

Handreichung für die Bewertung von Phase I-, insbesondere von First-in-Human-Prüfplänen und –Prüfstellen bei gesunden Probanden durch Ethik-Kommissionen vom 23. Juli 2019

Die nachfolgende Handreichung basiert auf der Analyse der First in Human (FIH) - Studie der Firma Bial mit BIA 10-2474 im Januar 2016, den bisherigen Erfahrungen mit FIH-Studien und Erkenntnissen aus Inspektionsberichten der Bundesoberbehörden zu Phase I-Prüfstellen. Die nachfolgend genannten Punkte sollten insbesondere bei FIH-Studien, d.h. bei Studien mit neuen Substanzen, die bei gesunden Probanden durchgeführt werden, besonders sorgfältig geprüft werden. Für FIH-Studien vor allem in der Onkologie, wenn wegen der Risiken des Prüfartzeimittels, z.B. eines Zytostatikums, eine Anwendung bei gesunden Probanden nicht vertretbar ist, müssen die nachfolgenden Hinweise entsprechend adaptiert werden, wobei es bei onkologischen klinischen Prüfungen in der Regel zu den zusätzlichen Voraussetzungen gehört, dass diese Studien in einer onkologischen Spezialabteilung mit entsprechender Expertise des ärztlichen und des Pflegepersonals stattfinden müssen.

Die angestrebte Indikation muss deutlich erkennbar sein, denn nur dann kann die Ethik-Kommission die Anforderung des § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 AMG adäquat prüfen, wonach „die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person), und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die ärztliche Heilkunde vertretbar“ sein müssen.

Bei FIH-Studien (und den meisten Phase I-Studien mit nicht zugelassenen Arzneimitteln) sind integrierte Prüfpläne mittlerweile sehr häufig und werden zunehmend von Behörden akzeptiert. Integrierte Protokolle sollten durch die Ethik-Kommission nur unter bestimmten Voraussetzungen zustimmend bewertet werden. Diese wären:

- Vorlage der überarbeiteten Patienteninformation, nach jedem Dosisschritt für den neue aufklärungspflichtige Informationen, z.B. zur Verträglichkeit (UAW) vorliegen.
- Vorlage eines umfassenden Safety Assessments mit Pk-Daten nach jeder Teilstudie.

Begründung: Integrierte FIH-Studien bündeln in einem Prüfplan verschiedene Fragestellungen wie z.B. Pharmakokinetik ansteigender Einmaldosierungen, ansteigender Mehrfachdosierungen, Interaktionen mit Nahrungsmitteln und pharmakodynamische Wirkungen. Die Einbeziehung von Arzneimittelbehörden und Ethik-Kommissionen vor Beginn des jeweils nächsten Studienteils ist dabei oft explizit nicht vorgesehen. Dieses Vorgehen erlaubt keine adäquate Bewertung der Risiko-Nutzen-Abschätzung der gesamten Studie. Hinzukommt, dass die Probanden ein Anrecht auf eine jeweils dem aktuellen Stand des Wissens entsprechende Aufklärung haben, d.h. nach jeder Teilstudie muss vor Beginn der nächsten Teilstudie die Probanden-/Patienteninformation auf den neuesten Stand gebracht werden. (Es empfiehlt sich bezüglich der Aufklärung der Patienten/Probanden regelhaft eine Selbstverpflichtung der Prüfer vorzunehmen die jeweils neuesten Erkenntnisse zu Risiken umgehend mündlich zu übermitteln und dies zu dokumentieren. Diese Änderungen sind dann der zuständigen Ethik-Kommission vorzulegen (wesentliche Änderung gemäß § 10 GCP-V). In diesem Kontext sei darauf hingewiesen, dass der Verordnungsgeber diese Situation explizit in § 8 Abs. 3 Satz 2 GCP-V im Sinne des Patientenschutzes aber

auch unter Beachtung von Sponsorinteressen eigens geregelt hat: Danach verkürzt sich die Bearbeitungsfrist der Ethik-Kommission auf 14 Tage bei einer klinischen Prüfung der Phase I, die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer von dieser Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut.

Von der Ethik-Kommission ist auch zu prüfen, ob die maximale Exposition oder Dosis definiert wurde und gerechtfertigt ist. Generell sollte die maximale Exposition bei Gesunden innerhalb des geschätzten pharmakodynamisch wirksamen Dosisbereiches bei Patienten liegen. Die Bestimmung der Maximal Tolerierbaren Dosis (MTD) ist bei gesunden Probanden kein ärztlich vertretbares Erkenntnisziel mehr (CHMP /SWP/28367/07 Rev. 1: 7.5).

Die zu prüfenden ‚Therapien‘ müssen detailliert und exakt bezüglich Dosierung, Dauer, und zeitlichem Ablauf beschrieben sein.

Individuelle und studienbezogene Abbruchkriterien müssen genau angegeben werden. Wenn in einer FIH-Studie nur Gesunde eingeschlossen werden, muss jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis (serious adverse event, SAE) nach erfolgter Gabe der Prüfmedikation zunächst als studienbedingt angesehen werden und zumindest zu einem temporären Halt der Studie führen, bis das Vorliegen einer kausalen Beziehung geklärt ist. Schwere Ereignisse, die nicht die SAE-Kriterien erfüllen (severe AE), nach erfolgter Gabe der Prüfsubstanz bei zwei Probanden der gleichen Kohorte sind ebenfalls als Abbruchkriterien zu definieren. Auf entsprechende Angaben dazu im Prüfplan ist gemäß der aktuellen EMA-Guideline zu FIH-Studien (s.S.19/22 Mitte, Link siehe unten) besonders zu achten

Die Ergebnisse aller vorklinischen Untersuchungen müssen in der Investigator’s Brochure (Prüferinformation) vorgelegt werden. Die diesbezügliche Vollständigkeit sollte der Ethik-Kommission vom Sponsor bei Antragstellung bestätigt werden.

