

Anforderungen an die Informatik bei der Entwicklung neuer Medikamente

K. Lechner
Professor emeritus
Medizinische Klinik I
Medizinische Universität Wien

Ausgangspunkte der Entwicklung neuer Medikamente

- Bedarf (Krankheit, Therapie oder Vorbeugung))
- Ausgangspunkte
 - Erfahrungen der Volksmedizin
 - Systematische Untersuchung von Pflanzen, und Tiergiften
 - Klinische Beobachtungen
 - Definition von molekularen „Targets“

Volksheilmittel

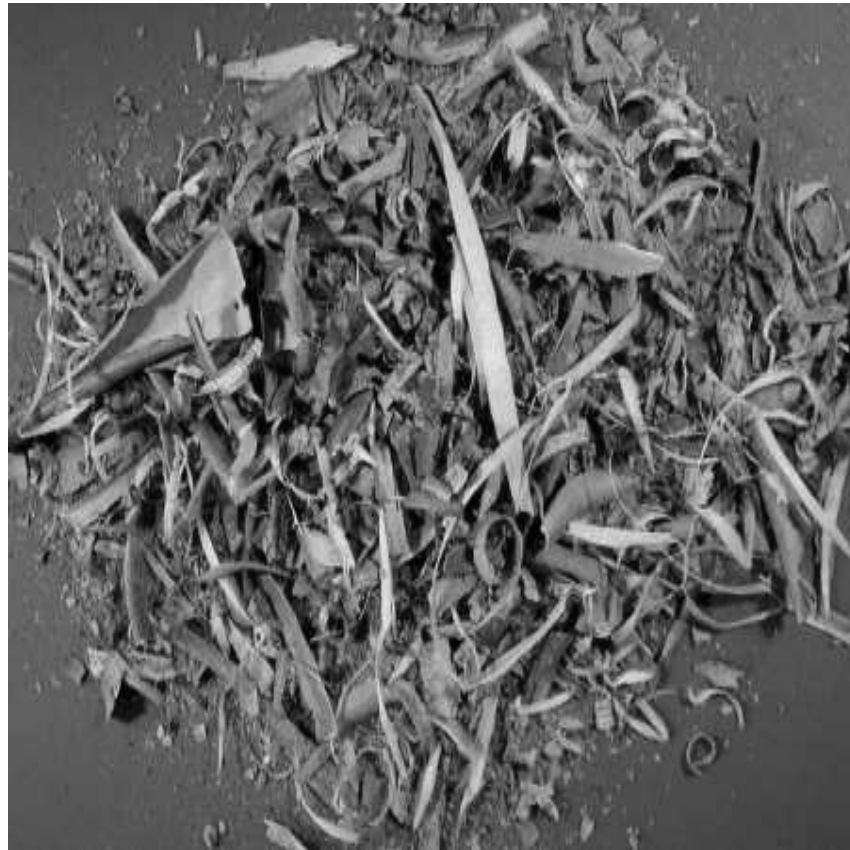
Aspirin: Das beste Beispiel für das Zusammenwirken von Volksmedizin und „Chemie“ und die Entwicklung von der Erfahrungsmedizin zur „Evidence based Medizin“

Weidenrinde als Heilmittel



- Schon **Hippokrates (400 BC)** verwendete die Weidenrinde – und blätter zur Bekämpfung von Schmerzen
- Das Wissen ging im Mittelalter verloren (**Hildegard von Bingen:** „Die Weide ist als Heilmittel nutzlos“)
- **Wiederentdeckung 1758** in England

