

Themen dieser Ausgabe

Seite 1:

Rückblick auf den zweiten Klinischen Studientag der CenTrial GmbH

Editorial

Seite 2:

Aktuelle Seminartermine

Rückblick auf den zweiten Klinischen Studientag der CenTrial GmbH

Der MSc geht zum vierten Mal an den Start

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,



in Folge der Zwischenfälle bei einer Erstanwendung mit dem Prüfprodukt TGN 1412 im Northwick Park Hospital in London vor fast zwei Jahren wurden viele Vorgehensweisen in Phase I - Studien und hier besonders bei Erstanwendungen in Frage gestellt. Eine Vielzahl von Empfehlungen ist seither von Behörden, wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Industrieverbänden erarbeitet worden. Dies war der Grund für die CenTrial GmbH den 2. Klinischen Studientag in Tübingen ganz dem Thema der Erstanwendungen zu widmen. Mehr als 50 Teilnehmer diskutierten lebhaft auf hohem Niveau über die Thematik, die von den verschiedenen Referenten umfassend behandelt wurde. In dieser Ausgabe unseres Newsletters haben wir für Sie die wichtigsten Erkenntnisse dieses Tages zusammengefasst.

Prof. Dr. med. C. H. Gleiter
Geschäftsführer der CenTrial GmbH

First Time in Human (FTIH) Die Anfänge der Erstanwendung

Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter bot einen historischen Rückblick im Rahmen des 2. Klinischen Studientages

Mit einem einführenden Rückblick wurde der 2. Klinische Studientag der CenTrial GmbH eröffnet, der sich inhaltlich mit dem jüngst stark diskutierten Thema der Erstanwendungen beschäftigte.

Prof. Christoph Gleiter, Geschäftsführer der CenTrial GmbH, schlug in seiner Eröffnungsrede einen Bogen von den Anfängen der Überlegungen zu Erstanwendungen eines Arzneimittels am Menschen, die sich in den 60er und 70er Jahren finden, bis zu der aktuellen Diskussion. Lange Zeit habe es nur verstreut vorliegende Hinweise in der Literatur bezüglich der Erstdosiskalkulation beim Menschen gegeben.

Paradigmenwechsel

Entsprechende Richtlinien für die Auswahl einer Erstdosis wurden erstmals mit der FDA-Guidance im Juli 2005 festgelegt. Laut Prof. Gleiter muss mit Blick auf die Einführung einer Phase 0 sowie der



Zahlreiche Guidelines zur Erstdosiskalkulation wurden nach den Vorfällen im Northwick Park Hospital entworfen.

entsprechenden Positionspapiere der EMEA und der FDA von einem Paradigmenwechsel gesprochen werden.

Gleiches gilt für die Maßnahmen, die 2006 nach den Northwick-Park-Vorfällen eingeführt wurden. So gab es in rascher Reihenfolge

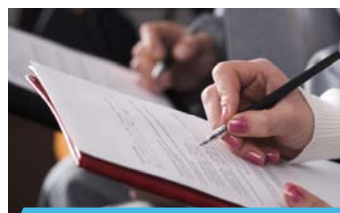
in vielen Ländern Vorschläge zur Risikoanalyse, eine Reihe von Guidelines aus Industrieverbänden und Zulassungsbehörden. Ferner hat die englische Zulassungsbehörde 2007 einen Vorschlag zur freiwilligen Akkreditierung von Phase I Einheiten publiziert.

Ethische Betrachtungen

Dr. Petra Knupfer erläuterte beim 2. Klinischen Studientag die Position der Ethikkommission der Landesärztekammer

Transparenz und klare Angaben sind nach den Worten von Dr. med. Petra Knupfer, Geschäftsführerin der Ethikkommission bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg, zwei Aspekte, die für Ethikkommissionen bei FTIH-Studien von Bedeutung sind.

Nach ihren Ausführungen betrifft dies die Angaben zur Substanz, bei denen erwartet wird, dass der Sponsor diese diskutiert. Großer Wert werde darauf gelegt, dass der Sponsor im Begleitschreiben zu seinem Antrag angibt, ob es sich um



Detaillierte Angaben werden von Ethikkommissionen gefordert

eine High-Risk-Substanz handelt und an welcher Stelle sich eine entsprechende Diskussion im Prüfplan oder in den Antragsunterlagen befindet. Zudem werde ein ausgearbeiteter Applikationsplan im Prüfplan erwartet. Die einzelnen Vorgehensweisen müssen begründet sein, wie z. B. die zeitlichen Abstände zwischen der Verabreichung an einzelne Teilnehmer in jeder Dosisstufe definiert sind, welche Applikationsweise und Geschwindigkeit vorgesehen und wie die Kriterien für das Weitergehen zur nächsten Dosisstufe definiert sind.

