

Medizinische Ökonomie

Multinationale klinische Therapiestudien (MTS)

Design, Management und Kosten

Pierre Demol, Thomas R. Weihrauch*

Zusammenfassung. Im Rahmen der Entwicklung von Arzneimitteln werden zunehmend multinationale klinische Therapiestudien (MTS) mit einem gemeinsamen Protokoll durchgeführt. Sie werden vor allem dann geplant, wenn eine Fragestellung, die spezifische Bedingungen erfordert (wie etwa die Verfügbarkeit von Patienten mit einer seltenen Erkrankung, eine ganz bestimmte Infrastruktur oder Sachkenntnis in Untersuchungszentren) in einer akzeptablen Zeitspanne untersucht werden soll. Eigene Erfahrungen zeigen, daß Studienvorbereitung sowie Auswertung und Dokumentation bei multinationalen Studien wesentlich mehr Zeit erfordern als bei multizentrischen Studien innerhalb eines Landes. MTS werfen eine ganze Reihe von Problemen auf, die auf Unterschiede in der medizinischen Praxis und Kultur, behördlichen Vorschriften und der Studienorganisation zurückzuführen sind. MTS sollten auf Länder und dort auf Zentren mit ähnlichen medizinischen Verfahren beschränkt werden. Die entscheidende Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung einer Studie ist – vom ersten Entwurf eines Protokolls bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse – eine gut koordinierte Teamarbeit mit einem effektiven Projektmanagement.

Med. Klin. 92 (1997), 117–123.

Summary. The Multinational Clinical Trials – Design, Management and Costs. The development of new drugs requires increasingly the performance of large multinational clinical trials (MCT) with a common protocol. They must be planned when the demonstration of a hypothesis, which requires specific conditions (for example availability of patients with rare diseases, a particular infrastructure or expert knowledge in trial centers) has to be proven in an acceptable time. Our own experience has shown that such multinational trials are more time-consuming in their preparation and their analysis than multicenter trials which are run in one country. MCTs are associated with complex problems due to many differences in medical culture, treatment strategies, administrative guidelines, etc., between countries. When possible MCTs should be realized in countries and centers with relatively similar medical practices. A global coordination is necessary to control the progress of the trial in the different countries. The major requirements for the successful realisation of an MCT, from the writing of the first draft of the protocol until the publication of the results, are a well-coordinated multidisciplinary team and an effective project management.

Med. Klin. 92 (1997), 117–123.

Bei der Bewertung neuer Arzneimitteltherapien spielen klinische Prüfungen eine Schlüsselrolle. Diese laufen in klar definierten Phasen ab (Tabelle 1). Nur durch einen wissenschaftlich einwandfreien Beweis können die internationale medizinische „community“ und die zuständigen Gesundheitsbehörden vom Wert einer neuen Arzneimitteltherapie überzeugt werden. Dies gilt in ganz besonderem Maße für Arzneimitteltherapiestudien. Multinationale Therapiestudien (MTS) werden prospektiv an einem großen randomisierten Patientenkollektiv als klinische Prüfungen in Phase IIb/III der klinischen Entwicklung oder nach der Einführung des Arzneimittels als sogenannte Interventionsstudien durchgeführt (Prüfung des Einflusses auf

Morbidität und Mortalität, das heißt „outcomes research“) (Tabelle 1). An diesen Studien beteiligen sich Zentren aus mehreren Ländern und werden somit Teil einer multinationalen Therapiestudie. Neben einer Reihe von Gründen, die für multinationale Therapiestudien sprechen, gibt es aber auch zahlreiche Schwierigkeiten bei ihrer Planung und Durchführung. Trotzdem haben sich multinationale Therapiestudien in den letzten Jahren zunehmend durchsetzen können.

Auf der Grundlage der bei solchen multinationalen Therapiestudien gesammelten eigenen Erfahrungen sollen im folgenden die praktischen Aspekte diskutiert und einige Empfehlungen für eine erfolgreiche Organisation und einen erfolgreichen Abschluß von multinationalen Therapiestudien ausgesprochen werden. Übersichten zu einigen grundlegenden Aspekten sind

in den letzten Jahren erschienen [5–7]. Die Zahl der multinationalen Studien in Europa ist in den letzten Jahren geradezu explodiert: zwischen 1990 und 1995 ist sie von 100 auf 1015 gestiegen [1].

Auf kardiovaskulärem Gebiet muß heute eine sehr hohe Zahl von Patienten („megatrial“) rekrutiert werden, um einen Effekt auf die Mortalität wissenschaftlich eindeutig nachzuweisen (siehe Tabelle 2).

Ein Beispiel dafür ist die GUSTO-I-Studie („Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries“). Bei der Planung dieser Studie wurde die Rekrutierung von 41 000 Patienten einkalkuliert, um mit einer „power“ von 80% eine relative Reduzierung der Mortalität um 8% mit dem neuen Thrombolytikum (t-PA) gegenüber einer Standardtherapie (Strepto-

*Pharma Forschungszentrum, Bayer AG, Wuppertal.

