

KLINISCHE FORSCHUNG

PRÄKLINIK

Bevor aber ein Wirkstoff am Menschen getestet werden kann, muss er auf seine Unbedenklichkeit in Zellmodellen (In-vitro-Tests) und Tiermodellen (In-vivo-Tests) geprüft werden. Manche Tests können mit Zellkulturen erprobt werden, die meisten jedoch lassen sich nur an Gesamtorganismen studieren. Die dazu notwendigen Tierversuche sind gesetzlich vorgeschrieben und umfassen insbesondere pharmakologische, Toxizitäts-, toxikokinetische und pharmakokinetische Studien. Oft werden auch präklinische Studien in geeigneten Tierkrankheitsmodellen (zum Beispiel Knockout-Mäuse) durchgeführt, um die Wirksamkeit des Wirkstoffes in vivo zu studieren. Relevante Wirksamkeitsnachweise sind aber nicht immer möglich und daher nicht vorgeschrieben. Erst wenn ein Wirkstoff alle vorklinischen Tests positiv abgeschlossen hat, kann er erstmals am Menschen angewendet werden. Damit beginnt der Entwicklungsabschnitt der sogenannten klinischen Prüfungen bzw. klinischen Studien.

KLINISCHE PRÜFUNG

Dank der Bereitschaft vieler Freiwilliger können laufend neue Medikamente entwickelt werden um bei vielen Patienten Leid zu verringern und bei schweren Erkrankungen neue Hoffnung zu geben. Viele Patienten erhalten durch die Teilnahme an einer klinischen Prüfung aber auch die Chance frühzeitig Zugang zu innovativen, in vielen Fällen lebensrettenden Arzneimitteln zu bekommen – oft Jahre bevor diese am Markt erhältlich sind. Jede klinische Prüfung birgt aber auch ein gewisses Risiko. Daher wird von allen Beteiligten alles dazu getan, die Risiken für die Teilnehmer einer klinischen Prüfung möglichst gering zu halten. Klinische Prüfungen zur Entwicklung neuer Arzneimittel werden daher mit größter Sorgfalt und unter strengen Vorgaben durchgeführt. Eine wesentliche Grundvoraussetzung einer jeden klinischen Prüfung ist, dass die Teilnahme immer freiwillig erfolgt und jederzeit wieder beendet werden kann.



PHASE I: PRÜFUNG DER PHARMAKOKINETIK

In der Phase I wird der Wirkstoff erstmals angewendet, um dessen Verhalten bei gesunden Probanden festzustellen (sogenannte „First-In-Man“ Studien). Ziel: Informationen über die Verträglichkeit, die Resorption, die Ausscheidung und eventuelle Metabolite. Die Phase-I-Untersuchung wird an einer begrenzten Anzahl (etwa 10 bis 50) von gesunden Probanden durchgeführt. Man bevorzugt deshalb Gesunde, weil die Pharmakokinetik der zu prüfenden Substanz nicht durch pathologische Zustände verfälscht werden soll. Ist jedoch vom Wirkstoff zu erwarten, dass er auch toxische Eigenschaften besitzt (wie z. B. bei einigen Substanzen, die im Bereich onkologischer Erkrankungen angewendet werden), werden bereits in der Phase I ausschließlich Patienten mit der entsprechenden Erkrankung in die Prüfung einbezogen.

Um die Risiken für die Studienteilnehmer speziell der Phase I Studien auf ein Minimum zu reduzieren, gibt es seit 2007 eine eigene EU-Richtlinie. Sie schreibt vor, dass jede Phase-I-Studie auf einer tiefgreifenden Risikoanalyse basieren muss um Hoch-Risiko-Produkte entsprechend einzustufen und die erforderlichen Maßnahmen zu setzen. Wesentlich ist auch, dass nicht mehreren Probanden gleichzeitig eine neue Substanz verabreicht werden darf, sondern nur nacheinander und unter Einhaltung eines zeitlichen Sicherheitsabstandes. Zudem muss für jeden einzelnen Studienteilnehmer ein engmaschiges, diagnostisches Monitoring gewährleistet sein und eine intensivmedizinische Notfallversorgung bereitstehen.

