben sich bisher unbekannte zusätzliche Wirkungen?</li> </ol>	A N G E S S E R E R I S T I S T I S T I S T E

Charakteristika, Ziele und Ergebnisse der klinischen Prüfung in den Phasen I-IV<sup>11</sup>

<sup>11</sup> Quelle: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) (1997), S. 10-11.

## **Phase I der klinischen Prüfung**

In dieser Phase kommt das Arzneimittel zum ersten Mal am Menschen, meist gesunden, freiwilligen Versuchspersonen (Probanden), zur Anwendung. Ziel dieser humanpharmakologischen Untersuchungen ist es, Erkenntnisse über Sicherheit und Verträglichkeit bei ein- und mehrmaliger Verabreichung einerseits sowie dem Verhalten der Substanz im menschlichen Körper (Pharmakokinetik) andererseits zu gewinnen, d. h. festzustellen, wie die Substanz aufgenommen, verteilt, verstoffwechselt und ausgeschieden wird. Soweit möglich werden in der Phase I bereits erste Informationen zur therapeutischen Wirkung, z. B. Blutdrucksenkung, gewonnen.

Die Anwendung beginnt mit einer sehr geringen Dosis des Präparates, d. h. einer Dosis, bei der man davon ausgehen muss, dass sie noch keinerlei Wirkung im menschlichen Organismus zeigen wird. Im Laufe des Experiments wird die Dosis gesteigert und beobachtet, inwieweit sich die Sicherheitsparameter verändern. Sicherheitsparameter sind beispielsweise die so genannten „Vitalparameter“, wie Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz sowie Körpertemperatur, aber auch andere Parameter, die substanzspezifisch sein können, wie EKG- oder Laborbefunde.

Weiterhin werden die bei den Probanden auftretenden eventuellen Nebenwirkungen des Präparates sorgfältig dokumentiert und bewertet. Die Steigerung der Dosis endet dort, wo die höchste, noch vom Menschen gut tolerierte Dosis erreicht ist.

Neben den Studien zur Toleranzgrenze, Dosis-Wirkungs-Beziehung und Pharmakokinetik bei Gesunden zählen auch Untersuchungen zu Wechselwirkungen (Interaktionen) mit den wichtigsten im jeweiligen Indikationsgebiet oder bei der künftigen Patientenkielentel verabreichten weiteren Medikamenten sowie Bioverfügbarkeitsstudien und pharmakokinetische Untersuchungen bei bestimmten Bevölkerungsgruppen oder bei Leber- und Nierenstörungen mit zum Programm der Phase I.

Phase-I-Studien sind gekennzeichnet durch eine große Anzahl von Einzelmessungen (z. B. von Blut- und Urinwerten) in einem genau definierten Zeitrahmen. Sie werden üblicherweise an gesunden Probanden – pro Studie ca. 10 bis 30 – durchgeführt. Sofern Informationen über das Medikament erforderlich sind, die an Gesunden nicht zu erlangen sind, z. B. Verhalten des Medikaments im Organismus bei Leber- oder Nierenstörungen, werden diese Studien an entsprechenden Kranken durchgeführt. Darüber hinaus können Studien mit toxischen Substanzen, beispielsweise Medikamenten gegen Krebserkrankungen (Zytostatika), auch in der Phase I aus begrifflichen Gründen nur am erkrankten Patienten durchgeführt werden.

Probanden, die an einer Phase-I-Studie teilnehmen, helfen ganz maßgeblich mit, medizinischen Fortschritt zu erzielen, haben aber selbst von der Teilnahme keinerlei therapeutischen Nutzen, sie sind ja gesund. Daher erhalten Probanden eine Vergütung des pharmazeutischen Unternehmens. Nach GCP ist das Honorar des Probanden eine Aufwandsentschädigung, die nicht so hoch sein darf, dass der Proband aus rein finanziellen Gründen an der Studie teilnehmen oder darin verbleiben möchte. Die geplanten Honorare für die Probanden müssen der zuständigen Ethikkommission zur Bewertung vorgelegt werden.

An die Aufklärung der Probanden über Art und Risiken der durchzuführenden Untersuchungen werden hohe Anforderungen gestellt. Die Einverständniserklärung bedarf der Schriftform.