Phase I Erstanwendung beim Menschen	Phase II (IIa, IIb) Erstanwendung bei Patienten	Phase III Breite klinische Prüfung	Phase IV Klinische Prüfung nach der Zulassung
<ul style="list-style-type: none"> • Gesunde, freiwillige Probanden • evtl. ausgewählte Patienten (z. B. bei Zytostatika) (n = 60 bis 80) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten der Zielindikationen • Pilotstudien (IIa), kontrollierte Studien an einer begrenzten Patientenzahl (n = 100 bis 500) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit den Zielindikationen unter Praxisbedingungen in Kliniken und beim niedergelassenen Arzt • Kontrollierte und nicht-kontrollierte Studien (n = 250 bis mehrere 1000) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr große Zahl von Patienten in den Zielindikationen • Nichtkontrollierte, kontrollierte und epidemiologische Studien (n = 5000 bis über 10 000)
Ziele	Ziele	Ziele	Ziele
<ol style="list-style-type: none"> 1. Verträglichkeit 2. Pharmakokinetik 3. Pharmakodynamik (evtl.) 4. Wirksame Dosis (evtl.) 5. Arzneimittelinteraktionen 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wirkung (Pharmakodynamik) 2. Wirksamkeit (Heilerfolg) 3. Dosisfindung (minimal wirksame/maximal wirksame und verträgliche Dosis) 4. Relative Verträglichkeit 5. Pharmakokinetik bei Begleiterkrankungen (z. B. Leber- und Nierenfunktionsstörungen) (IIb) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Absicherung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer großen Zahl von Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts, verschiedener Länder, unterschiedlicher Rassen, unterschiedlicher Lebens- und Ernährungsgewohnheiten 2. Art und Häufigkeit von UAW 3. Prüfung an Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, geriatrische Patienten 4. Klinischer Langzeitversuch <ul style="list-style-type: none"> - Toleranzentwicklung - Allgemeine Verträglichkeit - Wechselwirkungen - Aufklärung über Nebenwirkungen 5. Vergleich mit etablierten Behandlungsmöglichkeiten 6. Langzeitwirksamkeit bei chronischen Krankheiten 7. Sozioökonomische Bewertung und Ergebnissforschung (s. a. Phase IV) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Erfassung und Bewertung seltener Nebenwirkungen 2. Weitere Aufklärung des Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils 3. Studien in bestimmten Patientenpopulationen, z. B. Kinder, andere Rassen etc. 4. Langzeitfeldstudien zur Evaluierung des Einflusses der Therapie auf die Morbidität und Mortalität (Interventionsstudien) 5. Weitere Abklärung von Arzneimittelinteraktionen 6. Auffindung weiterer Indikationen; Prüfung derselben → Phase II 7. Sozioökonomische Bewertung und Ergebnissforschung (zusätzliche Studien, s. a. Phase III)
Ergebnisse der Phase I	Ergebnisse der Phase II	Ergebnisse der Phase III	Ergebnisse der Phase IV
<ol style="list-style-type: none"> 1. Erste Verträglichkeits-einschätzung bei gesunden Probanden 2. Pharmakokinetische Daten 3. Evtl. einige pharmakodynamische Basisdaten 4. Entscheidung über Fortsetzung der klinischen Prüfung 5. Festlegung der Erstanwendungsdosis am Patienten und des Dosisintervalls 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosisbereich für Einzeldosis, wiederholte Dosis und Applikationsintervall bekannt 2. Spezifische pharmakokinetische Daten 3. Spezifische pharmakodynamische Daten 4. Erste Verträglichkeitsabschätzung beim Patienten 5. Entscheidung über die Fortsetzung der klinischen Prüfung 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indikationen und Kontraindikationen 2. Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung 3. Art, Dauer und Häufigkeit von Nebenwirkungen 4. Unbedenklichkeit vorhanden 5. Vergleichbarkeit/Überlegenheit mit/zur Standardtherapie belegt 6. Antrag auf Zulassung des Arzneimittels bei der zuständigen Behörde (BfArM, FDA usw.) geplant 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Abgesichertes Wissen über den Stellenwert des neuen Medikamentes hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit (Arzneimittelsicherheit) 2. Wissen über den Einfluß auf Morbidität und Mortalität 3. Eventuell Auffindung neuer Anwendungsgebiete

Tabelle 1. Zielsetzungen und Ergebnisse der Phase I bis IV der klinischen Prüfung.

kinase) zu beweisen (mit $\alpha = 0,05$). In 15 Ländern und 1081 Krankenhäusern wurden effektiv 41 021 Patienten in 26 Monaten rekrutiert [4]. Es wurde eine relative Reduktion von 14% (6,3% Mortalität mit t-PA versus 7,4% mit Streptokinase, $p = 0,001$) gezeigt, die jedoch mit einer erhöhten Anzahl

hämorrhagischer Schlaganfälle in der t-PA-Gruppe verbunden war. Anhand dieses Beispiels läßt sich die Dimension heutiger multinationaler Therapiestudien sowohl in ihrer wissenschaftlichen Konzeption als auch in ihrer Logistik, ihrem Management und ihren Kosten erkennen.

