

vfa-Reflektionspapier

Komplexe Studiendesigns – ihre Bedeutung für den medizinischen Fortschritt

ZUSAMMENFASSUNG

Mit hochwertigen klinischen Prüfungen sind die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines neuen Medikaments nachzuweisen als Voraussetzung für die Zulassung durch die Behörden. Deren Ergebnisse stellen auch die Grundlage für eine evidenzbasierte Medizin dar. Inzwischen hat sich aber gezeigt, dass das übliche Vorgehen zur Generierung dieser Evidenz - eine Reihe von randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen (RCT; Phase I bis III), in denen zeitlich parallel ein Vergleich (Parallelgruppenvergleich) zweier oder mehrerer Interventionen in einer Indikation erfolgt, wobei die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig erfolgt – immer häufiger an seine Grenzen stößt. Die klassischen Studienkonzepte in RCT werden auch häufig der Forderung nach einer raschen Translation von Grundlagenkenntnissen in die Klinik, um den medizinischen Bedarf von Patienten möglichst schnell decken zu können, nicht gerecht.

Ein wichtiger Grund für das Überdenken der Vorgehensweise in der klassischen Arzneimittelentwicklung ist die fortschreitende Aufklärung der molekularen Ursachen von Krankheiten. Diese ermöglicht Krankheiten und Patientengruppen weiter zu differenzieren und molekulare Angriffspunkte für die Entwicklung einer Personalisierten Medizin zu identifizieren.

Die fortschreitenden Erkenntnisse bezüglich Krankheitsursachen erfordern komplexe Studiendesigns. Bei deren Entwicklung und Etablierung besteht ein hohes Interesse seitens der Industrie an der Zusammenarbeit mit den Bundesoberbehörden (BfArM, PEI) und Ethik-Kommissionen, welche die Durchführung der Studien genehmigen/bewerten müssen, sowie den Nutzenbewertungsagenturen. In übergreifenden Diskussionen sollte gemeinsam ausgelotet werden, welche Voraussetzungen für die Genehmigung und Bewertung komplexer Studiendesigns erforderlich sind. Erste Schritte dazu wurden bereits unternommen – siehe Artikel Keller-Stanislawski et. al. in Bulletin zur Arzneimittelsicherheit; Ausgabe Juni 2017:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/2-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=6

Nachfolgend sollen exemplarisch einige komplexe Studienkonzepte sowie grundlegende Betrachtungsweisen aufgezeigt werden. Um diese für den Einsatz in der klinischen Entwicklung etablieren und sachgerecht anwenden zu können, ist eine umfassende Diskussion aller relevanten Stakeholder notwendig.

Inhalt

ZUSAMMENFASSUNG	1
A) Hintergrund	3
Forschungsfortschritt stellt uns vor neue Herausforderungen .	3
Herausforderung für das Gesamtsystem	4
Komplexe Studiendesigns gewinnen an Bedeutung	4
B) Beispiele für komplexe Studiendesigns	5
Adaptive Studiendesigns.....	5
„Umbrella-Studien“	6
„Basket-Studien“	7
„Plattform-Studien“.....	8
C) Das Thema aus Sicht des vfa	9
Prospektive Vorgabe klarer Entscheidungskriterien	9
Komplexe Studiendesigns sind wichtig für explorative Studienphase	10
Vermeidung von Verzerrungen (Bias) bei der statistischen Analyse	11
Klare Vorstellungen zum zeitlichen Horizont.....	11
Klare Rolle für unabhängiges DMC	12
Studienpatienten einbeziehen	12
Diskussion mit den Entscheidern über Erstattung.....	13
Diskussion mit allen Stakeholdern	13

A) Hintergrund

Seite 3/13

Neben dem Nachweis der Qualität bildet der Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer neuen Therapie – der sich aus den Ergebnissen klinischer Prüfungen ergeben muss – die Grundlage für die Zulassung neuer Medikamente und für eine evidenzbasierte Medizin. Randomisierte klinische Prüfungen (RCT) sind dafür der anerkannte Goldstandard.

Forschungsfortschritt stellt uns vor neue Herausforderungen

Klar ist aus Sicht des vfa, dass die gültigen hohen Standards im Interesse der Patienten nicht aufgeweicht werden dürfen. Aber der Forschungsfortschritt stellt uns vor neue Herausforderungen in der Entwicklung, bei denen für manche Fragestellungen bei deren Validierung neue Wege im Design von RCT gegangen werden müssen. Es ist zu erkennen, dass die klassische Vorgehensweise zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels, nämlich eine Reihe von klinischen Prüfungen (klar abgestufte Phase I bis III), die jeweils ein oder zwei Interventionen in einer einzigen Krankheit bei einer Gruppe von Patienten untersuchen – immer häufiger an ihre methodischen Grenzen stößt. Auch werden einfache Studienkonzepte in der Onkologie, aber auch in anderen Indikationen, der Forderung einer raschen Translation von Grundlagenkenntnissen in die Klinik nicht mehr gerecht. Dies ist bedingt durch die fortschreitende Aufklärung molekularer Ursachen von Krankheiten; hinzu kommen weitere Faktoren wie neuartige Wirkmechanismen bei Arzneimitteln, z. B. Immunonkologika.

