

## **AGAH WORKSHOP**

### **WANN IST DER GESUNDE PROBAND „GESUND GENUG“ FÜR DIE KLINISCHE PRÜFUNG?**

#### **Zusammenfassung eines Diskussionsforums am 26. September 2013, Bonn**

An der Zusammenfassung haben mitgewirkt: K. Breithaupt-Grögler, F. Donath, K. Erb-Zohar, K. Göhler, M. Iovino, G. Mikus, J. Rengelshausen, H. Sourgens, T. Sudhop, M. Coenen

In Fortführung eines seit 2012 bestehenden Diskussionsforums zur Frage „Wann ist der gesunde Proband „gesund genug“ für die klinische Prüfung?“ wurden im Rahmen einer eintägigen Veranstaltung risikoadaptierte Abbruchkriterien für die Teilnahme gesunder Probanden an klinischen Prüfungen mit neuen und bekannten Arzneimitteln erarbeitet. Die Teilnehmer an dem Diskussionsforum waren humanpharmakologisch tätige Wissenschaftler aus der pharmazeutischen Industrie, Auftragsforschungsinstituten, Universitäten und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

**Die folgenden Punkte aus der Programmplanung konnten innerhalb der Zeitgrenzen diskutiert werden:**

- Aufsetzen einer Datenbank zur systematischen Erfassung von Sicherheitsparametern
- Risikoadaptierte Abbruchkriterien bei Erstanwendungsstudien (first-in-human trial; FIH) Studien (high risk, low risk)
- Abbruchkriterien für den einzelnen Probanden
- Abbruch der Dosisescalation bzw. Abbruch einer Kohorte
- Abbruchkriterien für eine Studie

**Folgende Einführungsvorträge bildeten die Grundlage für die Diskussion (siehe AGAH Website unter Infothek <http://www.agah.eu/infothek/workshops.html> )**

- T. Sudhop, BfArM: Erfahrungen der Genehmigungsbehörde mit der Beurteilung von Ein-/ Ausschlusskriterien sowie Abbruchkriterien in Probandenstudien

- G. Mikus, Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg:  
Erfahrungen der Ethikkommission mit der Beurteilung von Ein-/ Ausschlusskriterien sowie Abbruchkriterien in Studien mit gesunden Probanden
- K. Göhler, Grünenthal GmbH, Aachen: Risikoadaptierte Abbruchkriterien bei First-in-Human (FIH) –Studien mit neuen Substanzen

### **Die folgenden Lösungsansätze wurden erarbeitet:**

#### *1. Aufsetzen einer Datenbank zur systematischen Erfassung von Sicherheitsparametern*

Das Erstellen einer Datenbank (Basiswerte einschließlich Grenzwerte und Darstellung der Repräsentativität für Gesamtpopulation; Placeboeffekte und davon abgegrenzt Arzneieffekte), das bereits 2012 diskutiert wurde, fand weiterhin allgemeine Zustimmung. Konkrete Schritte zur Umsetzung sind zu diskutieren und festzulegen. Es wird empfohlen, diesbezügliche Daten zu gesunden Probanden zu publizieren.

#### *2. Risikoadaptierte Abbruchkriterien bei Erstanwendungsstudien (FIH)*

Der von Sibille et al. 2010 hierzu publizierte Entscheidungsbaum wird als sinnvoller Algorithmus zur Entscheidungsfindung angesehen (siehe Sibille M et al. Br J Clin Pharmacol 2010; 70(5): 736-748; der Artikel steht kostenfrei zum Download im Internet unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997314/pdf/bcp0070-0736.pdf>)

Jedes Studienprotokoll muss eine sorgfältige Beschreibung des Entscheidungsbaums und der Vorgehensweise enthalten. Die Stoppkriterien für das Individuum, die Kohorte, die Studie müssen im Protokoll dargestellt werden und es ist festzulegen, wer wann was entscheidet.

Die Sicherheit des Probanden sicherzustellen, ist die zentrale Aufgabe aller Beteiligten. Eine allgemeine Risikominimierung kann durch Minimierung der Probandenzahl, Aufteilung der Gruppen und gestaffeltes Dosieren (staggerd dosing) erfolgen.

Die „targets of toxicity“ müssen im Studien-Protokoll benannt werden – basierend auf den Ergebnissen der präklinischen Studien. Vorsicht ist geboten bei sog. „sauberer“ Toxizitätsprüfung, da dies als ein Risikofaktor einzuschätzen ist. Folgende Fragen ergeben sich: Wurde die Toxizität in der relevanten Tierspezies getestet, wurde ein geeignetes Tiermodell verwendet, sind die richtigen Parameter gemessen worden, usw. In einer solchen Situation („saubere Tox“) wird empfohlen, einen Scientific Advice bei einer Competent Authority einzuholen.

Wo erforderlich, sollten Zwischenauswertungen, z.B. in Form einer Interim-Analyse von pharmakokinetischen Daten (Exposition versus NOAEL) und Sicherheitsdaten eingeplant werden, um eine fundierte Entscheidung über den Fortgang der Studie (z.B. Dosis- eskalation) zu treffen. Soll die Studie nach der Bewertung solcher Zwischenauswertungen fortgesetzt werden, kann ein Substantial Amendment erforderlich sein, falls das Studienprotokoll das weitere Vorgehen nicht ausreichend abdeckt.