Definition multizentrischer und multinationaler Studien

„Eine multizentrische Studie ist eine Einzelstudie, an der mehrere Zentren beteiligt sind und bei der darauf abgezielt wird, die Daten, die in den verschiedenen Zentren erhoben wer-

Studie (Jahr d. Abschl.)	Rekrutierung		Anzahl			Ziele
	Monate	Rate/Z.	Pat.	Zentren	Länder	
1. ISIS-2 (1988)	24	1,3	17 187	417	17	Thrombolyse, MI-Überlebensrate
2. ISIS-3 (1991)	17	3	41 299	914	21	s. ISIS-2
3. ISIS-4 (1995)	25	2,1	58 050	1 086	31	s. ISIS-2 (Ifd.)
4. GUSTO-I (1993)	26	1,5	41 021	1 081	15	Thrombolyse/MI-Überlebensrate
5. GUSTO-IIb	17	1,3	12 142	373	13	s. GUSTO-I
6. 4S-Study	15	5,2	7 207	93	5	Präv. in KHK

Tabelle 2. Durchgeführte multinationale*, multizentrische kardiovaskuläre Studie mit vereinfachten Protokollen und CRFs**. (*Einige Studien waren multikontinental, zum Beispiel ISIS-3. **In einer Studie wie ISIS-3 gab es keine CRFs, sondern eine zentrale Randomisierungsstelle.)

den, als einen Datensatz zu behandeln. Eine multinationale Studie ist eine Einzelstudie, die in zwei oder mehr Ländern unter einem gemeinsamen Studienprotokoll durchgeführt wird und bei der die Daten für eine gemeinsame Auswertung kombiniert werden“ [2]. Alle multinationale Studien sind also gleichzeitig auch multizentrische Studien, aber nicht alle multizentrischen Studien sind multinational.

Vorteile multinationaler Studien

Gründe für die Durchführung und Vorteile von multinationalen Therapiestudien sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Der Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit muß durch mindestens zwei beweiskräftige Studien, sogenannte Pivotal-Studien, erbracht werden („science must be reproducible“). Die Fallzahl muß groß genug sein für eine statistisch einwandfreie Absicherung der Ergebnisse. Neben solchen Phase-IIb/III-Studien (Tabelle 1) mit einem Wirksamkeitsnachweis werden heute neue Therapieprinzipien zunehmend durch Studien vom sogenannten Interventionstyp abgesichert und etabliert, für die „harte“ Zielgrößen definiert sind, das heißt Daten zur Morbidität und Mortalität (= „outcomes research“). Häufig werden auch Daten zur Lebensqualität erhoben. In beiden Fällen wird der Träger (Sponsor) der Therapiestudien versuchen, die Studie so schnell wie möglich durchzuführen, das heißt die Rekrutierung geeigneter Patienten zu beschleunigen.

Die Rekrutierung von Studienpatienten kann auch deswegen schwierig sein, weil der Prüfplan eine spezielle Infrastruktur erfordert, die nicht zum generellen Standard aller Krankenhäuser gehört. Eine unserer Studien, in der eine für neurologische

Notfälle entwickelte Medikation geprüft wurde, konnte nur in solchen Zentren durchgeführt werden, die über Ambulanzen mit einer speziellen Vorrichtung für die Applikation von Arzneimitteln und Personal mit einer Spezialausbildung verfügten. Wegen dieser Vorbedingungen mußte die Studie multinational durchgeführt werden.

Die Prüfung und Einführung einer neuen Therapie mit Hilfe einer Interventionsstudie bedarf sehr oft einer Patientenzahl, die nur durch die Kooperation von Zentren aus verschiedenen Ländern realisiert werden kann. Die Wirksamkeit der neuen Therapie kann so auch unter verschiedenen Bedingungen (Lebensstil, Diät, Begleittherapie usw.) erprobt werden. Zusätzlich werden damit zahlreiche Ärzte in die Lage versetzt, einen Beitrag zur Wissenschaft zu leisten und Erfahrungen mit einer neuen (Arzneimittel-) Therapie zu sammeln.

Probleme bei multinationalen Studien

Jeder, der sich der Herausforderung, eine multinationale Therapiestudie zu organisieren, gestellt hat, ist mit einer Reihe so beachtlicher Probleme konfrontiert worden, daß er sich im nachhinein fragte, warum die Studie schließlich doch noch erfolgreich abgelaufen ist. Die Schwierigkeiten, die gewöhnlich bei multizentrischen Prüfungen innerhalb eines Landes auftreten, sind allgemein bekannt und sollen hier nicht näher beleuchtet werden. Multinationale Studien erhöhen die Komplexität der Studiendurchführung um ungefähr 25% und jedes zusätzliche Land um 35% [1].

Medizinkultur und -praxis

Die Hauptursache für Schwierigkeiten bei multinationalen Therapiestudien liegt in den Unterschieden in der

Vorteile und Voraussetzungen	Probleme durch Unterschiede in
<ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit zum Nachweis eines numerisch kleinen Effektes auf harte Endpunkte (z. B. Mortalität bei koronarer Herzkrankheit in der Primär- und Sekundärprophylaxe) • Große Patientenzahl • Beschleunigung der Entwicklung/ Patientenrekrutierung • Breite Akzeptanz der Studienergebnisse • Einfluß auf den therapeutischen Standard • Patienten mit seltenen Erkrankungen • Große Ressourcen erforderlich • Einfaches Studiendesign • Einfache Datenerhebungsbögen • Gemeinsamer Qualitätsstandard • Projektmanagement 	<ul style="list-style-type: none"> • Medizinischer Kultur • Medizinischer Ausbildung und Handlungsweisen • Klassifikation der Erkrankungen • Voten der Ethikkomitees • Prävalenz der Erkrankungen • Genetik der Patienten • Therapie • Sprache • Diät, Gebräuche, Religion • Schreibweise (z. B. Zahlen und Daten) • Einsatz von Zentrallaboratorien • Kommunikationssystemen (DV) • Ethischen und regulatorischen Aspekten (z. B. Einsetzbarkeit von Placebo) • Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Tabelle 3. Argumente für und gegen multinationale Therapiestudien.