## **Phase II der klinischen Prüfung**

Zielsetzung der Studien in der Phase II der klinischen Arzneimittelentwicklung ist es herauszufinden, ob das potenzielle Medikament tatsächlich bei Kranken wirksam ist, welche eventuellen Nebenwirkungen auftreten und wie die Substanz optimal zu dosieren ist. Daher wird in dieser Phase die Prüfsubstanz in so genannten „Pilotstudien“ Patienten mit Symptomen oder Erkrankungen verabreicht, für deren Behandlung die Prüfsubstanz vorgesehen ist. Dem explorativen Charakter dieser Studien folgend werden diese Untersuchungen an ca. 100 bis 150 Patienten durchgeführt (Phase IIa). Phase-II-Studien untersuchen also

---

erstmalig die Parameter systematisch, die die Wirksamkeit der Substanz belegen sollen. Die noch relativ kleine Fallzahl ist damit begründet, dass die Verträglichkeit der Medikation beim kranken Patienten gegenüber den gesunden Probanden der Phase I unterschiedlich ausfallen kann und man das entsprechende Risiko so gering wie möglich halten möchte. Auf der anderen Seite muss die Prüfsubstanz auch erst unter Beweis stellen, dass sie bei dem untersuchten Krankheitsbild überhaupt wirksam ist.

Sofern die soeben geschilderten Studien der Phase IIa positive Resultate zeigen, kann mit der Phase IIb begonnen werden. Diese Phase umfasst vergleichende Prüfungen zur Dosisfindung und zur Erfassung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen sowie zur Verträglichkeit an zum Teil mehreren hundert Patienten. In diesen Studien wird versucht, aufgrund der bereits vorliegenden Ergebnisse einerseits die minimal effektive Dosis zu finden und andererseits die maximale Dosis festzulegen, über welche hinaus nicht mehr mit einem günstigeren Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkung zu rechnen ist (therapeutischer Bereich).

Charakteristischerweise wird in der Phase II der Arzneimittelentwicklung angestrebt, möglichst klare und von Begleiterkrankungen oder individuellen Besonderheiten des Patienten unbeeinflusste Daten zu erhalten. Die Anforderungen an die jeweiligen Versuchspersonen werden in den so genannten „Ein- und Ausschlusskriterien“ des Prüfplans entsprechend definiert. Die Schwierigkeit besteht vielfach darin, die Balance zwischen wissenschaftlich eindeutigen Aussagen einerseits und „artificialen Idealpatienten“ andererseits zu finden, d. h. die Anforderungen an die Versuchspersonen nicht so hoch zu definieren, dass sie anschließend mit der Realität nichts mehr gemein haben und nicht verallgemeinert werden können. Dies kann unter Umständen die spätere Zulassung einschränken, darüber hinaus den in der Phase III erfolgenden statistischen Wirksamkeitsbeweis bei der Planung erschweren.

### **Phase III der klinischen Prüfung**

Sofern die erneute Nutzen-Risiko-Beurteilung am Ende der Phase II positiv verlaufen ist, d. h. das zu prüfende Medikament die gewünschte Wirkung, eine vertretbare Sicherheit und einen für die spätere Anwendung günstigen Dosisbereich nachgewiesen hat, kann das Arzneimittel in der Phase III an größeren Patientenkollektiven getestet werden. Hierbei kommt es darauf an, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Prüfsubstanz nach bestimmten, festgelegten Regeln statistisch abzusichern.

Hierzu ist bereits im Vorfeld, d. h. bei der Festlegung des schon erwähnten Prüfplans, eine enge Zusammenarbeit zwischen Medizinern und Biometrikern, welche für die statistische Planung verantwortlich zeichnen, erforderlich.

Die Versuche müssen so angelegt werden, dass die gezeigten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit, d. h. über 95 %, in manchen Fällen auch über 99 %, auf die Wirkungen des Medikaments und nicht auf den Zufall zurückzuführen sind. Je nach den zu bestimmenden Parametern kommen hierbei unterschiedliche statistische Testverfahren zum Einsatz.

Um objektive und von jeglicher Beeinflussung freie Ergebnisse zu erhalten, werden diese Studien in der Regel nach einer bestimmten Methodik, dem so genannten „Doppelblind-Verfahren“ durchgeführt. Basis dieser Technik ist, dass sowohl das zu testende Medikament als auch das Vergleichsmedikament vollkommen identisch aufgemacht sind, sodass sowohl der untersuchende Arzt als auch der Patient nicht wissen können, welche der Substanzen eingesetzt wird. Die Entschlüsselung wird erst dann vorgenommen, wenn sämtliche Daten unveränderbar in die zur Auswertung erstellte Datenbank eingegeben worden sind. In Fällen, bei denen bislang noch keine Medikamente existieren, die als Vergleichspräparate herangezogen werden könnten, erhält ein Teil der Versuchspersonen ein so genanntes „Scheinmedikament“ (Placebo).