Der stetige Erkenntnisgewinn hinsichtlich der molekularen Mechanismen von Erkrankungen erlaubt eine feinere Unterteilung bzw. Differenzierung der Erkrankungen und der betroffenen Patienten anhand von Biomarkern. Dies ermöglicht die Entwicklung zielgerichteter Therapien bzw. eine optimierte Anwendung und damit eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Profiles. Im Idealfall kann hieraus dann eine für den Patienten maßgeschneiderte Therapie entwickelt werden (Ansatz der Personalisierten Medizin).

So ist in der klinischen Forschung ein deutlicher Anstieg der Evaluation und Nutzung von Biomarkern in klinischen Prüfungen zu beobachten (www.clinicaltrials.gov) – siehe auch Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2015, BCG/vfa bio oder Informa UK Ltd 2014; Scripnews; scripintelligence.com, Mai 2014. Im Hinblick auf die Durchführung solcher klinischen Prüfungen ergeben sich aber neue Herausforderungen. Diese betreffen insbesondere die Studienplanung/-designs, die Rekrutierung (eine große Anzahl an Patienten muss molekular getestet bzw. genotypisiert werden, um die für den jeweiligen Ansatz geeigneten Patienten zu identifizieren) und die generelle Durchführung solcher klinischen Prüfungen. Komplexe Stu-

diendesigns sind daher wichtig, um z. B. Biomarker-basierten Hypothesen in klinischen Prüfungen sachgerecht und umfassend prüfen zu können und neuartige Therapiekonzepte entwickeln bzw. validieren zu können.

Seite 4/13

Herausforderung für das Gesamtsystem

Diesen Herausforderungen muss sich das Gesamtsystem (universitäre sowie industrielle Forschung und Entwicklung, Zulassungs- und Genehmigungsbehörden, Ethik-Kommissionen und Nutzenbewertungsagenturen) stellen, denn bei einer reinen Fokussierung auf klassische Studiendesigns in RCT besteht das Risiko, dass wichtige klinische Fragen im Zusammenhang mit neuen Therapien und diagnostischen Möglichkeiten unbeantwortet bleiben bzw. diese nicht umfassend untersucht werden können.

Zudem gibt es ein zunehmendes Interesse an der Durchführung von Mechanismus-basierten klinischen Prüfungen, in denen die Therapieentscheidungen im Rahmen der klinischen Prüfung auf anderen Kriterien als den traditionellen Krankheitsdefinitionen der Vergangenheit basieren. Methodische Neuerungen, die auf diese Notwendigkeit ausgerichtet sind, beinhalten parallele, aufeinander abgestimmte Vorgehensweisen, z. B. beim Einsatz von mehr als zwei Behandlungen bei mehr als einem Patiententyp bzw. einer Krankheit. Die komplexen Studiendesigns ermöglichen, innerhalb derselben Gesamtstruktur einer klinischen Prüfung eine umfassende Bewertung vornehmen zu können, und sie sehen auch die Möglichkeit von Substudien innerhalb eines Masterprotokolls vor, um neuartige Fragestellungen auch im „Setting“ einer RCT schneller adressieren zu können.

Komplexe Studiendesigns gewinnen an Bedeutung

Komplexe Studiendesigns, in denen ein übergreifendes Studienprotokoll definiert wird, um mehrere Fragen in einer Studie beantworten zu können, gewinnen vor dem Hintergrund des Erkenntnisfortschrittes an Bedeutung. Bei einem solchen Vorgehen können eine oder mehrere Interventionen bei einer oder auch mehreren durch Biomarkerdefinierte Population(en) oder Krankheitssubtyp(en) untersucht werden.

Neben den Vorteilen potentieller Erkenntnisse aus komplexen Studiendesigns besteht allerdings die Gefahr schwer beherrschbarer Verzerrungen der Studienergebnisse (Bias) – z. B. eine Unter- oder Überschätzung von Effekten, aber auch mögliche Probleme beim Monitorieren der klinischen Prüfungen. Zudem muss die statistische Signifikanz der Ergebnisse solcher komplexen Studiendesigns bedacht werden.

Abzuwägen ist auch, welche wissenschaftlichen Unsicherheiten hinsichtlich der Patientenkohorte, der Dosierung der Prüfsubstanz(en), der Begleittherapie(n) und/oder Endpunkthierarchie vor Beginn von

explorativen oder konfirmatorischen klinischen Prüfungen aus klinischer und ethischer Sicht akzeptiert werden können.