Weidenrinde als Naturheilmittel

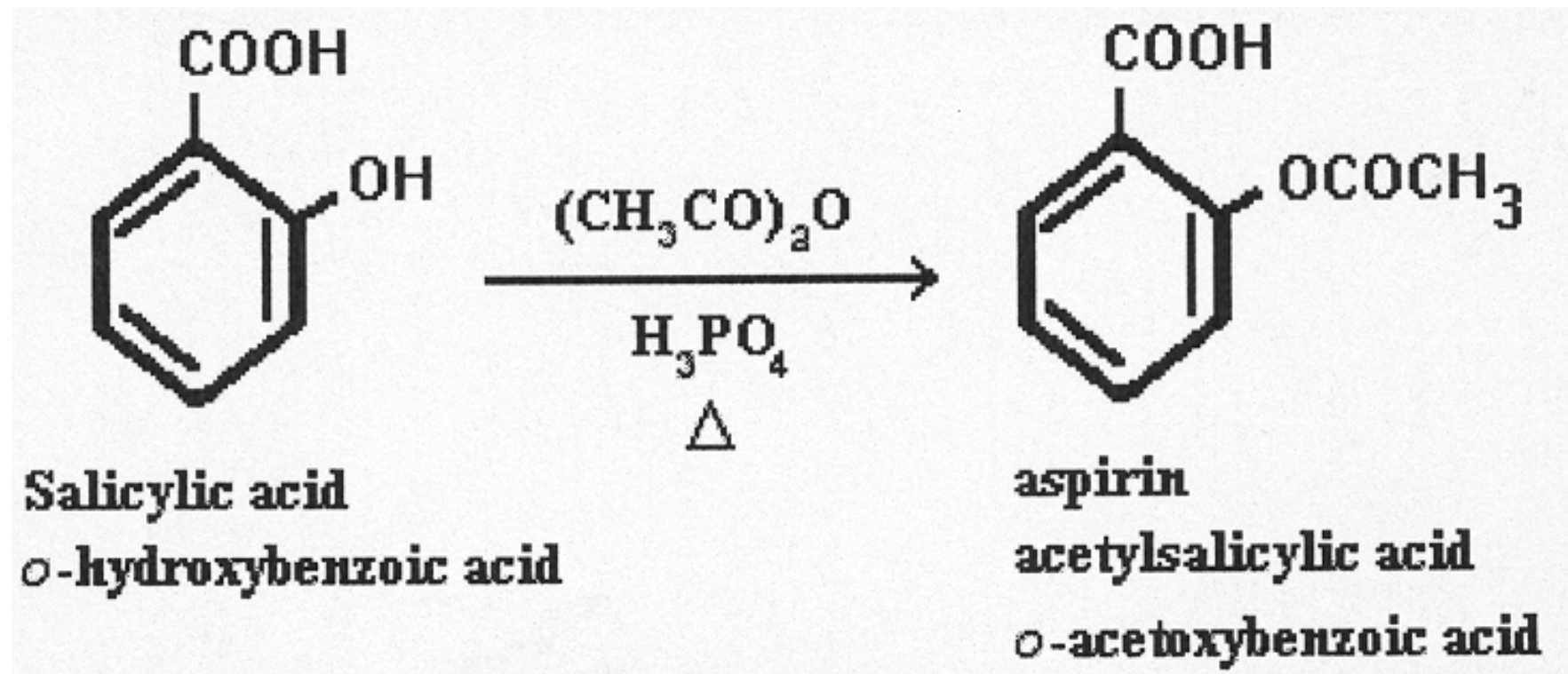


Felix Hoffmann (1895)



- Chemiker bei Bayer
- Vater hatte Arthritis und vertrug Salicylsäure nicht
- Synthetisierte Aspirin durch Azetylierung der Salicylsäure (synthetisiert durch Kolbe 1832)
- Dadurch wurde die Magenverträglichkeit von Salicylat wesentlich verbessert

Aspirin



Die Blockbuster von Bayer

BAYER
PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

We are now sending to Physicians through-
out the United States literature and sam-
ples of

ASPIRIN

The substitute for the Salicylates, agree-
able of taste, free from unpleasant after-
effects.

HEROIN

The Sedative for Coughs,
HEROIN HYDROCHLORIDE
Its water-soluble salt.
You will have call for them. Order
a supply from your jobber.

Write for literature to
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.
40 Stone Street, New York,
SELLING AGENTS

■ Aspirin

- Ersatz für Salicylat, angenehmer Geschmack, frei von Nebenwirkungen
- wasserlöslich