Detaillierte Angaben sind nötig

Ähnliches gilt für Abbruchkriterien, die detailliert vorgegeben werden sollen, inklusive der Strategien zum Risikomanagement. Hier geht es beispielsweise um die Behandlungsstrate-

gie und die Anbindung an die Intensivstation sowie die vorhandenen Reanimationsmöglichkeiten. Detaillierte Angaben zu Prüfer, Prüfteam und Prüfstelle, mit Bezug auf deren Erfahrung in Erstanwendungsstudien und deren allgemeinmedizinische Kenntnisse, sind weitere Voraussetzungen. Bei der Probandenaufklärung wird erwartet, dass sie eindeutig aufklärt, deutlich auf die Erstanwendung beim Menschen hinweist und Tierversuche verständlich erläutert.

Nach Aussage von Dr. Petra Knupfer soll zudem der Applikationsplan so erläutert werden, dass er eindeutig verständlich wird. „Es wird erwartet, dass die betroffenen Personen laufend über neue Erkenntnisse informiert werden und dies vom Prüfer dokumentiert wird.“

Seminare April–September 2008

3. Symposium Nicht-Interventionelle Studien

18. April 2008

In Kooperation mit Conventis AG

6. Klinischer Studientag Pharmakovigilanz

04. Juni 2008

4. Symposium Biologische Arzneimittel

13. Juni 2008

In Kooperation mit ZRM

5. Symposium Medizintechnik

20. Juni 2008

In Kooperation mit novineon GmbH

Studienassistentenkurse

Basiskurs Juli 2008

Aufbaukurs September 2008

4. Universitätslehrgang Master of Science in Clinical Research

September 2008

Weitere Informationen finden Sie unter www.centrial.de.

Klare Voraussetzungen

Vortrag von Dr. Thomas Nolte

Einen umfassenden und wichtigen Überblick über die Voraussetzungen der Präklinik und Toxikologie für die Vorbereitung der Erstanwendung am Menschen steuerte Dr. Thomas Nolte, Boehringer Ingelheim Pharma zum 2. Klinischen Studientag der Centrial GmbH bei.

In seinem Referat ging Dr. Nolte zunächst auf die Fragen der Qualität des Testmaterials, die Notwendigkeit, die Pharmakokinetik einer Prüfsubstanz zu kennen sowie die generellen und sicherheitspharmakologischen Untersuchungen ein.

Ein weiterer Schwerpunkt seiner Ausführungen stellte die Betrachtung der Vorgaben für „First Time in Human-Studien“ unter den Bedingungen der EMEA-Guidance (CHMP/SWP/28367/07; 19. Juli 2007) dar. Dabei wies er vor allem auf die Notwendigkeit hin, das Testprogramm an die Eigenschaften einer Substanz anzupassen, mit besonderem Bezug auf die Notwendigkeiten der Phase I-Studien. Im Vordergrund stehen nach seinen Worten auch die Identifizierung der Zielorgantoxizität und geeignete Parameter für deren klinisches Monitoring.

Die Folgen von TGN 1412 für FTIH-Studien

Vorträge von Dr. Dr. Steffen Bassus und PD Dr. med. Thomas Sudhop

Weit über die Fachwelt hinaus reichten 2006 die Reaktionen auf die Vorfälle bei einer Erstanwendung mit dem Prüfprodukt TGN 1412 im Northwick Park Hospital in London. Welche Folgen dieser Vorfall auf die regulatorischen Vorgaben hatte, erläuterten beim 2. Klinischen Studientag die Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, Dr. Dr. Steffen Bassus und PD Dr. med. Thomas Sudhop.

In seinen Ausführungen ging Dr. Bassus zunächst auf die Bewertungskriterien des Paul-Ehrlich-Instituts für derartige Studien ein und bot den Zuhörern einen Überblick über die regulatorischen Reaktionen und zusammenfassende Statements nach dem Vorfall mit TGN 1412.

Nach seinen Worten sehen die Anforderungen an Prüfpläne für FTIH-Studien mit monoklonalen Antikörpern eine strukturierte Darstellung der Risikobewertung vor. Dabei spielen Kriterien, wie die Frage nach dem neuen Wirkmechanismus und Zielstrukturen, für die es kein geeignetes Tiermodell gibt eine wichtige Rolle.