Seite 5/13

Aus Sicht des vfa sind komplexe Studiendesigns für die weitere Entwicklung der Medizin von großer Bedeutung. Daher besteht ein hohes Interesse an einer Zusammenarbeit mit den Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen, welche die Durchführung der Studien genehmigen/bewerten müssen, sowie den Nutzenbewertungsagenturen, in übergreifenden Diskussionen gemeinsame Lösungswege zu entwickeln, die die Genehmigung und konsistente Bewertung solcher Studiendesigns auf Basis allgemein anerkannter Kriterien ermöglichen.

B) Beispiele für komplexe Studiendesigns

Adaptive Studiendesigns

Ein adaptives Studiendesign unterscheidet sich vom Design einer klassischen klinischen Prüfung der Phase III dadurch, dass während der Durchführung Daten erhoben werden, auf deren Basis prospektiv geplante (d. h. im Studienprotokoll definierte, an Zwischenauswertungen gebundene) Modifikationen am Studienprotokoll vorgenommen werden - z. B. aufgrund der Ergebnisse aus parallel laufenden klinischen Prüfungen, neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen oder Daten aus der jeweiligen klinischen Prüfung.

Mögliche prospektiv geplante Modifikationen sind z. B.:

- Öffnung neuer Studienarme,
- Schließung bestehender Studienarme
- Änderungen der Ein-/Ausschlusskriterien,
- Anpassung der Studienpopulation im Hinblick auf deren Erkrankung (z. B. basierend auf molekularen Subtypen oder prädiktiven Markern),
- benötigte Fallzahlen,
- Dosierung der Prüfsubstanz(en),
- Kombination von Endpunkten,
- Anpassung des Studiendesigns,
- Änderung der Abbruch-/Fortsetzungskriterien oder
- Änderungen der Randomisierung.

Ein adaptives Studienkonzept ist auch dann sinnvoll, wenn z. B. der Wirkmechanismus einer Substanz nicht vollständig verstanden ist oder wenn zu Beginn der klinischen Prüfung kein prädiktiver Marker für ein Therapieansprechen zur Verfügung steht.

Dabei enthalten heute viele komplexe Studiendesigns auch adaptive Studienelemente. Beispiele sind Plattform-, Umbrella- und Basket-Studien. Ziel von adaptiven Studiendesigns ist es, vielversprechende Therapien rasch zu erkennen und weiter zu entwickeln bzw. weniger effektive Ansätze frühzeitig zu stoppen.

„Umbrella-Studien“

Seite 6/13

Bei Umbrella-Studien (Schirm-Studien – siehe Abbildung 1) werden mehrere biologisch rationale, medikamentöse Therapien im Rahmen einer einzigen Erkrankung, z.B. Brust- oder Lungenkrebs, im Vergleich zu einer gemeinsamen Kontrollgruppe geprüft. So wird das Tumorgewebe auf genomische oder proteomische Biomarker hin untersucht, wobei die Patienten dann je nach Vorhandensein solcher Biomarker (z.B. PD-L1, MSI, ALK oder HER2) verschiedenen Prüfarmen und damit auch Therapien zugeordnet werden.

Umbrella-Studien enthalten häufig adaptive Elemente wie das flexible Öffnen und Schließen von Substudien/Studienarmen in Abhängigkeit von Erkenntnissen, die während der Studie zum Effekt der Prüfärzneimittel auf ein molekulares Target gewonnen wurden. Auch können neue Biomarker in solche Studien eingeschlossen werden, um die Patienten immer gezielter auf Basis der molekularen Basis ihrer Erkrankung hin therapieren zu können.

Umbrella-Trials – untersuchen verschiedene (z. B. Biomarkerdefinierte) Untergruppen innerhalb einer konventionell definierten Erkrankung