PHASE II: DOSISFINDUNG

In der anschließenden kontrollierten Phase II wird die pharmakodynamische Wirkung untersucht. Ziel: die Dokumentation eines biologischen Signals zum Nachweis der Wirksamkeit und die Ermittlung der bestmöglichen therapeutischen Dosis. Weiters sollen Informationen über die Verträglichkeit und mögliche Interaktionen erhoben werden. Das Kollektiv der zu untersuchenden Patienten mit einschlägiger Erkrankung beträgt in dieser Phase zwischen 50 und 200 Patienten. Die Prüfungen werden in der Regel kontrolliert, also unter Einbindung einer Vergleichsgruppe und doppelblind durchgeführt (weder Arzt noch Patient wissen, ob der Wirkstoff oder die Kontrollsubstanz verabreicht wird). Damit soll eine mögliche Beeinflussung des Behandlungsergebnisses vermieden werden.

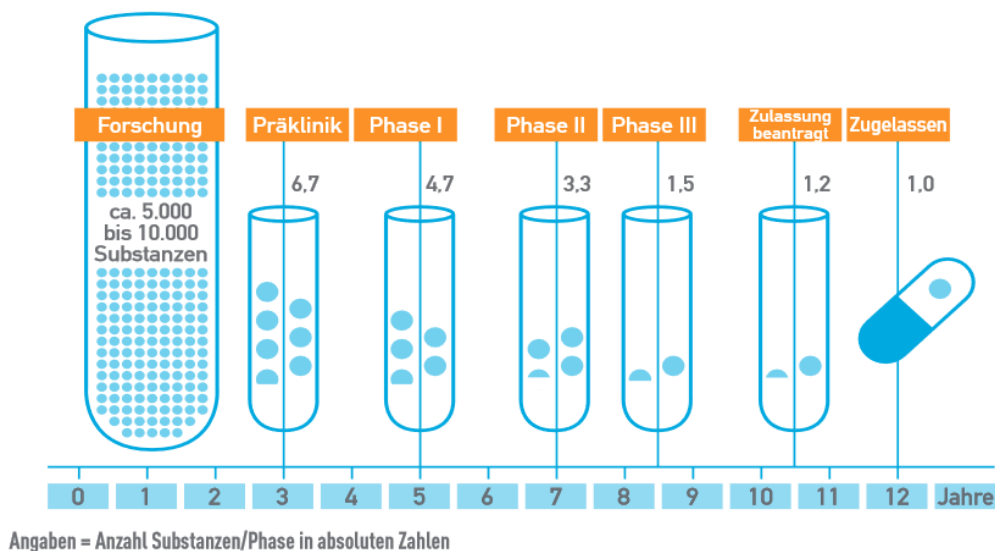
PHASE III: NACHWEIS DER THERAPEUTISCHEN WIRKSAMKEIT

Im Unterschied zu den bisherigen Phasen wird die Prüfung in der Phase III an einer großen Zahl von Patienten (mit einschlägiger Erkrankung) durchgeführt. Je nach Indikationsgebiet wird der Umfang des Patientenkollektivs festgelegt, um die Wirksamkeit sicher belegen zu können und um eventuelle seltene Nebenwirkungen zu erfassen. Die Behandlungsdauer des einzelnen Patienten im Rahmen der klinischen Prüfung richtet sich nach der Erkrankung, bei chronischen, fortschreitenden Erkrankungen kann diese auch mehrere Jahre betragen. In der Regel werden diese multizentrischen Prüfungen gleichzeitig in mehreren Ländern (multinational) durchgeführt, vor allem um die große Patientenzahl in einem entsprechenden Zeitrahmen einschließen zu können. Die Prüfungen der Phase III werden ebenso wie die der Phase II kontrolliert und doppelblind durchgeführt. Ist die Phase III der klinischen Prüfung positiv abgeschlossen, so kann bei der zuständigen Behörde ein Antrag auf Zulassung des Wirkstoffes gestellt werden.

PHASE IV: KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN NACH DER ZULASSUNG

In dieser Phase werden im Rahmen einer klinischen Prüfung weiterführende Daten nach der Zulassung erhoben. Die Prüfungen in Phase IV unterliegen den selben gesetzlichen Bestimmungen wie klinische Prüfungen der Phase I bis III.