■ Heroin

- Dämpft den Husten

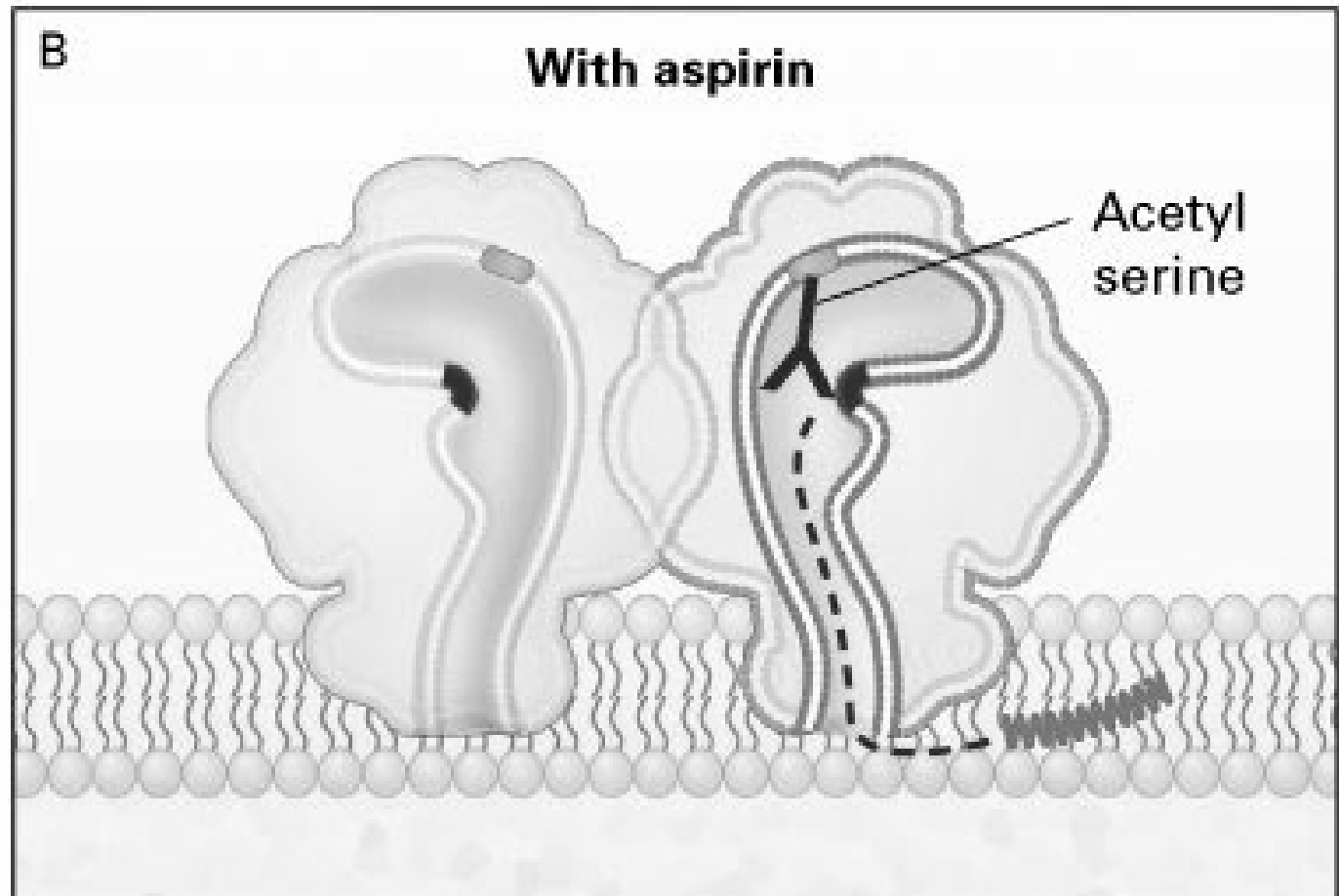
Entdeckung des Wirkungsmechanismus von Aspirin (1971)



- **Sir Vane**
Entdeckte, dass Aspirin die Prostaglandinsynthese hemmt
- **Smith und Willis**
beschrieben im gleichen Jahr die Hemmung der Plättchenaggregation nach oraler Gabe

Die Wirkung von Aspirin auf die Plättchen -Cyclooxygenase

Aspirin hemmt die Bindung von Arachidonsäure an COX 1



Die Entdeckung von Aspirin als Antithrombotikum durch retrospektive Studien

- Jick et al.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program (1974)
- **Reguläre Einnahme von Aspirin ist mit geringerer Inzidenz an Myocardinfarkt assoziiert**

Aspirin, eines der bestuntersuchten Medikamente

- 195 Studien (**prospektiv**)
- 135.640 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko
 - Primäre und sekundäre Prävention
- Verglichen mit der gleichen Zahl von Kontrollpatienten

**Reduktion des Risikos von Herzinfarkt,
Schlaganfall und Tod um 22%**

Therapeutika aus Pflanzen und Tieren

Pflanze/Tier	Wirkstoff	Indikation
Gelber Steinklee (Sweet clover) , <i>Melilotis officinalis</i>	Cumarine	Gerinnungshemmend
Eibenrinde	Taxol	Tumormittel
Immergrün (<i>Catharantus roseus</i>)	Vincristin	Tumormittel
Streptokokken	Streptokinase	Gerinnselauflösend
Blutegel	Hirudin	Gerinnungshemmend
Schweinedarm, Rinderlunge	Heparin	Gerinnungshemmend
Malayan pit viper	Ancrod	Gerinnungshemmend
Bothrops		Schönheitsmittel