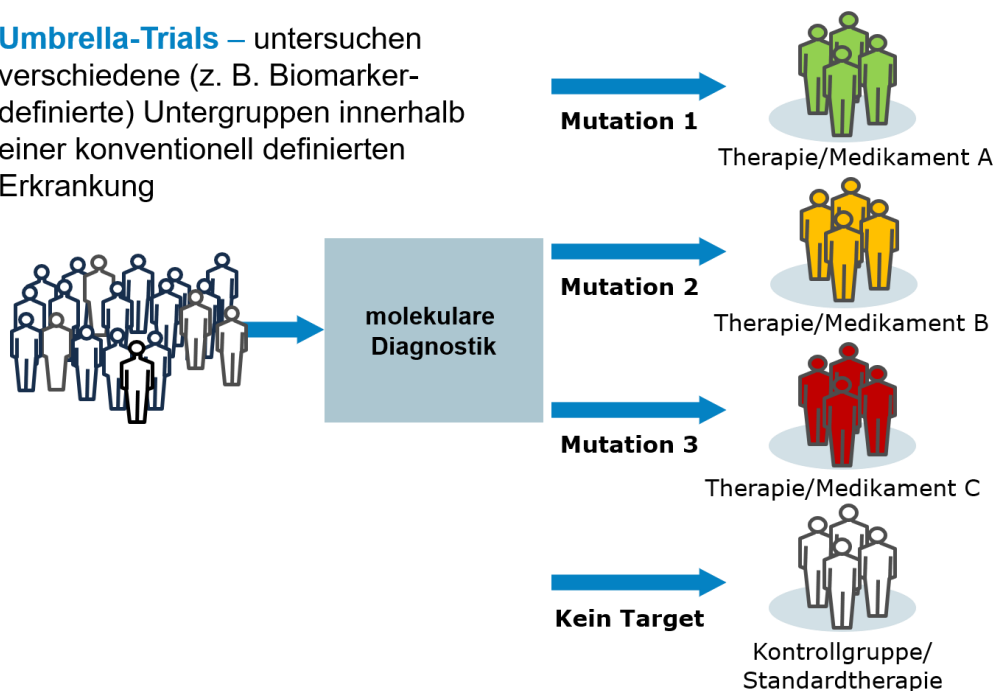


Abbildung 1: Ansatz von Umbrella-Studien

Der entscheidende Vorteil von Umbrella-Studien liegt darin, dass Patienten mit seltenen molekularen Subtypen nicht nur identifiziert werden (Screening auf multiple molekulare Abweichungen), sondern die markergestützten Therapieansätze im Rahmen einer klinischen Prüfung mit einer gemeinsamen Kontrollgruppe geprüft werden können. Wichtig ist, dass die molekulare Diagnostik frühzeitig validiert wird, und Diagnostik und Therapie sich eng abstimmen.

Umbrella-Designs sind wichtig, um nach Studieneinschluss eines Patienten den Tumor gezielt molekular aufzuarbeiten und einem vorher definierten Subtyp zuzuordnen. Das molekulare Screening für die verschiedenen Subtypen kann in einer Indikation umfassend/übergeordnet erfolgen und vermeidet ein mehrfaches Screening der Patienten für die einzelnen experimentellen Therapien. Die einzelnen Therapien können dann als einzelne Studienarme oder nach einer übergeordneten Screening-Studie als eigenständige Sub-Studien durchgeführt werden.

„Basket-Studien“

Basket-Studien (Korb-Studien – siehe Abbildung 2) werden verwendet, um eine einzige gezielte Therapie bei Patienten mit unterschiedlichen Krankheiten oder Krankheitstypen, z.B. Lungenkrebs, Darmkrebs oder Hautkrebs, zu untersuchen. Voraussetzung ist, dass diese Krebsarten einen gemeinsamen Biomarker (wie z. B. PD-L1, MSI, ALK oder ROS) aufweisen, der das Tumorstadium befördert.

Nachdem die Patienten auf das Vorhandensein eines Biomarkers für die markergestützte Therapie hin untersucht wurden, werden alle Patienten mit diesem Biomarker in die klinische Prüfung aufgenommen. Auch hier kann das Studiendesign angepasst werden, um ggf. weitere Organentitäten zu ergänzen, die den in der Studie untersuchten Marker aufweisen. Auch können bei Vorliegen neuer Erkenntnisse hinsichtlich relevanter Tumormarker weitere markerbasierte Populationen ergänzt werden.