Medizinkultur oder Medizinpraxis, die zwischen einzelnen Ländern bestehen. Zum Beispiel gibt es in Deutschland die in angelsächsischen Ländern unbekannt Indikation „Beeinträchtigung der Gehirnfunktion im Alter“, die andere Einschlußkriterien und eine andere Behandlung erfordert als zum Beispiel der Morbus Alzheimer.

Aus ethnischen Gründen kann es auch eine unterschiedliche Epidemiologie für spezifische Erkrankungen geben. Für eine größere multinationale Therapiestudie bei Patienten mit Schlaganfall mußten weiterhin in einer eigenen Studie Zentren in Großbritannien wegen Unterschieden in den Therapieplänen zum kontinentalen Europa (konservativ versus intensiv)

ausgeschlossen werden. Bei einer multizentrischen Studie müssen die wesentlichen Elemente des Studienprotokolls standardisiert werden. Dabei ergeben sich Probleme, da die klinischen Parameter von Land zu Land stark variieren, und dies sogar bei so etablierten Indikationen wie zum Beispiel der stabilen Angina pectoris (Zeit bis zum Beginn von pektanginösen Beschwerden bzw. der Zeit bis zum Einsetzen der Veränderungen im Elektrokardiogramm [EKG]). Psychometrische Skalen können kaum standardisiert werden; um Vorstudien zur Bestimmung der Unterschiede in den Scores zwischen einzelnen Ländern zu vermeiden, haben wir klinische Studien mit zwei oder drei parallelen

Scores für die Hauptzielgrößen durchgeführt.

Referenzarzneimittel werden als aktive Kontrolle (das heißt Standardtherapie) in klinische Phase-II- und Phase-III-Prüfungen miteinbezogen. Sie sind abgesehen von wissenschaftlichen Gründen (sozioökonomischer Vergleich) in einer ganzen Anzahl von Ländern erforderlich, um adäquate Preisverhandlungen mit den Gesundheitsbehörden zu führen und die Zulassung für ein neues Arzneimittel zu erreichen.

Die Anzeige unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW, englisch: ADR = „adverse drug reaction“) kann Probleme mit sich bringen, da hier in verschiedenen Ländern unterschiedlich vorgegangen wird. Obwohl alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet werden müssen, müssen Meldungen von schweren und unerwarteten Arzneimittelwirkungen genau und ohne Verzögerung ausgewertet werden, da sie der erste Hinweis darauf sein können, daß die Studie wegen einer jetzt ungünstigen Nutzen/Risiko-Relation abgebrochen werden muß.

Organisatorische Aspekte

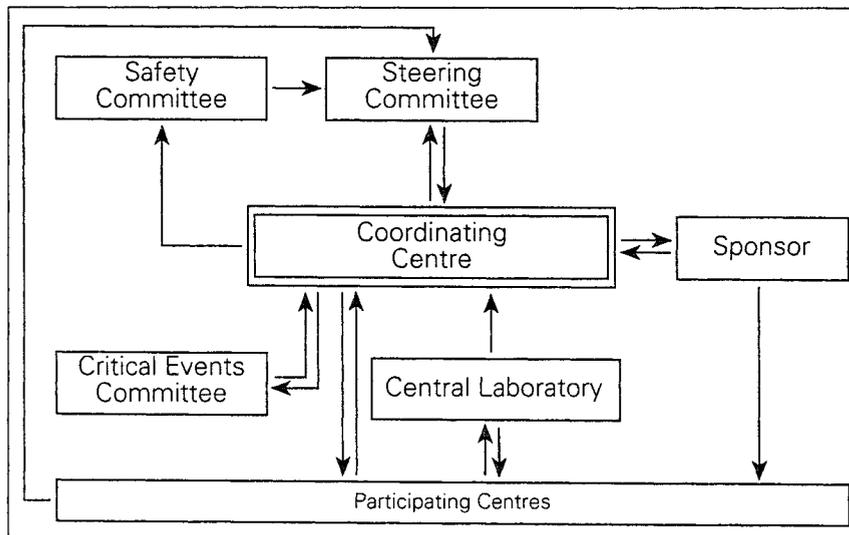


Abbildung 1. Flußdiagramm der Organisation einer typischen multizentrischen Studie.

Abbildung 1 gibt schematisch die Organisation einer multinationalen Therapiestudie wieder, Abbildung 2 stellt den zeitlichen Ablauf einer derartigen Studie dar.

Angesichts der Probleme, die durch die Unterschiede in der medizinischen Kultur und Praxis verursacht werden, ist es äußerst wichtig, das Studienprotokoll zwischen den teilnehmenden Prüfern (principle investigators) zu harmonisieren. Dabei müssen die Erfordernisse des Studienziels und die vorhandenen Möglichkeiten innerhalb der einzelnen Zentren berücksichtigt werden. Es bedarf vieler Monate sorgfältiger Verhandlungen mit Kollegen innerhalb des pharmazeutischen Unternehmens und Prüfern aus den teilnehmenden Ländern, um ausgehend von der groben Studienskizze die endgültige Version eines multinationalen Therapiestudienprotokolls zu erarbeiten. Diese Arbeit sollte unter der engagierten Leitung eines Mitarbeiters des Unternehmens und des wissenschaftlichen Leiters sorgfältig geplant und durchgeführt werden. Dies führt zu einem weiteren organisatorischen Aspekt, dem des „study coordinating