Taxol (Paclitaxel)

- Systematische Untersuchung von Pflanzen auf Antitumorwirksamkeit durch das National Cancer Institute
- In der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) wurde Taxol entdeckt (eines der wirksamsten Mittel gegen Mamma- und Ovarialkarzinom)
- Jetzt: Semisynthetische Herstellung aus Baccatin III, das in den Nadeln des Baumes enthalten ist

Rehabilitation alter (zu toxischer) Medikamente durch klinische Beobachtung

- Arsen
- Contergan (Thalidomid)

Der schlechte Ruf von Arsen

- Traditionelles Mittel zur unauffälligen Beseitigung von Feinden
- Beliebtes Mittel bei Roßtäuschern
- Rattengift
- Hautkarzinome nach chronischer Verabreichung
- Literatur: Arsen und alte Spitzen
- Neue Indikation: Promyelozytenleuämie

Die Contergantragödie

- Wurde als mildes (harmloses) Schlafmittel (nicht-barbiturat) auf den Markt gebracht
- Verursachte bei Kinder von Schwangeren, die dieses Medikament genommen haben schwere Missbildungen
- Wurde daher vom Markt genommen
- **Revival: Wirksamkeit bei**
 - **Myelom und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen**
 - **Myeloproliferativen Erkrankungen**
 - **Modifiziertes Molekül weniger toxisch**

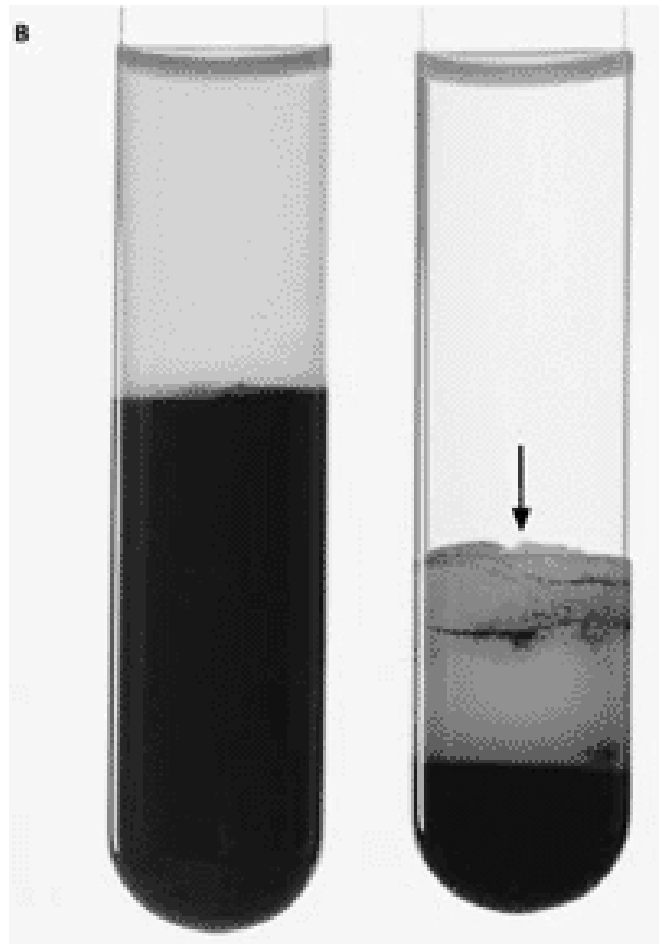
**Gezielter Eingriff in das
Krankheitsgeschehen auf
Grund pathogenetischer
Erkenntnisse**