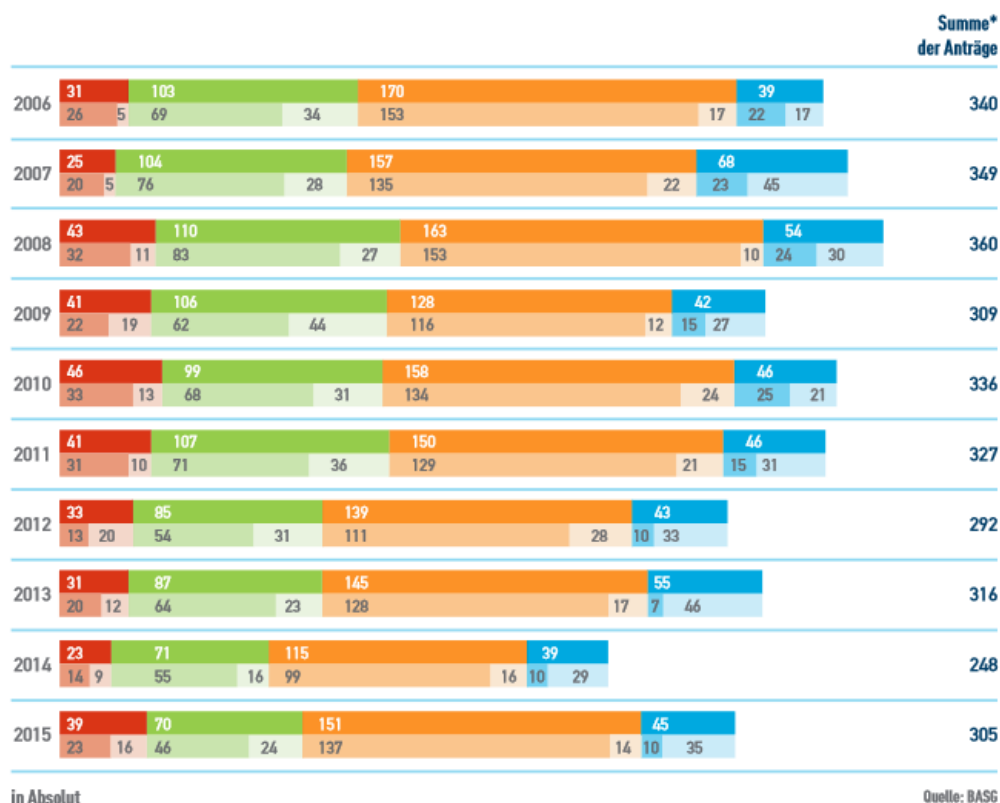
ENTWICKLUNGSPHASEN EINES MEDIKAMENTS



KLINISCHE PRÜFUNGEN IN ÖSTERREICH – EIN STATISTISCHER ÜBERBLICK

In den letzten Jahren wurden in der EU/im EWR ungefähr 4.400 klinische Prüfungen jährlich beantragt, knapp 300 in Österreich. Insgesamt waren die Anträge für klinische Prüfungen in Österreich, bis auf das Jahr 2014, in den letzten Jahren innerhalb von Schwankungsbreiten konstant.