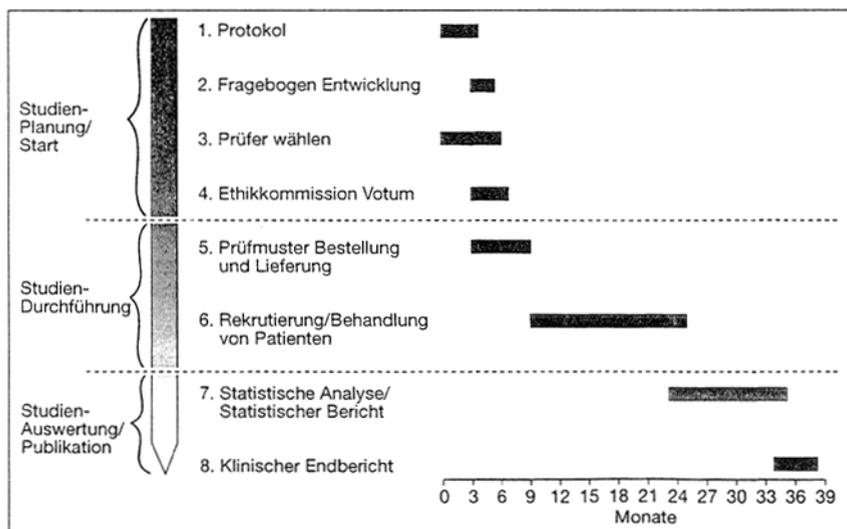


Abbildung 2. Multizentrische klinische Studien (Ablauf).

centre“. Das zentrale Management einer Studie erfordert einen internationalen wissenschaftlichen Lenkungsausschuß (coordinating centre). Dieser wird sich zusammensetzen aus international anerkannten Wissenschaftlern aus allen teilnehmenden Ländern, die die Prüfung von der Planungsphase bis zum Abschlußbericht betreuen werden. Abhängig vom Umfang der Studie und anderen Faktoren ist es wichtig, Ausschüsse für die einzelnen Aufgaben aufzustellen; zum Beispiel einen Protokollausschuß (schriftlicher Entwurf, Komplettierung, Änderungsnachträge), einen Lenkungsausschuß (steering committee: Einschluß/Ausschluß von Studienzentren, Meetings der Investigatoren, technische Aspekte), einen Überprüfungsausschuß (critical event committee: zum Beispiel Bestimmung der Patienten für eine „valid for efficacy“-Analyse), einen Sicherheitsausschuß (safety committee: ein unabhängiger Ausschuß für die Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Weiterführung der Studie) oder einen Ausschuß, der sich um die Abfassung medizinischer Berichte und Publikationen kümmert.

Während der Vorbereitung einer Studie sollten technische Probleme ausgeräumt werden, damit sie später nicht den Start der Studie verzögern. Ist die Prüfsubstanz noch nicht im Handel zugelassen, können während der Vorbereitungsphase Zollbestimmungen und die für Export/Import notwendigen Dokumentationen beträchtliche Zeit in Anspruch nehmen. In Spanien muß zum Beispiel das Studienprotokoll durch das Gesundheitsministerium und die Ethikkommission genehmigt werden, bevor der Antrag auf die Einfuhr der Prüfsubstanz gestellt werden kann. Dies kann bis zu sechs Monate in Anspruch nehmen. Die Logistik der Belieferung der Zentren kann sich so zu einem eigenen komplexen Projekt entwickeln. Das gleiche gilt für die Erhebungsbögen (case record forms = CRFs), die nach Komplettierung des Studienprotokolls in verschiedene Sprachen übersetzt, gedruckt und an die verschiedenen Zentren versandt werden müssen. Die Erhebungsbögen werden während der Studie von den klinischen Monitoren in den einzelnen Ländern eingesammelt (es sei denn, die Daten werden vom Prüfer direkt elektronisch einge-

geben = remote data entry [RDE]) und müssen vor der Weiterleitung an die Statistiker vom Überprüfungsausschuß und Sicherheitsausschuß durchgesehen werden. Unklarheiten, die durch Fehler oder unverständliche Einträge entstehen, werden durch vorher festgelegte Verfahren beseitigt.

Aus diesem Grunde ist ein zentralisiertes Datenmanagement von entscheidender Bedeutung. Es ermöglicht den sofortigen Zugang zu allen klinischen Daten und dient als ein internationaler Sicherheitsdatenpool. Die Prüfsubstanz sollte zur Gewährleistung von Qualität und Uniformität zentral hergestellt werden. Laborwerte und Proben für die Pharmakokinetik sollten in einem zentralen Labor analysiert werden.

Ein Zeitverlust bei klinischen Studien kann durch eine Überschätzung der Zahl der für eine Studie zur Verfügung stehenden Patienten verursacht werden. Dieses Phänomen wurde in einer Reihe von Studien beobachtet (Veterans Administration Studie instabile Angina pectoris [VA-Studie], Ticlopidin-Aspirin-Stroke-Studie [TASS], Lipid-Research-Clinics-Coronary-Primary-Prevention-Trial [LRCCPT]) und ist als sogenanntes „Lasagna's Gesetz“ bekannt. Die Überschätzung ist ein Ergebnis der im Protokoll definierten Einschluß- und Ausschlußkriterien und kann die Zahl der geeigneten Patienten beängstigend schrumpfen lassen (Tabelle 4). Dies muß mit den beteiligten Biostatistikern diskutiert werden, die ja Angaben über die benötigte Zahl der Patienten zu machen haben. Vor dem Beginn der eigentlichen Studie sollte man die Praktikabilität des Protokolls in einer vorgeschalteten Pilotstudie testen.