Designer Drugs (small molecules)
Antikörper

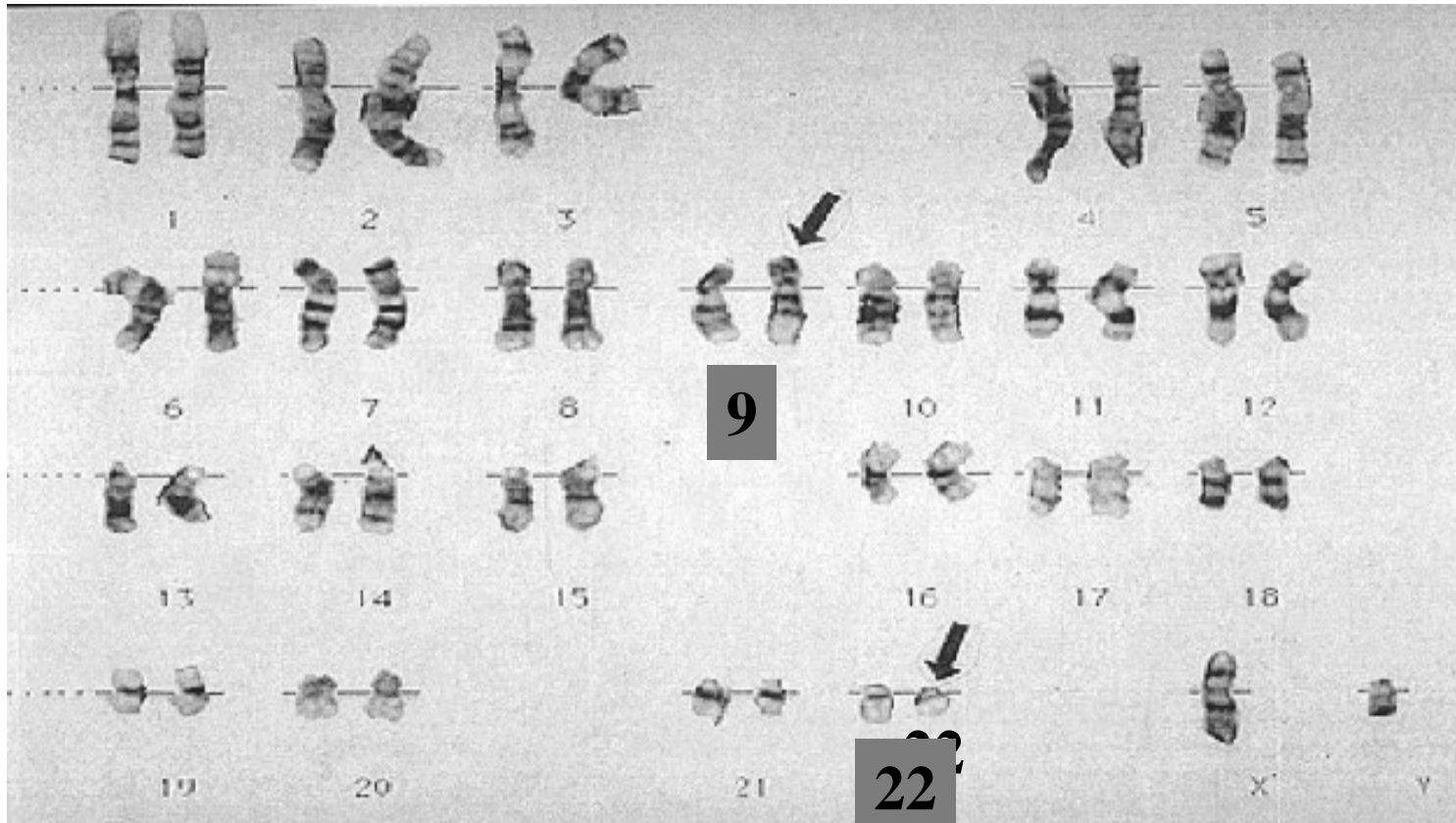
Leukämie (Weißblütigkeit)

(Chronisch myeloische Leukämie)

(*NEJM* 2003; 349)