In der Phase III müssen auch positive Erkenntnisse bei den Patienten gefunden werden, die die für die jeweilige Erkrankung typischen Begleiterkrankungen aufweisen bzw. bestimmten Patientengruppen (Kinder, ältere Menschen, bestimmte ethnische Zugehörigkeit) zugehörig sind. Darüber hinaus werden jetzt auch Langzeituntersuchungen erforderlich, sofern die Substanz zur Dauertherapie eingesetzt werden soll, wie dies beispielsweise bei chronischen Erkrankungen der Fall ist.



In die Phase III der klinischen Entwicklung werden daher je nach Indikationsgebiet ca. 2.000 bis über 5.000 Patienten eingeschlossen. Auf diese Weise können auch seltenere Nebenwirkungen oder Risiken festgestellt werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der Phase III die klinischen Forscher die Prüfsubstanz unter den Bedingungen testen, die den späteren Anwendungen in der Praxis möglichst weitgehend entsprechen.

Der Bereich der Phase III der klinischen Arzneimittelentwicklung ist durch nationale und internationale Richtlinien, die einerseits von der Europäischen Union bzw. von der amerikanischen FDA und andererseits von den medizinischen Fachgesellschaften vorgelegt werden, stark reguliert. Die Phase III wird mit der Erstellung des Zulassungsdossiers beendet. Das Zulassungsdossier soll eine umfassende Beurteilung ermöglichen über

- den Wirkmechanismus
- die pharmakologischen Daten
- die Wirksamkeit
- die Dosierung
- den Vergleich zur bisherigen Standardtherapie und, last but not least,
- über die Verträglichkeit und die zu erwartenden Nebenwirkungen.

Das Zulassungsdossier fasst alle Erkenntnisse, die man im Verlauf der Entwicklung eines Medikaments (präklinisch und klinisch) gewonnen hat, zusammen und dient der Zulassungsbehörde als Basis zur Entscheidungsfindung. Sämtliche Phase-III-Studien, die im Zulassungsdossier enthalten sind, werden als so genannte „Phase-IIIa-Studien“ bezeichnet. Studien, die nach Stellung des Zulassungsantrags, aber noch vor Erhalt der Zulassung beginnen, werden definitionsgemäß als „Phase-IIIb-Studien“ benannt.

#### **Phase IV der klinischen Prüfung**

Klinische Prüfung der Phase IV heißt klinische Forschung nach erteilter Zulassung. Die Fragestellungen dieser Studien sind unterschiedlich. Zum einen werden Vergleichsstudien zur Wirksamkeit durchgeführt, d. h. man vergleicht die Wirksamkeit zwischen verschiedenen Substanzen. Diese Studien sind natürlich auch Instrumente des wissenschaftlichen Marketings, mit denen man sich mit der Konkurrenz misst. Zum anderen werden immer mehr so genannte „Outcome Studies“ zur Mortalität und Morbidität durchgeführt sowie gesundheitsökonomische Studien.

Forschungsgegenstand können ferner die Überprüfung der Dosierungsempfehlung aus der erteilten Zulassung sowie die Identifikation seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen sein. Ein weiterer Forschungsgegenstand kann die Prüfung von Wirksamkeit und Verträglichkeit an Patientenpopulationen sein, die bislang aufgrund von Ein- und Ausschlusskriterien in den vorangegangenen klinischen Prüfungen nur eingeschränkt untersucht werden konnten: ältere Patienten, multimorbide Patienten, Schwangere und Kinder.

In der Zulassung kann die Behörde Bedingungen festlegen, die in klinischen Prüfungen der Phase IV umgesetzt werden können, wie Langzeitbewertung des Arzneimittels, Erfassung der Inzidenz (Aufretenshäufigkeit) von bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Zusätzlich gehören zu den Phase-IV-Studien die so genannten „Therapieoptimierungsstudien“, die vielfach in der Onkologie (Krebsheilkunde) mit zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt werden. Mit diesen klinischen Prüfungen sollen bisherige Therapieschemata optimiert werden.