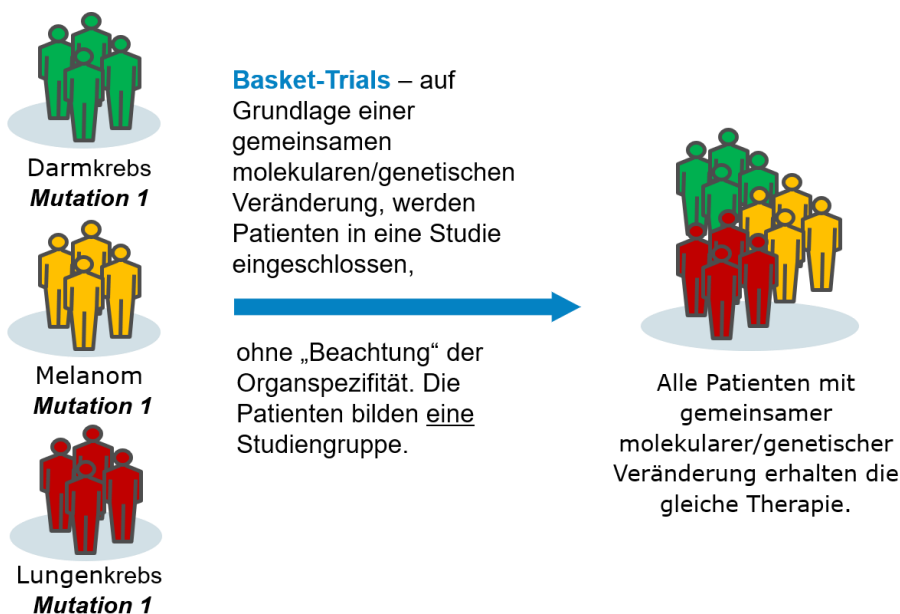


Abbildung 2: Ansatz von Basket-Studien

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Patienten z. B. trotz gleicher Auswahl-Mutation (Treibermutation) ein teilweise sehr unterschiedliches Ansprechen auf die Therapien zeigen. Dies erfordert eine Begleitung durch eine validierte Diagnostik. Darüber hinaus muss man ggfs. für die Zulassung (sowie die frühe Nutzenbewertung) bedenken, dass in den verschiedenen Tumorentitäten auch verschiedene Therapieoptionen/-standards als Vergleichstherapie etabliert sein können. Wichtig sind Basket-Studien aber, um eine präzisere Bewertung des Behandlungseffektes in verschiedenen Indikationen vornehmen zu können.

„Plattform-Studien“

Bei Plattform-Studien (siehe Abbildung 3) werden im Rahmen eines Master-Protokolls verschiedene experimentelle Interventionen im Kontext einer einzelnen Krankheit und unter Nutzung einer gemeinsamen Kontrollgruppe gegeneinander evaluiert. Die Patienten werden dabei auf der Grundlage eines vorgegebenen Entscheidungsalgorithmus den verschiedenen Studienarmen zugeteilt. Im Rahmen von Plattform-Studien werden im Laufe der Zeit immer wieder Veränderungen vorgenommen, wodurch sich dieser Studientyp insbesondere für Indikationen mit kurzen Innovationszyklen und kleiner werdenden Zielpopulationen eignet.

Theoretisch könnten solche Plattform-Studien ohne zeitliche Begrenzung initiiert werden, da vom Grundansatz her immer neue „Standardtherapien“ (also Therapien, die zum neuen Standard geworden sind) aufkommen und neue Entwicklungen in die Plattform-Studie nachträglich aufgenommen werden.

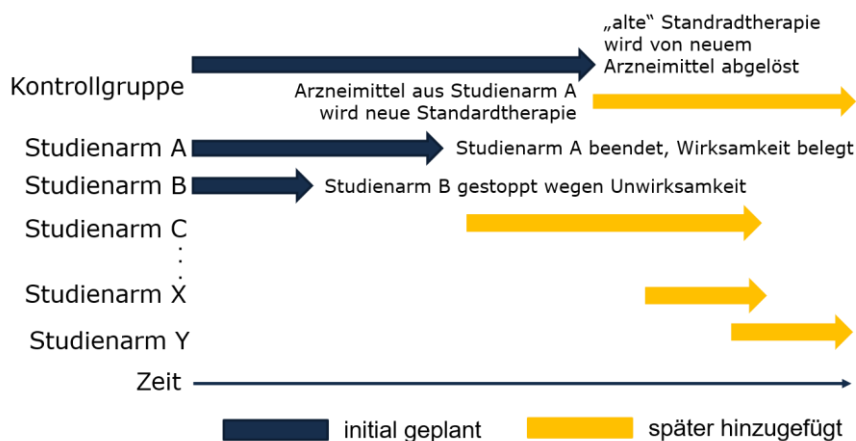


Abbildung 3: Ansatz von Plattform-Studien

Das zugrunde liegende Master-Protokoll einer Plattform-Studie definiert dabei von Beginn an die Kriterien für das Hinzufügen bzw. Beenden von Studienarmen. Die hierbei genutzten statistischen Methoden können eine randomisierte Behandlungszuweisung, Nutzung von

gemeinsamen Kontrollgruppen und sequentielle Analysen mit der Möglichkeit vorsehen, frühzeitig bei Erfolg oder Misserfolg Studienarme auslaufen zu lassen bzw. neue zu ergänzen.

Seite 9/13

C) Das Thema aus Sicht des vfa

Klassische Studienkonzepte wie einfache randomisierte klinische Prüfungen (RCTs) stoßen an ihre methodischen Grenzen und werden der Forderung nach einer raschen Translation von Grundlagenkenntnissen in die Klinik nicht gerecht, um den medizinischen Bedarf von Patienten möglichst schnell decken zu können. Zusätzlich stellt uns der Forschungsfortschritt vor neue Fragen in der Entwicklung, bei denen neue Wege möglich sein müssen. Deshalb werden RCT zunehmend durch flexibler durchführbare Studiendesigns ergänzt werden, die insbesondere auch unter operativen Gesichtspunkten effizienter sind. Solche komplexen Ansätze sind für die weitere Entwicklung der Medizin von hoher Bedeutung. Es muss dabei aber sichergestellt sein, dass die Ergebnisse solcher Studien valide und aussagekräftig sind. Dies ist insbesondere von Bedeutung, weil viele gängige statistische Verfahren die zusätzlich erzeugten Verzerrungen nur teilweise kompensieren können.