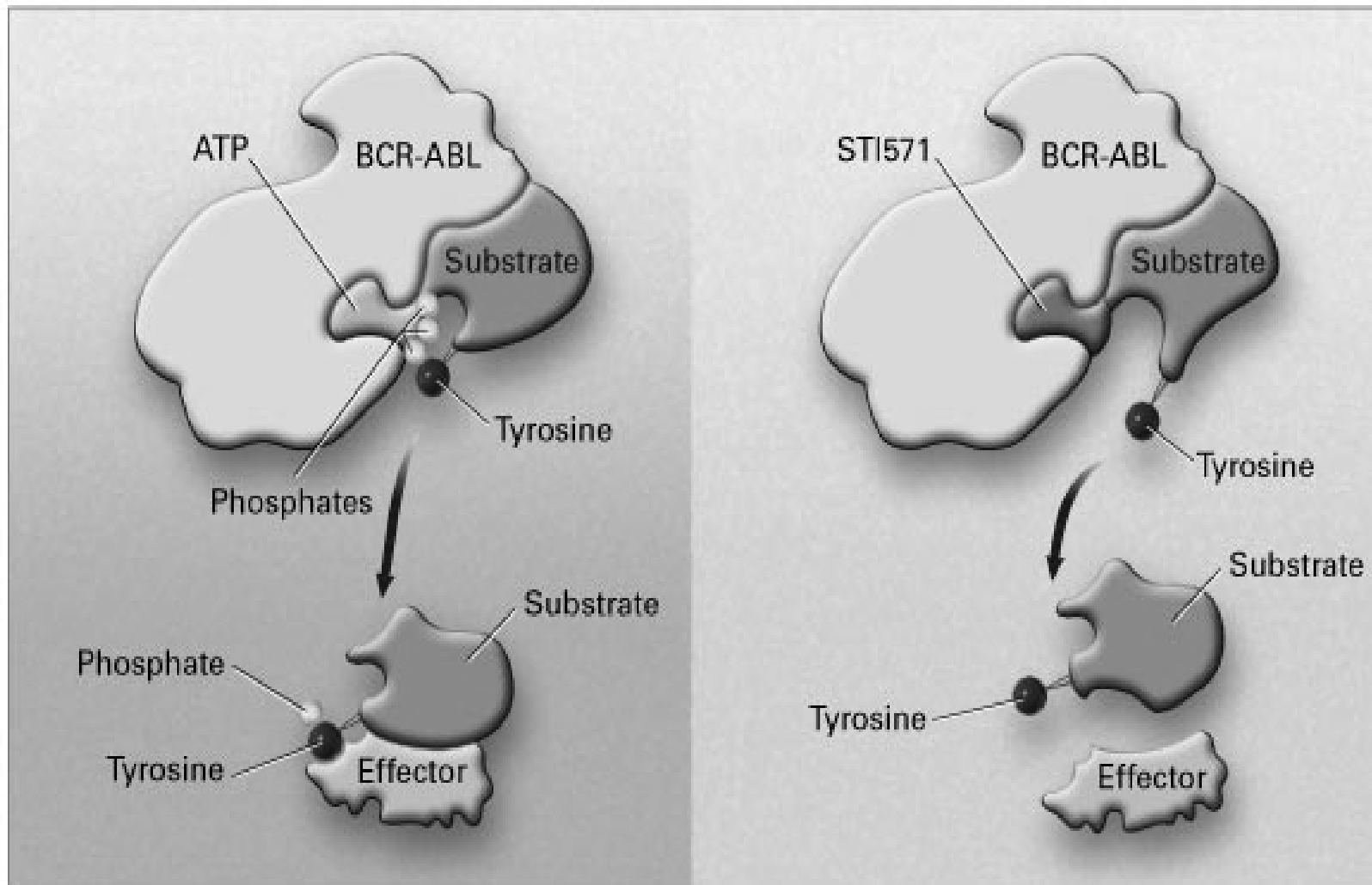


Philadelphia Chromosom



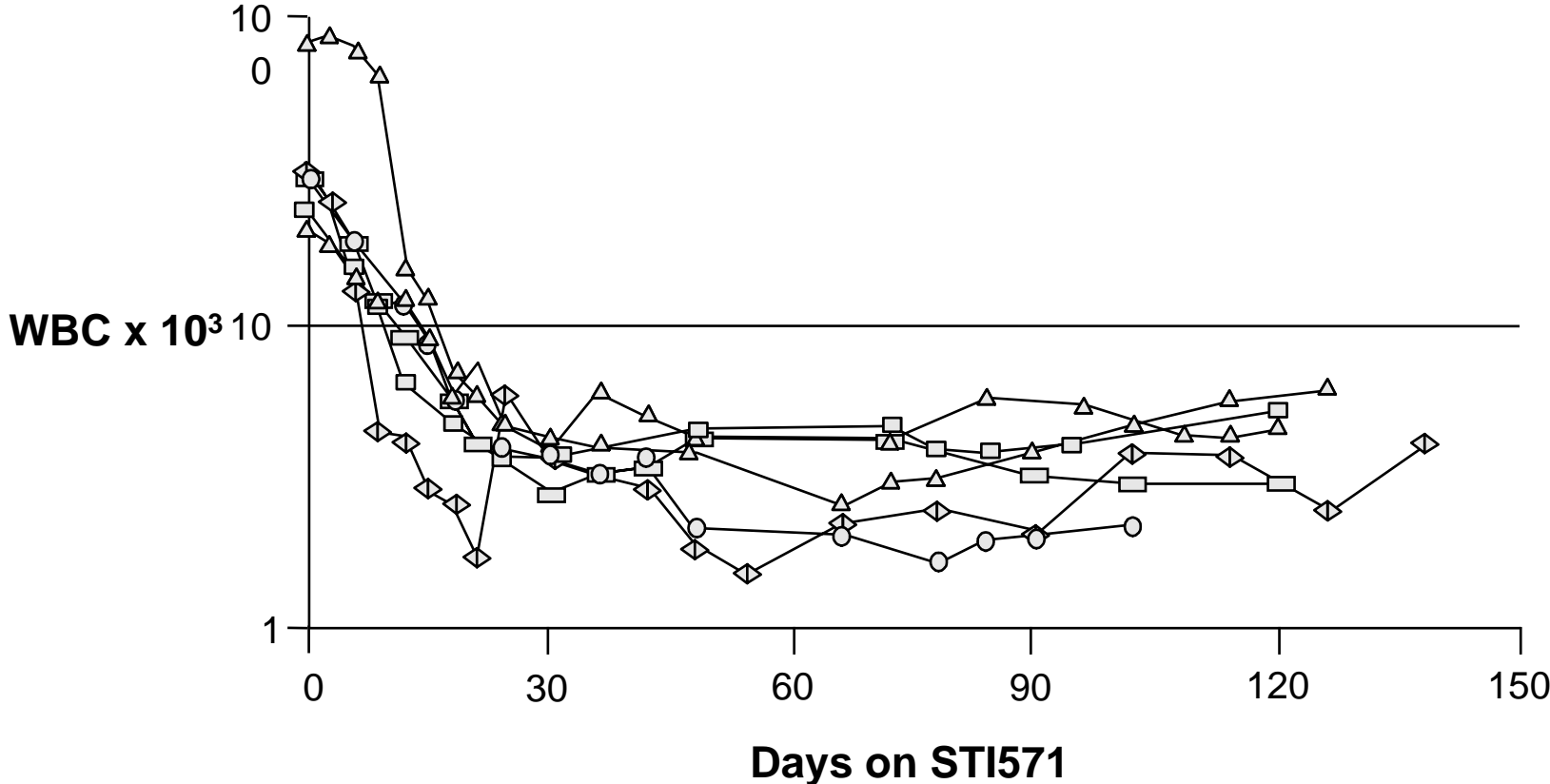
Chronic Myelogenous Leukemia (CML). The Leukemia & Lymphoma Society. P-32 20M. Rev 10/99.

Wirkungsmechanismus von Imatinib, STI571)



From: Goldman JM et al, N Engl J Med 2001; 334: 1084

STI571 Phase I Study: Time to Normalization of WBCs (500 mg/day)



Herceptin bei Mammakarzinom

- HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) ist ein Membranenzym (Tyrosinkinase), das die Zellproliferation reguliert
- Mammakarzinome mit Überexpression von HER 2 sind prognostisch ungünstig
- Ein monoklonaler Antikörper gegen HER 2 (Herceptin) hemmt die Bindung an den Rezeptor
- Chemotherapie + Herceptin verbessert die Prognose bei metastasiertem Mammakarzinom und bei adjuvanter Therapie