Anhand der IB sollte geprüft werden (sofern möglich), wie sich das therapeutische Potential der Prüfsubstanz darstellt, bei verfügbaren Therapiealternativen auch im Vergleich dazu.

Es müssen alle Teilnehmer einer Dosisstufe in die Bewertung eingehen, bevor die nächste Dosisstufe begonnen wird. Dies schließt auch ein, dass alle Pk-Daten der zuletzt durchgeführten Dosis-Gruppe vorliegen sollten, bei Inhibitoren auch die Inhibitionsdaten, bzw. andere geeignete Wirkungsmarker.

In wichtige Entscheidungen, z.B. Fortführung der Dosissteigerungen, sollte externe ‚unabhängige Expertise‘ i.S. eines DSMB/DMC einbezogen werden. Die Mitglieder sind zu benennen und müssen über eine adäquate Expertise verfügen, die zu belegen ist.

Die aktuelle EMA-Guideline zu FIH-Studien: Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products 2017 (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf), ist zu berücksichtigen.

Zur Orientierung, welche Prüfmedikamente mit besonderen Risiken einhergehen, kann die Auflistung der englischen Arzneimittelbehörde vom 1. Februar 2016 nützlich sein (<https://www.gov.uk/guidance/clinical-trials-for-medicines-apply-for-authorisation-in-the-uk#applications-that-need-expert-advice>). Ein Anspruch auf Vollständigkeit ist damit nicht verbunden.

Auch Phase I-Studien sollten zeitnah in einem öffentlich zugänglichen Register gemeldet sein.

Bei der Bewertung der Prüfzentren ist – auch auf Basis von Erfahrungen der Überwachungsbehörden - auf folgende Punkte besonderes Augenmerk zu legen:

Die Prüfstelle muss über eine SOP (Standard Operation Procedure) über das Verhalten im medizinischen Notfall verfügen. Wichtig ist, dass hier die Notfalkette abgebildet ist. (Melden des Notfalls durch Probanden (Notfallknopf am Bett oder am Körper) – Versorgung durch Mitarbeiter, medizinisches Fachpersonal, ärztliches Personal mit den erforderlichen Fachkenntnissen vor Ort – Organisation des Transportes ins Krankenhaus (Rettungsdienst, nahegelegene Klinik mit Intensivstation). Hierbei ist darauf zu achten, dass vor Beginn einer FIH-Studie bereits Kontakte bestehen. Kooperierende Kliniken sind über die Studienaktivitäten zu informieren. Der Prüfer sollte für jede FIH/frühe klinische Prüfung ein Risk-Assessment durchführen, welches grundsätzlich auf einer SOP basiert und für jede klinische Prüfung vorab dokumentiert werden sollte. Dabei soll der Prüfer unter Berücksichtigung des Prüfzentrums, der Ausrüstung, des Personals etc. die möglichen Risiken durch die Prüfpräparate (IMPs), NIMPs und Prozeduren identifizieren und geeignete Maßnahmen zur Minimierung etablieren (CHMP/SWP /28367/07 Rev. 1: 4; ICH GCP 2.13, 5.6.1).

Für den behandelnden Notarzt und die in der Klinik weiterbehandelnden Ärzte muss ein Informationsblatt bereitliegen, in dem die Ziele der Studie, die Charakteristika der Prüfsubstanz, der Wirkmechanismus und die möglichen unerwünschten Ereignisse und Risiken zusammengefasst sind. Ggfs. sind Angaben zu möglichen Gegenmaßnahmen bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen, wie z. B. Gabe möglicher Antidote oder Dialyse darzustellen. Auch ein Kurzverlegungsbericht muss durch das Prüfzentrum zeitnah erfolgen und dem Notarzt zur Verfügung gestellt werden.

Die Prüfärzte und Pflegepersonal mit Studienerfahrungen (Study Nurses) müssen in notfallmedizinischen Maßnahmen auch unter den Bedingungen vor Ort regelmäßig geschult sein.

Während der Erstanwendung bei FIH-Studien sollte zusätzlich ein Notarzt, in der Regel ein Facharzt für Anästhesie oder Innere Medizin, für einen der Prüfmedikation angemessen definierten Zeitraum nach Applikation vor Ort zur Verfügung stehen.

Die Applikationszeitpunkte müssen so gewählt werden, dass im Notfall ausreichend Reaktionszeit gewährleistet ist.

Die Probanden sind entsprechend zu überwachen (z.B. mindestens 24 h nach Gabe der Prüfsubstanz am Monitor, Nachtwache). Die Prüfstelle sollte stets wissen, wo sich die Probanden befinden (vor allem bei Prüfstellen mit ‚Auslauf‘).

Ausreichend medizinisches Fachpersonal muss rund um die Uhr im Haus zur Verfügung stehen (Pflegepersonal mit Studienerfahrung und Arzt, beide mit regelmäßigem Notfalltraining). Allein kann niemand einen Notfall adäquat versorgen.

Es ist für eine entsprechende apparative Ausstattung für die Notfallversorgung zu sorgen (Medikamente, Defibrillator, Transportmonitor, Sauerstoff, Utensilien zur Sicherung der Atemwege, etc.). Ärztliches Studienpersonal und Study Nurses müssen mit der Handhabung vertraut sein.