Einige der heute entwickelten Arzneimittel und Indikationen erfordern multinationale, multizentrische Stu-

dien. Die Dauer dieser umfangreichen Studien hängt in erster Linie von der Rate der Rekrutierung von Patienten pro Zentrum ab (Tabelle 2). Besteht die Chance einer Zeitersparnis, dann handelt ein multinationales Unternehmen nur konsequent, wenn es die Zahl der an einer Prüfung teilnehmenden Zentren erhöht und viele unterschiedliche Länder miteinbezieht [6, 7].

Regulatorische Aspekte und Aspekte der Qualität

Trotz der Bemühungen um eine Vereinheitlichung der regulatorischen Rahmenbedingungen für die klinische Entwicklung neuer Arzneimittel gibt es immer noch regionale Unterschiede, die bei multinationalen Therapiestudien Probleme verursachen. Wenn zum Beispiel eine transatlantische Prüfung mit einer Behandlungsdauer von drei Monaten geplant wird, müssen die klinischen Prüfer in Europa die Ergebnisse einer sechs Monate dauernden präklinischen Toxizitätsstudie abwarten, während ihre amerikanischen Kollegen bereits dann beginnen können, wenn über drei Monate toxikologische Daten gesammelt wurden.

Ein weiteres gesetzliches Hindernis kann durch die unterschiedlichen Regelungen entstehen, die für die Einwilligung nach Aufklärung des Patienten bestehen. Hier gibt es nach „guter klinischer Praxis“ („good clinical practice = GCP“) Regeln, die zwar keinen rechtsverbindlichen Charakter haben, aber in Form einer Richtlinie für die Europäische Union (EU), die die Durchführung klinischer Studien nach GCP-Regeln vorschreibt, seit 1991 gültig ist [8]. Speziell bei Studien mit Einbeziehung komatöser Patienten und der Indikation einer akuten Erkrankung wie Schlaganfall oder Kopf-

Studie	Indikation	Anzahl der Patienten		Verhältnis
		Screening	Randomisierung	
VA-Studie	Instabile Angina	13 666	1 338	10:1
TASS	Transitorische Ischämie/Schlaganfall	8 814	3 069	3,8:1
LRCCPT	Herzinfarkt/Schlaganfall	436 679	3 810	115:1
SHEP*	Hypertonie	447 921	4 736	95:1
GISSI-1**	Herzinfarkt/Thrombolysie	31 826	11 806	2,7:1
GISSI-2	Herzinfarkt/Thrombolysie	38 086	12 490	3:1

Tabelle 4. Anteil der Patienten, die Protokollanforderungen der kürzlich durchgeführten Studien erfüllten. (*SHEP: Systolic Hypertension in Elderly Patients; **GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico).

verletzung gibt es die unterschiedlichsten Regelungen: entweder hat der klinische Prüfer die Entscheidungen zu treffen (die später bestätigt werden müssen), oder die Verwandten müssen zustimmen, oder es gibt die bindende Empfehlung eines offiziellen gesetzlichen Beobachters, die durch ein Gericht bestätigt werden muß. In solchen Notfallsituationen ist ein unbeeinflusstes Standardverfahren zur Rekrutierung von Patienten aus verschiedenen Ländern kaum zu realisieren.

Geht es um neue therapeutische Prinzipien bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, kommt es nicht selten vor, daß man mit den unterschiedlichsten Stellungnahmen von Ethikkommissionen konfrontiert wird. Dies kann durch unterschiedliche Therapiestandards oder unterschiedliche Ansichten über die Ethik von Therapieverfahren bedingt sein. Obwohl in einigen Ländern die Ethikkommissionen nicht Protokolle genehmigen, sondern eher den einzelnen Arzt beraten, wird dringend empfohlen, daß alle Ethikkommissionen, die in die Protokollbewertung involviert sind, ihre Zustimmung zu dem Protokoll geben (fünfte AMG-Novelle). Natürlich verlängert sich dadurch die Vorbereitungsphase der multinationalen Therapiestudie.

Schließlich gibt es große Unterschiede zwischen den Anforderungen an Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die im Verlaufe klinischer Prüfungen auftreten und die an die Gesundheitsbehörden der einzelnen Länder gemeldet werden müssen. Unterschiede bestehen bezüglich der Informationen (und ihrer schriftlichen Fixierung), die zur Verfügung gestellt werden müssen, und bezüglich der Zeitspanne, innerhalb derer die Meldung zu erfolgen hat.

Die internationale Einführung der „guten klinischen Praxis“- („good clinical practice“ = GCP“-)Richtlinien macht es jedoch leichter, die Qualität der Daten und der Schlußergebnisse zu garantieren [8].

Kulturelle Aspekte

Kulturelle Unterschiede können den reibungslosen Ablauf einer multinationalen Therapiestudie empfindlich stören. Eine geringere Rolle spielt hier noch die Übersetzung von Protokollen und Erhebungsbögen in verschiedene Sprachen, obwohl selbst beglaubigte

Übersetzungen dieser wissenschaftlichen Texte durch einen medizinischen Experten kritisch mit dem Ursprungstext verglichen werden müssen. Außerdem müssen Inhalt und/oder Format der Patienteninformation, der Text für die Einwilligung nach Aufklärung sowie Etiketten auf den Prüfmustern und andere Materialien den lokalen Gepflogenheiten oder Vorschriften angepaßt werden.