Erste Schritte zu einer breit angelegten Diskussion dieser Thematik wurden bereits unternommen – siehe Artikel Keller-Stanislawski et al. in Bulletin zur Arzneimittelsicherheit; Ausgabe Juni 2017: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/2-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=6

Aus Sicht des vfa sollten folgende Kriterien bei der Planung und Durchführung solcher komplexen Studienkonzepte beachtet werden:

Prospektive Vorgabe klarer Entscheidungskriterien

Im Prüfplan/Studienprotokoll müssen prospektiv klare Entscheidungskriterien/-hilfen definiert sein, in welchen Fällen welche Änderungen am Studiendesign vorgenommen werden können. Diese Entscheidungskriterien bilden wichtige Eckpfeiler im Zusammenhang mit therapiekritischen Entscheidungen und müssen von Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen bei der Antragstellung geprüft und bewilligt werden. Es muss aber trotzdem insbesondere bei explorativen Studien Flexibilität für Änderungen im Studiendesign möglich sein.

Bei Biomarkern sollte ein nachvollziehbarer Entscheidungsbaum vorgegeben werden, in welchen Arm ein Patient im Rahmen der klinischen Prüfung einzuschließen ist, wenn z. B. im Tumor verschiedene Biomarker parallel vorhanden sind. Für die Diskussion solcher Entscheidungshilfen sollte der Dialog mit den medizinischen Fachgesellschaften gesucht werden. Und wenn die Patienten dann einem Therapiearm zugewiesen wurden, muss es klare Kriterien geben, wann Pa-

tienten entweder in einen anderen Studienarm wechseln sollten oder ggf. ganz aus der aktiven Teilnahme in einer Studienbeobachtung (z. B. in den Survival follow up) ausscheiden. Bei dieser Entscheidung muss der Patient eingebunden werden; ein solcher Wechsel kann vom Patienten auch abgelehnt werden, und er würde die aktive Studienteilnahme beenden (siehe unten). Diese unabhängigen Entscheidungskriterien für den Weg eines Patienten durch die Studie müssen natürlich respektiert werden.

Seite 10/13

Komplexe Studiendesigns sind wichtig für explorative Studienphase

Anträge mit komplexen Studiendesigns, die im Grundansatz eine Studie umfassend von Phase I bis zur Phase III oder auch fließende Übergänge von einer Phase zur nächsten vorsehen, sind für Behörden und Ethik-Kommissionen nicht akzeptabel und wurden in der Vergangenheit von diesen vielfach abgelehnt.

Es ist aus Sicht des vfa nachvollziehbar, dass eine klare Unterscheidung zwischen der explorativen Phase (Phase I-II) und der konfirmatorischen Phase (Phase II-III) sichergestellt sein muss. Klar ist auch, dass der Schwerpunkt des Einsatzes komplexer Studiendesigns dabei in der explorativen Phase liegt. Im Prüfplan sollten die Sponsoren einer klinischen Prüfung aber die Gründe für den gewählten Ansatz auführen und so für die Überwachungsbehörden und Ethik-Kommissionen eine Möglichkeit schaffen, das gewählte Design formal nachvollziehen zu können. Einen Sonderfall stellen dramatische Effekte bereits zu Beginn der Phase I dar. Hier wird je nach Situation zu prüfen sein, wie eine zeitnahe Verfügbarkeit der Therapie im Alltag gewährleistet und weiter mit Studiendaten unterfüttert werden kann.

Für Phase-I- und Phase-II-Studien ist der vfa der Auffassung, dass adaptive Änderungen, die auch externe Faktoren (z. B. neue Erkenntnisse aus der Forschung) zum Anlass haben, hilfreich sein können, um die Entwicklung neuer Arzneimittel voranzutreiben und einen schnelleren Zugang für Patienten zu garantieren. Es wäre wünschenswert, dass in diesem Fall Änderungen akzeptierbar sind ohne als substantiale Änderung (substantial Amendment) einzeln durch Bundesoberbehörde und Ethik-Kommissionen genehmigt werden müssen, so lange Änderungskriterien detailliert vorgezifiziert sind. Das Gleiche wäre sinnvoll für phasenübergreifende Studien (multiphase trials), so lange Staging criteria klar präspezifiziert sind und von Behörden und Ethik-Kommissionen umfassend geprüft und genehmigt werden können.