Gleiches gelte für neue Strukturprinzipien. So werde der präklinischen Testung monoklonaler Antikörper eine zentrale Aufmerksamkeit zuteil. Von größter Bedeutung sei zudem, ob es ein relevantes Tiermodell gebe. Entsprechend werde auch eine Startdosis festgelegt. Ein weiterer Aspekt, der von



Klare Risikobewertungen und Ablaufschilderungen spielen bei FTIH-Studien eine immer wichtigere Rolle.

Dr. Dr. Steffen Bassus erläutert wurde, waren die Anforderungen an einen klinischen Prüfplan für Produkte, die möglicherweise ein höheres Risiko beinhalten. Hierbei gehe es nicht nur um eine detaillierte Schilderung der Durchführung der Studie sowie eine ausführliche Begründung der Studienpopulation und deren Auswahlkriterien. Auch alternativen Dosisberechnungen, z.B. mit dem *minimum anticipated biological effect level* (MABEL), werde Aufmerksamkeit beigemessen. Jedoch müsse eindeutig festgestellt werden, dass nicht jedes neu entwickelte Produkt automatisch ein höheres Risiko mit sich bringe.

Anschließend wurde von PD Dr. med. Thomas Sudhop, die Durchführung von FTIH-Studien aus Sicht des durch ihn vertretenen

BfArM dargestellt. Auch er verwies auf die intensiven regulatorischen Aktivitäten nach dem Northwick-Park-Hospital-Vorfall. FTIH-Studien seien zunächst unter den gleichen rechtlichen Voraussetzungen wie alle anderen klinischen Prüfungen in Deutschland zu sehen.

Das BfArM erwarte, dass der Antragsteller einer Genehmigung für eine solche Studie Probleme des nichtklinischen Sicherheitsprogrammes benenne und damit das Risiko einer FTIH-Studie charakterisiere. Darauf sollte im Begleitbrief eines Antrags explizit hingewiesen werden. Zudem führte er das Konzept der Identifikation von Risikofaktoren für ein Prüfprodukt weiter aus. Die Auswahl des Tiermodells müsse dargelegt und diskutiert werden.

Wichtiger Teil der Entscheidungsfindung

Die Phase I aus Sicht der Pharma-Industrie



Bei der Entwicklung neuer Substanzen spielt die Phase I eine wichtige Rolle.

Welche wichtige Rolle die Phase I bei der Entscheidungsfindung für die Entwicklung einer Substanz zukommt, erläuterte Dr. med. Ulrich Feifel von Boehringer Ingelheim Pharma beim Studientag der Centrial GmbH,

Nach seinen Worten kann eine Produktentwicklung desto kostengünstiger gestaltet werden, je früher die Entscheidung zur Durchführung einer Phase I fällt. Weiter wies er auf die Planung von FTIH-Studien hin und hob die Bedeutung der Zwischenauswertung und

der Entscheidungsfindung für einen weiteren Dosis-schritt hervor. In seinen Ausführungen ging er zudem auf die Ergebnisse des Duffreports ein, der in Großbritannien von einer Expertengruppe für Phase I-Studien in der Folge des Ereignisses am Northwick Park Hospital erarbeitet wurde. Dort wird in 22 Empfehlungen darauf hingewiesen, dass spezialisierte Zentren für Phase I eingerichtet werden sollen, um Substanzen mit höherem Risiko zu prüfen. Flankierend dazu wird ein System von Inspektionen und Akkreditierung für klinische Zentren vorgeschlagen, die FTIH-Studien mit Hochrisikosubstanzen durchführen. Abschließend wies er darauf hin, dass alle Empfehlungen des Duffreports auf der Ebene der International Conference of Harmonisation eingebracht und diskutiert werden, um einen weltweiten Standard für sichere FTIH-Studien zu erhalten.

Karrierewege

Start zum Master of Science

Mit 15 Teilnehmern ist zum Wintersemester 07/08 die dritte Auflage des Universitätslehrganges "Master of Science - Clinical Research" gestartet.

Mit dem MSc Universitätslehrgang "Clinical Research" wird im deutschsprachigen Raum eine systematische wissenschaftliche Ausbildung für die klinische Forschung, vor allem im Zusammenhang mit der Zulassung von neuen pharmazeutischen bzw. medizintechnischen Produkten, angeboten. Damit schließt der Universitätslehrgang in klinischer Forschung eine wichtige Lücke in Ausbildung, Forschung und Praxis und steht nicht in Konkurrenz zu einem anderen Fach der Medizin, Pharmazie bzw. der Rechtswissenschaften. Der nächste Lehrgang wird zum Wintersemester 2008/09 starten.

Am 11. April 2008 findet dazu in Tübingen ein Informationsabend statt. Nähere Infos finden Sie unter www.centrial.de.