Am kritischsten sind die klare Interpretation und das Kodieren von freien Texteinträgen in Erhebungsbögen. Zum Beispiel ist die Interpretation von „Schwindel“ als Bestandteil der Liste unerwünschter Arzneimittelwirkungen bereits im Englischen vage; auf die Mannigfaltigkeit möglicher Bezeichnungen in anderen Sprachen sei hier nicht eingegangen. Versuche einer Reduktion dieser Mannigfaltigkeit können zu einer zu weitgehenden Vereinfachung und damit zu einer Verfälschung des Arzneimittelprofils führen.

Es ist allgemein bekannt, daß zwischen Nordeuropäern und Bewohnern mediterraner Länder Unterschiede in der Diät als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung bestehen. Werden multinationale Therapiestudien zu metabolischen Erkrankungen wie Diabetes oder Hyperlipoproteinämie durchgeführt, muß die Diät standardisiert werden. Das Problem dabei ist, daß die Ergebnisse dann nicht automatisch auf die Alltagssituation der Patienten in den einzelnen Ländern übertragen werden können.

Kosten

Die Kosten für eine multinationale Therapiestudie sind sehr hoch und resultieren aus der Komplexität dieser Studien: Kosten für Meetings des internationalen Teams, Meetings und Training der Prüfer, Zahlungen an Dritte als Erbringer von medizinischen Leistungen wie EKG, biochemische Tests etc., allgemeine Kosten für die Studienadministration etc. Neuerdings kommen Kosten für die vertragliche Verpflichtung von Auftragsforschungsorganisationen (contract research organisations = CRO) hinzu, falls die eigenen Kapazitäten des Unternehmens unzureichend sind. Weitere Aufwendungen sind interne Kosten für Personal (Überwachung, GCP-Aktivitäten, statistische Bearbeitung etc.) sowie Allgemekosten und Kosten für die Herstellung von Prüfmustern.

Einige Beispiele für die Kosten multinationaler Interventionsprüfungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Zur Frage, ob multinationale Therapiestudien eine kosteneffektive Maßnahme darstellen, wurde kürzlich gezeigt, daß sich bei einer ausgewählten Gruppe klinischer Studien in der Tat die Investitionen lohnen [1]. Klinische Prüfungen können sich allerdings auch als schlechte Investition erweisen, wenn die Prüfung mangelhaft durchgeführt und ausgeführt wird, die Resultate unklar oder irreführend sind, oder wenn die Ergebnisse nur anwendbar sind auf einen sehr kleinen Anteil der

Prüfung	Gesamtkosten (US \$)	Zielpopulation nach Risiko pro Jahr	Patientenzahl (pro Gruppe) (USA)
Lipidforschungskliniken Prüfung	150 Millionen	2,5 Millionen	1778
Multiple Risikofaktoren Interventionsprüfung	110 Millionen	5 Millionen	6400
Studie Chirurgie der Koronararterien	5 Millionen	50 000	390
Prüfung i. v. Streptokinase bei akutem Myokardinfarkt	3,25 Millionen	3,4 Millionen	427
Aspirin bei instabiler Angina Kanadische Prüfung	1 Million	600 000	277
Internationale Prüfung Nifedipin als antiatherosklerotische Therapie	10,7 Millionen	1 Million	213
SYSTEUR – Systolische Hypertonie in älteren Patienten	20 Millionen	12 Millionen	2000
INSIGHT – Internationale Nifedipin-Studie in Hypertonie	59 Millionen	58 Millionen	3500

Tabelle 5. Kosten von groß angelegten Interventionsstudien.

Gesamtpopulation. Der Betrag, den die Gesellschaft bereit ist, zur Rettung eines Lebens zu zahlen, sollte jedoch von mehr abhängen als nur von dem investierten Geld und der Zahl der geretteten Leben [1, 3].

Die wichtigsten Probleme, die im Zusammenhang mit multinationalen Therapiestudien auftreten können, sind in Tabelle 3 zusammenfassend und vergleichend dargestellt.

Empfehlungen

Multinationale Therapiestudien sind nur dann erforderlich, wenn die Prüfung einer therapeutischen Hypothese innerhalb eines Landes unter den gegebenen, vorher definierten Bedingungen (Patientenzahl, Zeitdauer) nicht durchzuführen ist. Auch wenn das Studienziel darin besteht, die therapeutische Wirksamkeit bei unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen in verschiedenen Ländern zu untersuchen (interethnische Unterschiede), kann eine multinationale Therapiestudie erforderlich sein.

Ein Prinzip bei der Auswahl von Ländern für die Teilnahme an der Prüfung sollte die Minimierung von Unterschieden in Medizinkultur und -praxis sein.

Zur Organisation: Der Sponsor sollte einen Koordinator für die multinationale Therapiestudie ernennen (coordinating centre), dessen Funktionen und Verantwortlichkeiten klar definiert sind, der mit genügend Autorität ausgestattet ist und der vom Management der Studie unterstützt wird. Er/sie sollte persönlich verantwortlich sein für die Koordination aller Aufgaben innerhalb der Studie und als Anlaufstelle für Berichte der Ländervertreter über den Ablauf der Prüfung fungieren. Der Koordinator sollte eng mit einem fähigen und respektierten wissenschaftlichen Leiter zusammenarbeiten, der als Sprecher der Prüfer tätig wird und ein Mitglied oder besser noch, der Vorsitzende des Lenkungsausschusses sein sollte.