Rein konfirmatorische Phase-III-Studien als RCT sollten dagegen eine klare, vordefinierte Hypothese haben, und das Design sollte nicht adaptiv sein. Änderungen des statistischen Analyseplans (SAP) sollten jedoch möglich sein so lange sichergestellt wird, dass der Auslöser dieser Änderung nicht Studiendaten oder externe Erkenntnisse sind.

Vermeidung von Verzerrungen (Bias) bei der statistischen Analyse

Seite 11/13

Ein wichtiger Aspekt, der von Behörden und Ethik-Kommissionen insbesondere bei den komplexen Studiendesigns hervorgehoben wird, ist die Gefahr der statistischen Unter- oder Überschätzung von Ergebnissen aufgrund von systematischen Fehlern bei der Beobachtung, Wiedergabe, Analyse und Berichterstattung (Bias). Um dies zu verhindern, muss im Prüfplan/Protokoll der Studie eine Beschreibung der möglichen Bias-Faktoren erfolgen, und es müssen die Maßnahmen (z. B. Sensitivitätsanalysen) nachvollziehbar dargestellt werden, mit denen das Auftreten von Verzerrungen verhindert oder zumindest in der Qualitätssicherung identifiziert werden kann. Auch der Umgang mit solchen Daten muss im Prüfplan dargelegt werden. Dies ist ein iterativer Prozess, und es wird empfohlen, die Unterlagen im Falle von Erkenntnisgewinnen - auch aus anderen klinischen Prüfungen - entsprechend zu ergänzen.

Klare Vorstellungen zum zeitlichen Horizont

Problematisch aus Sicht der Überwachungsbehörden und Ethik-Kommissionen ist insbesondere bei Plattform-Studien, aber auch anderen komplexen Studiendesigns, dass die Zahl der Targets und damit Substudien nicht immer von vornherein festgeschrieben ist. Damit könnte eine Studie durch den nachträglichen Einschluss neuer Targets/Prüfpräparate bzw. das Öffnen und Schließen von Studienarmen theoretisch „*ad infinitum*“ – also bis zur „Unendlichkeit“ – laufen.

Ein solches Vorgehen wäre aus verschiedenen Gründen nicht praktikabel, da z. B. gesetzliche Berichtspflichten über eine klinische Prüfung, bestimmte Qualitätssicherungsmaßnahmen etc. erst nach dem erfolgten Ende einer klinischen Prüfung zum Tragen kommen. Daher muss im Rahmen des Prüfplans ein klar erkennbares Ende der klinischen Prüfung definiert werden, oder diese Maßnahmen müssen bereits studienbegleitend erfolgen. So könnte auch ein offenes Ende einer klinischen Prüfung akzeptabel sein, wenn adäquate Berichtspflichten/Audits/Inspektionen für die einzelnen eingesetzten Substanzen bzw. die Studien sichergestellt werden.

Es wäre wünschenswert, dass klar definiert wird, wie solchen Berichtsanforderungen/-pflichten bei den einzelnen Substudien/Armen nachgekommen werden kann. Sinnvoll wäre z.B. die Einreichung von Data Memos oder Reports nach Einstellung/Abschluss eines Arms oder Interim-Reports auf jährlicher Basis für jede eingesetzte Substanz/jeden Studienarm. Hier sollte eine gemeinsame Position von Sponsoren, klinischen Forschern, DMC (Data Monitoring Committee), Behörden und Ethik-Kommissionen zu Umfang und Format gefunden und festgelegt werden.

Klare Rolle für unabhängiges DMC

Seite 12/13

Entscheidungskriterien für die Umsetzung von Änderungen in einer laufenden klinischen Prüfung sollten nicht allein vom Sponsor umfassend bewertet werden. Daher spielen bei therapiekritischen Entscheidungen Gremien DMC - auch DSMB (Data Safety Monitoring Board) oder IDMC (Independent Data Monitoring Committee) genannt - eine wichtige Rolle. Ein DMC hat im Rahmen der Durchführung einer Studie eine bedeutende Funktion und bewertet z. B. erreichte Zwischenzielpunkte, hat Einfluss auf den weiteren Verlauf der klinischen Prüfung und ist für Entscheidungen zur Adaptionen am Studiendesign/SAP maßgebend. Für diese Komitees müssen daher vorab im Studienprotokoll klare Entscheidungskriterien definiert werden, die bei ihren Entscheidungen zu beachten sind.

Wichtig ist, die Unabhängigkeit solcher Gremien bzw. deren Entscheidungen sicher zu stellen. Für die Besetzung des DMC sind daher klare Vorgaben zu formulieren, die auch den Behörden und Ethik-Kommissionen vorzulegen sind. Diesen soll dadurch die Chance gegeben werden, die geplante Besetzung zu bewerten und so die Unabhängigkeit des Gremiums zu bewerten bzw. zu überprüfen.