Ein weiteres Instrument der Arzneimittelforschung nach der Zulassung ist die so genannte Anwendungsbeobachtung, die eine kontinuierliche Überprüfung der im Markt befindlichen Produkte gewährleistet und eine wichtige Schnittstelle zwischen Forschung und täglicher Anwendung im Routinebetrieb darstellt. Die vom BfArM und vom Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam herausgegebenen Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) definieren die AWB wie folgt:



„AWB sind nichtinterventionelle Prüfungen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG, d. h. Untersuchungen, in deren Rahmen „Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“

Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt. Eine AWB ist keine klinische Prüfung gemäß § 4 Ziffer 23 Satz 1 AMG und ist daher auch nicht genehmigungspflichtig. Sie ist aber gemäß § 67 Abs. 6 AMG den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel der Anwendungsbeobachtung und beteiligte Ärzte namentlich anzugeben.“<sup>12</sup>

Anwendungsbeobachtungen sind also keine klinischen Prüfungen und unterliegen somit nicht dem hochkomplexen System der Regelung und Überwachung nach den GCP-Richtlinien und dem Arzneimittelgesetz. Eine Versicherung des Patienten ist nicht notwendig. Darüber hinaus wird ausschließlich Handelsware, d. h. Arzneimittel zu Lasten der Krankenversicherer, eingesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer schaut sozusagen dem Arzt über die Schulter, d. h. der Arzt dokumentiert im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmens Diagnose, Therapie und Therapieergebnis nach einem standardisierten Schema. Diese Daten werden in ausschließlich anonymisierter Form dem Pharmaunternehmen zwecks Auswertung zur Verfügung gestellt.

Eine Anwendungsbeobachtung ist immer prospektiv, also eine systematische Beobachtung einer aktuellen Therapie durch den behandelnden Arzt. Die Anwendungsbeobachtung ist nicht – wie die klinische Prüfung – intervenierend und der so genannte Beobachtungsplan, der ihr zugrunde liegt, darf dem Arzt keine Untersuchung oder Untersuchungszeitpunkte vorschreiben, die er im Rahmen seiner ärztlichen Routine nicht ohnehin erbracht hätte. Vorgesehen werden kann lediglich ein Zeitfenster, in dem der Arzt die Anwendung des Arzneimittels beobachtet.

Entscheidend wichtig ist, dass die beobachtete Indikation sich immer im Rahmen der erteilten Zulassung bewegt. Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters der Anwendungsbeobachtung wird aktuell vielfach der Begriff Non-interventional Study (NIS) synonym gebraucht.

Hier ist zu beachten, dass methodisch betrachtet jede AWB eine Noninterventional Study ist, es gibt aber noch eine Reihe anderer Formen der Noninterventional Study, wie Registerstudien etc. NIS ist im strengen Sinne also ein methodischer Oberbegriff, der nicht synonym gebraucht werden sollte.

Die Anwendungsbeobachtung ist in der Lage, Hypothesen zu generieren, aber aufgrund ihres methodischen Charakters nicht in der Lage, Hypothesen zu prüfen.

Ein Wirksamkeitsbeweis wie bei den konfirmatorischen klinischen Prüfungen ist im eigentlichen Sinne durch sie nicht zu erbringen.<sup>13</sup> Im Vordergrund der Anwendungsbeobachtung stehen Fragen zur Arzneimittelsicherheit:

- Charakterisierung von Einflussgrößen und Risikofaktoren auf die Arzneimittelsicherheit
- Identifikation von möglichen Wechselwirkungen unter Risikoevaluation bei Subpopulationen, wie Schwangere, Kinder, multimorbide Patienten, die in den klinischen Prüfungen nicht eingeschlossen werden konnten. So kann es durch den Einsatz von Anwendungsbeobachtungen gelingen, sehr seltene Nebenwirkungen eines Arzneimittels festzustellen, die beispielsweise mit einer Häufigkeit von 1:10.000 auftreten, jedoch in den vorangegangenen klinischen Prüfungen nicht identifiziert werden konnten, weil die Fallzahlen erheblich kleiner waren.

---

<sup>12</sup> Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2007). <sup>13</sup> Vgl. de la Haye, R., Herbold, M. (2006), S. 30.

Darüber hinaus werden Fragestellungen zur Arzneimittelutilisation, d. h. zum tatsächlichen Einsatz des Arzneimittels im medizinischen Alltag, untersucht. Oftmals zeigt sich, dass der Arzt anders verordnet als es in den Dosierungsempfehlungen vorgegeben ist bzw. der Patient selbst das Medikament anders nutzt. Auch finden immer mehr Fragestellungen aus dem Bereich der Outcome-Forschung, wie Lebensqualität, aber auch gesundheitsökonomische Fragen, Eingang in die AWB.

Die Qualität von Anwendungsbeobachtungen hat sich nicht zuletzt durch die Veröffentlichung der BfArM-Empfehlungen<sup>14</sup> im Jahr 1998 erheblich verbessert und ist für Medizin und Marketing ein wichtiges Instrument der klinischen Forschung nach der Zulassung.

---

<sup>14</sup> Vgl. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1998).