Die Definition der Aufgaben und Verantwortlichkeiten bezüglich des Studienprotokolls, der Leitung, der medizinischen Überprüfung, der Sicherheitsbewertung und der Publikation müssen in einem frühen Stadium, das heißt vor Beginn der Studie, beschrieben und den Studienteilnehmern transparent gemacht werden.

Alle benötigten medizinischen Verfahren, die nicht zum Standard aller Zentren gehören, müssen gründlich trainiert und getestet werden. Auf diese Weise kann der Einfluß der statistischen Variablen „Land“ oder „Zentrum“ verringert werden.

Außerdem sollte man sich über die Verfahren zur Qualitätssicherung im voraus einigen. Dies gilt zum Beispiel für Labortests, UAW-Berichterstattung, Verifizieren der Ursprungsdaten für Erhebungsbögen, und für den Prozeß des Datenmanagements zwischen Einsammeln der Erhebungsbögen und Erstellung des medizinischen Abschlußberichts. Es ist von Vorteil, wenn eine Person benannt wird, die verantwortlich für die klinische Qualitätssicherung ist. Diese Person muß die Maßnahmen zur Qualitätssicherung in den verschiedenen Ländern koordinieren [8].

Angesichts der im Vergleich mit einer multizentrischen Studie höheren Kosten einer multinationalen Therapiestudie, die durch Übersetzung, Logistik, Harmonisierung und Reisen bedingt sind, sollte der Sponsor jede Anstrengung unternehmen, um die Studie zu einem erfolgreichen Ende zu führen. Aber selbst wenn jede Phase der Studie entsprechend den eben gegebenen Empfehlungen durchgeführt wird, ist doch noch die Motivation der Prüfer notwendig. Obwohl die wissenschaftliche Aufgabe allein schon Motivation genug sein kann, sollte das Engagement der Investigatoren durch eine sinnvolle Kommunikation zwischen den Mitgliedern der Studiengruppe unterstützt werden. Diskutiert werden sollten Stand der Studie, besondere Vorfälle, die Tätigkeiten einzelner Ausschüsse, Ergebnisse (auch vor Prüfungsende, ohne Aufhebung des Codes, zum Beispiel über demographische oder andere Eigenschaften des Patientenguts) und die neuesten Ergebnisse auf dem entsprechenden therapeutischen Gebiet. Eine derartige Kommunikation kann beim Monitoring durch Rundschreiben und Meetings der Prüfer erreicht werden. Die Kommunikation sollte nicht auf die führenden Experten beschränkt bleiben, sondern auch Studienassistenten und Forschungspersonal mit einschließen.

Schlußfolgerung

Der zunehmende Einsatz von multinationalen Therapiestudien in Phase IIb

und Phase III der Arzneimittelentwicklung oder nach der Markteinführung eines neuen Produktes zeigt, daß die Vorteile, wie Zugang zu einem umfangreichen Patientengut, die schnellere Rekrutierung und die Erfahrung, die durch die Anwendung des Arzneimittels in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen gesammelt wird, das Risiko zu scheitern und das Problem der hohen Kosten übertreffen, die sich aus der Komplexität von Organisation und Logistik und den Unterschieden in Medizinpraxis und -kultur ergeben. Der Reiz eines solchen Vorhabens sollte nicht davon ablenken, daß das Management einer derartigen Studie allergrößtes Engagement aller Beteiligten erfordert. Unter Beachtung der oben beschriebenen Empfehlungen sollte es möglich sein, größere Fehler zu vermeiden und die Studie erfolgreich durchzuführen. Die Entscheidung, ein bestimmtes Studienziel mit Hilfe einer multinationalen Therapiestudie zu erreichen, sollte erst dann getroffen werden, wenn die Nachteile (Kosten und die Zeitverzögerung bei der Vorbereitung, die wegen des multinationalen Studienaufbaues entstehen) sorgfältig verglichen wurden mit den Vorteilen (wie große Patientenzahlen, Schnelligkeit der Rekrutierung und multinationale Übertragbarkeit der Ergebnisse).

Literatur

1. Detsky, A. S.: Are clinical trials a cost effective investment? *J. Amer. med. Ass.* 262 (1989), 1795–1800.
2. FDA Guidelines, 1988
3. Fletcher, R. H.: The costs of clinical trials. Editorial. *J. Amer. med. Ass.* 262 (1989), 1842.
4. The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 673–682.
5. Modan, B.: Logistics of a multinational population study. *Biomed. Pharmacother.* 41 (1987), 373–376.
6. Philipp, E., T. R. Wehrauch: Multinational drug development and clinical research: a bird's eye view of principle and practice. *Drug int. J.* 27 (1993), 1121–1132.
7. Spilker, B.: National versus multinational clinical trials. *Drug News Perspect.* 3 (1990), 469–474.
8. Wehrauch, T. R., U. Streicher-Saied: Bedeutung der GCP (Good Clinical Practice)-Richtlinien für den Patienten und dessen Aufklärung. In: Madea, B., U. J. Winter, M. Schwanz, D. Rademacher (Hrsg.): *Innere Medizin und Recht.* Blackwell Sci. Publ., Oxford–Edinburgh 1996, p. 210–217.

Für die Verfasser: Prof. Dr. Thomas R. Wehrauch, Bayer AG Pharma Forschungszentrum, Postfach 10 17 09, D-42096 Wuppertal.