### 3. *Abbruchkriterien für den einzelnen Probanden*

Stopp-Regeln für das Individuum müssen im Prüfplan beschrieben werden. Als Abbruchkriterien für den einzelnen Studienteilnehmer gelten in der Regel:

- Es liegen klinisch relevante Symptome / pathologische Veränderungen vor
- Der Proband erleidet ein Serious Adverse Event oder
- Ein Adverse Event of severe intensity (Grade 3 oder mehr) (Einige Diskussions- teilnehmer halten einen Abbruch der weiteren Dosierung eines Probanden bei einem severe Adverse Event nur dann für erforderlich, wenn das event als Adverse Drug Reaction mit einem Kausalzusammenhang zum Prüfpräparat bewertet wird)

Abbruchkriterien werden vor allem von den Ethikkommissionen kritisch geprüft im Hinblick auf die zustimmende Bewertung eines Prüfungsvorhabens. Die Entscheidung über einen Behandlungsabbruch bei einem Studienteilnehmer wird immer vom Prüfarzt (Investigator) getroffen.

Eine selektive Entblindung des betroffenen Studienteilnehmers kann sinnvoll sein (z.B. Grade 3 Adverse Event); die Entblindung liegt in der Verantwortlichkeit des Sponsors. Die Definition eines Grade 3 Adverse Event bezieht sich auf die CTC-AE Kriterien (Common Terminology Criteria for Grading of Adverse Events; entwickelt vom National Cancer Institute): 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=life-threatening, 5= Tod. Die Verwendung von CTC-AE Kriterien erleichtert die Definition von Stopping Criteria, allerdings wurde von einigen Teilnehmern des Workshops bemängelt, dass die CTC-AE Kriterien für die Beurteilung von Adverse Events bei Gesunden nicht gut geeignet sind.

(Einige Diskussionsteilnehmer weisen darauf hin, dass die Notfallentblindung durch den Prüfarzt immer möglich sein muss, falls dies zur Therapieentscheidung in der aktuellen (Notfall-) Situation notwendig ist. Darüber hinaus kann der Sponsor über eine Einzelentblindung entscheiden, falls dies für die Evaluation des AEs und die Risiko-Nutzen-Bewertung der Studie und/oder des Prüfpräparates unmittelbar erforderlich ist.)

#### 4. *Abbruch der Dosisescalation, Abbruch einer Kohorte*

Beim Auftreten von drug-related Adverse Events ergeben sich in folgenden Situationen Konsequenzen für die weitere Dosissteigerung:

- $\geq 50\%$  der behandelten Probanden erleiden ein Adverse Event of moderate or severe intensity, wobei der Zusammenhang mit der Prüfmedikation (relatedness / causality) wenigstens als possible eingestuft wurde. (Einige Diskussionsteilnehmer weisen darauf hin, dass zunächst eine Entblindung durch den Sponsor erfolgen muss und das genannte Abbruchkriterium einer weiteren Dosisescalation von  $\geq 50\%$  der MIT VERUM behandelten Probanden erfüllt werden muss, siehe auch Sibille et al. 2010, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997314/pdf/bcp0070-0736.pdf>)
- Die beobachteten drug-related AEs müssen nicht identisch sein, sondern können verschiedene Symptome oder Messparameter betreffen.
- EIN Proband erleidet eine schwerwiegende Nebenwirkung (Serious Adverse Drug Reaction).

Der Abbruch der Dosisescalation oder Kohorte bedeutet nicht notwendigerweise das Ende der klinischen Prüfung. Für die Fortführung der Studie ist nach Beratung zwischen Investigator, Sponsor, Safety Committee sowie weiterer wichtiger Beteiligter ein Substantial Amendment erforderlich. (Einige Diskussionsteilnehmer weisen darauf hin, dass kein Substantial Amendment erforderlich ist, falls Zwischenschritte unterhalb der abgebrochenen Dosisstufe oder der nächst höheren Dosierung bereits per Protokoll geplant sind und keine wichtigen Gründe dagegen sprechen.)

#### 5. *Abbruchkriterien für eine Studie*

Eine solche Entscheidung wird in gegenseitigem Einverständnis zwischen Investigator und Sponsor getroffen.

Ein möglicher Grund für den Abbruch der gesamten Studie ist eine nicht mehr positive Nutzen-Risiko-Bewertung.

#### 6. *Abbruchkriterien für spätere Phase I Studien*

Die generelle Risikoabwägung basiert auf

- Der Exposition gegenüber einem oder mehreren Arzneimitteln (z.B. drug-drug interaction trials); der Höhe der Dosis (z.B. supratherapeutische Dosis in thorough QT trials).

- Der bekannten Häufigkeit von klinisch relevanten Adverse Drug Reactions (Arzneimittelnebenwirkungen).
- Das Protokoll muss Abbruchkriterien für den einzelnen Studienteilnehmer, eine Kohorte und die gesamte Studie aufführen.

### **Ausblick -Was zu diskutieren bleibt: (Themen für die nächsten Veranstaltungen)**

- Einrichtung eines zentralen Beratungsgremiums
- Einrichtung eines zentralen Probandenregisters
- Einrichtung einer zentralen Ethikkommission (beim BfArM?)
- Umbrella-Protokolle versus Reihe von Einzelprotokollen
- Pro's und Kon's adaptiver Studiendesigns

#### Links:

CTCAE v4.0

<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> bzw.

[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

#### Guidelines:

ICH M3(R2):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002941.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002941.pdf)

S6:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm074957.pdf>

EMA Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in human clinical trials with investigational medicinal products.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf)

#### Umbrella-Protokolle:

Q+A Paper Europe: [www.hma.eu/77.html](http://www.hma.eu/77.html)

#### Literatur:

Sibille M, Patat A, Caplain H, Donazzolo Y: A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies: some points to consider from the French Club Phase I working group. Br J Clin Pharmacol, 2010;70(5):736-748. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997314/pdf/bcp0070-0736.pdf>)