ANZAHL DER BEANTRAGTEN KLINISCHEN PRÜFUNGEN NACH PHASEN IN ÖSTERREICH

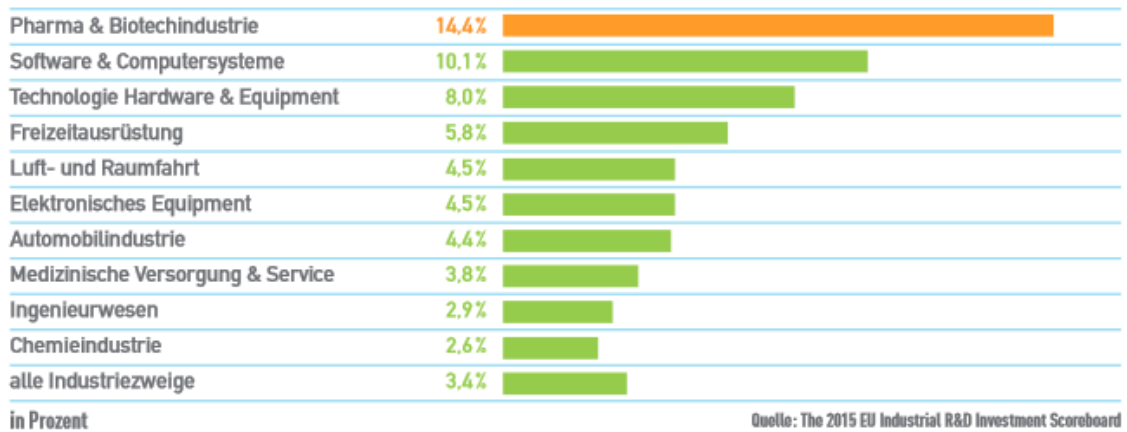


Gesamt Anteil ■ Phase I ■ Phase II ■ Phase III ■ Phase IV
■ ind. ■ akad. ■ ind. ■ akad. ■ ind. ■ akad. ■ ind. ■ akad.

* Da mehrphasige Studien (z. B. Phase I/II Studien) in dieser Abfrage doppelt zählen, ist die Summe der Phasen höher als die angegebene Summe der Anträge. Die Abweichungen sind ein indirekter Hinweis auf die Anzahl dieser Doppelstudien.

Im EU-Schnitt werden rund 60 % der klinischen Prüfungen von der Pharmaindustrie durchgeführt (industri-gesponsert); 40 % von akademischen Wissenschaftlern (akademisch-gesponsert). In Österreich liegt dieses Verhältnis im Jahresdurchschnitt bei 70 : 30 %. Zwei Drittel der klinischen Prüfungen sind multinational, ein Drittel wird nur in Österreich durchgeführt.

FORSCHUNGSQUOTE, NACH BRANCHEN



Im Bereich Forschung & Entwicklung ist die Pharma- und Biotech-Industrie in der EU führend: 14,4 % des Umsatzes wurden 2014 in Forschung und Entwicklung investiert.

Mit dieser Forschungsquote (= Investition in Forschung und Entwicklung gemessen am Umsatz) liegt die Pharma- und Biotech-Branche deutlich vor anderen Bereichen wie Software, Hardware, Elektronik, Freizeitgüter, Automobil, Luft-, Raumfahrt/Verteidigung etc. und über dem EU-Branchen-Schnitt von 3,4 %.

TRANSPARENZ VON STUDIENDATEN

Das U.S. National Institutes of Health führt seit 1997 das größte öffentliche Register. Es veröffentlicht klinische Studiendaten von allen 50 US Staaten sowie weiteren 180 Länder:
<https://www.clinicaltrials.gov>.

Im von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) betriebenen European Clinical Trials Register sind seit 2011 klinische Studiendaten aus der EU, Island, Liechtenstein und Norwegen zugänglich. Mit 21. Juli 2014 muss auch der Ergebnisbericht der klinischen Prüfung II-IV vom Sponsor veröffentlicht werden. Bis spätestens Juli 2016 ist das auch rückwirkend für alle Prüfungen die basierend auf der Richtlinie 2001/20/EG durchgeführt wurden vorzunehmen: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Behördlich angeordnete Nicht-Interventionelle Studien die in mehreren EU Mitgliedsstaaten durchgeführt werden, sogenannte PASS (Post Authorisation Safety Studies) sind im EU PASS Register der EMA zu melden: <http://www.encepp.eu/>.

Basierend auf der „EMA policy 0070 on publication of clinical data“ wird mit dem 1. Jänner 2015 ein umfassender Zugang zu klinischen Prüfungsdaten von zentralisierten Zulassungsverfahren bei der EMA ermöglicht. Mit der ersten Implementierungsphase können Interessierte über einen Registrierungsvorgang auf der Homepage der EMA Zugang zu den klinischen Berichten bekommen: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Fachbereich Human regulatory / Clinical data publication)

Viele Unternehmen haben sich freiwillig verpflichtet eine verantwortungsbewusste Nutzung von Daten ihrer klinischen Prüfungen zu unterstützen und ermöglichen Interessierten ebenfalls Zugang zu umfassenden Studiendaten. Eine Auflistung dieser Unternehmen mit den Links zu den jeweiligen Portals findet sich unter dem EFPIA Clinical Trial Data Portal Gateway:
<http://transparency.efpia.eu/responsible-data-sharing/efpia-clinical-trial-data-portal-gateway>.

Im NIS-Register der Medizinmarktaufsicht der AGES finden sich Informationen zu allen in Österreich gemeldeten Nicht-Interventionellen-Studien: <https://forms.ages.at/nis/listNis.do>.