Auch für das Zusammenspiel innerhalb des DMC müssen klare Regeln in einer sogenannten DMC Charter festgelegt werden – wer macht was, wer darf was, welche Daten werden angesehen, und auf Basis welcher Daten werden Entscheidungen getroffen (z. B. verblindete vs. entblindete Daten). Und auch die Zusammenarbeit mit den Behörden muss klar in den Vorgaben für das jeweils eingesetzte DMC enthalten sein. Denn das DMC muss bei schweren Sicherheitsvorfällen mit dem Sponsor der klinischen Prüfung und auch mit den zuständigen Behörden zusammenarbeiten und Transparenz über die getroffenen Entscheidungen und Hintergründe auf Basis der vorgegebenen Entscheidungskriterien herstellen können.

Studienpatienten einbeziehen

Bei adaptiven Designs ist die umfassende Aufklärung der Patienten besonders wichtig: Komplexe Studiendesigns müssen umfassend erläutert und die Chancen/Risiken klar benannt werden, damit sich mögliche Studienteilnehmer eine Meinung bilden und eine Entscheidung zur Studienteilnahme treffen können. Dies zu gewährleisten, stellt die beteiligten Prüfer bei der Aufklärung vor besondere Herausforderungen. Sponsoren klinischer Prüfungen müssen daher entsprechendes Informationsmaterial zur Verfügung stellen, das in möglichst einfachen Darstellungen den Gang der Patienten durch die Studie und die mit einer Studienteilnahme verbundenen Chancen/Risiken klar aufzeigt. Auch müssen bei der Hinzufügung oder Schließung von Studienarmen alle Patienten (beteiligte und neu einzuschließende) informiert werden, damit sie der geplanten Änderung der Studie folgen und ggf. auch aus einer aktiven Studienteilnahme (z. B. in eine Nachbeobachtungsphase) ausscheiden können.

Hierbei ist wichtig, dass dies nicht zu einem Informations-„Overload“ bei den Patienten führt. Die Informationen sollten daher auf relevante Aspekte für die Studienarme, die den jeweiligen Patienten betreffen bzw. für ihn in Frage kommen, fokussiert sein. Die Festlegung geeigneter Ansätze zwischen dem Sponsor der Studie und insbesondere den Ethik-Kommissionen ist hier eine wichtige Grundvoraussetzung.

Diskussion mit den Entscheidern über Erstattung

Für die Nutzenbewertungsagenturen national/international bilden randomisiert kontrollierte Studien (RCT) den Goldstandard des wissenschaftlichen Belegs, um klinische Effekte im Sinne des kausal begründeten Nutzens und Schadens bewerten zu können. Seitens der Nutzenbewertungsagenturen muss ausdrücklich anerkannt werden, dass zahlreiche Varianten des RCT-Studiendesigns genutzt werden, um berechtigten kritischen Einwänden sinnvoll zu begegnen und sich den Herausforderungen dynamischer klinischer Forschungskontexte stellen zu können – und dazu gehören auch komplexe Studiendesigns; diese können nicht grundlegend abgelehnt werden

Grundlegend ist daher ein umfassender Dialog mit den Entscheidern über Erstattung wichtig. Aber es sind in der Vergangenheit z. B. seitens des IQWiG auch Anforderungen an Studiendesigns im Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin formuliert worden, die methodisch ein Idealbild darstellen, aber z. B. aufgrund der geforderten Patientenzahlen nicht realistisch durchführbar sind und teilweise ethisch nicht akzeptabel wären. Es muss daher immer auch der Aspekt der praktischen Durchführbarkeit von klinischen Prüfungen im Auge behalten werden; pragmatische Lösungen, insbesondere wenn sie breit diskutiert und konsentiert sind, müssen auch für die Entscheider über die Erstattung im Rahmen der Zusatznutzenbewertung akzeptabel sein.

Bei der Diskussion mit Stakeholdern sollten daher alle Aspekte und Akteure berücksichtigt und explizit auch die Nutzenbewertungsagenturen in die Diskussion akzeptabler Studiendesigns - bzw. Anforderungen daran – einbezogen werden, damit die Ergebnisse solcher klinischen Prüfungen auch umfassend in Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren anerkannt werden.

Diskussion mit allen Stakeholdern

Generell ist ein intensiver Dialog aller Stakeholder wichtig, denn nur dieser kann zu für alle Beteiligten tragfähigen und akzeptablen Lösungen beitragen. Der vfa steht einer solchen breit angelegten Diskussion offen gegenüber. Wichtig ist aber auch, diesen Aspekt nicht nur auf nationaler Ebene zu diskutieren, sondern auch die internationale Perspektive im Rahmen dieses Dialogs anzugehen.