Rolle des Informatikers bei der Entwicklung neuer Medikamente

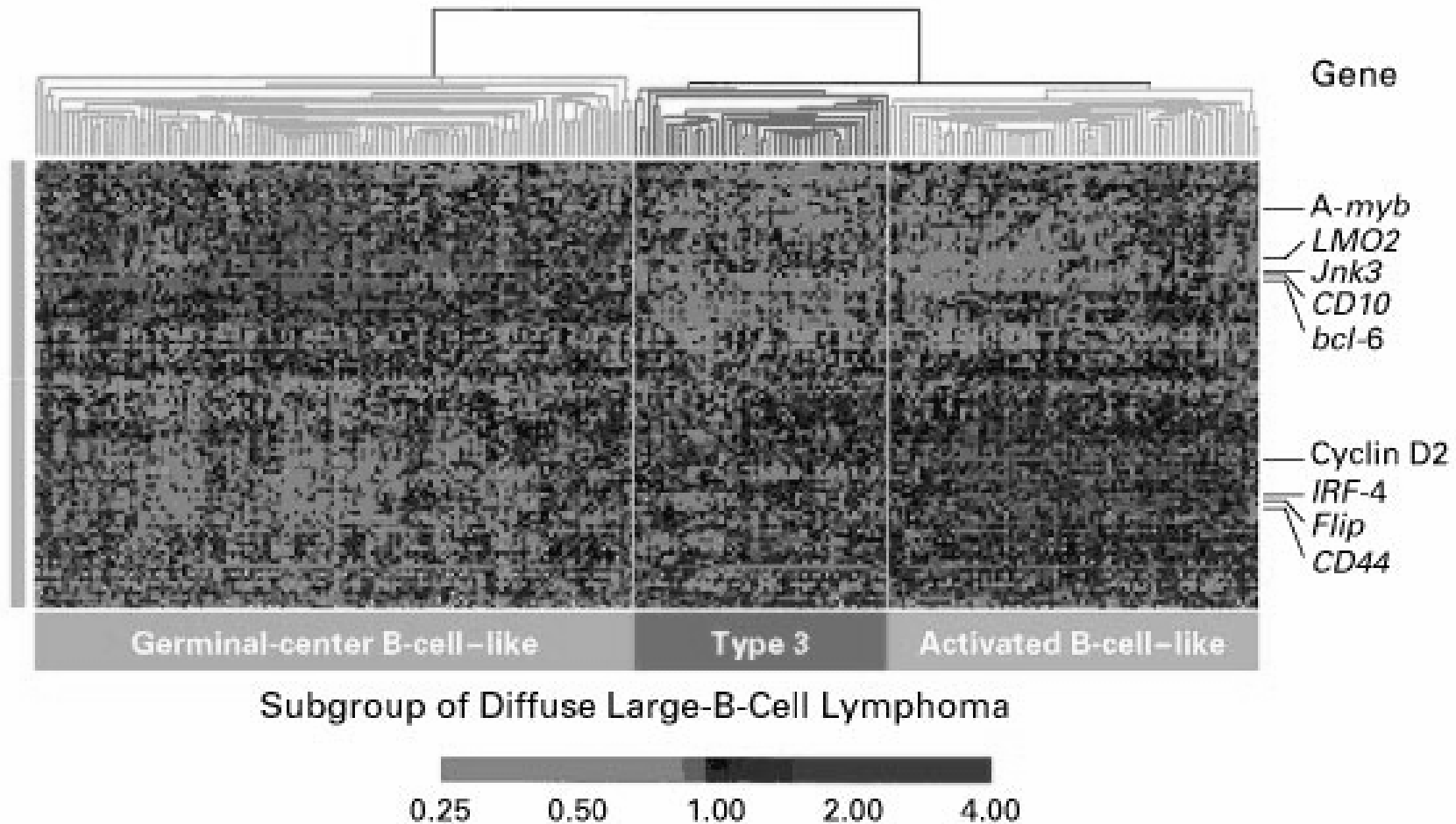
- Grundlagenforschung
- Studienplanung
- Studienauswertung (Phase III)
- Postmarketing Überwachung

Grundlagenforschung

- Modelle für „Targets“ (z.B. Rezeptoren)
- Auswertung von Microarrays
(Genexpression)

Subgroups of diffuse large-B-cell lymphoma according to gene-expression profiles

A



From: Rosenwald A et al, N Engl J Med 2002; 346: 1937

Studienplanung

- Beurteilung früherer Studien zur Behandlung der Krankheit (Entscheidung über die Kontrollgruppe – Placebo oder Standardtherapie)
- Festlegung der Zahl der für die Studie erforderlichen Patienten (Probanden)
- Statistische Methoden (Analysenmethoden, Signifikanz)
- Festlegung der Dauer der Studie (Definierte Zeit oder bestimmte Zahl von “Events“)
- Festlegung der Interimsauswertungen

Vergleich von zwei Antithrombotika zur Vorbeugung postoperativer Venenthrombosen (Definition of outcome) *(Turpie et al, Lancet 2002)*

- **Primary efficacy endpoints**
 - Deep vein thrombosis (phlebography), pulmonary embolism
- **Secondary efficacy endpoints**
 - Total, proximal, distal vein thrombosis
 - Symptomatic venous thromboembolism at day 11 and 49
- **Primary safety analysis**
 - Major bleeding

Vergleich von zwei Antithrombotika zur Vorbeugung postoperativer Venenthrombosen (Calculation of patient numbers

(Turpie et al, Lancet 2002)

- Assuming that **9% of patients** in the A group (standard therapy) would have a venous thromboembolism by **day 11**
- and assuming a **risk reduction of 45%** (5% in group B, new drug)
- a **two sided alpha risk of 5%** and
- a **power of more than 85%**, 800 patients are needed in each group (1600 in total).
- we aimed to recruit 2200 patients which **allowed for failure** to obtain primary efficacy data in up to 30% of patients

Superiority trial

**Vergleich von zwei Antithrombotika zur Vorbeugung
postoperativer Venenthrombosen
(Analysis of outcome)**
(Turpie et al, Lancet 2002)

- **Analysis of primary efficacy outcome**
 - Data of all patients who received at least one dose of study drug
 - Had undergone appropriate surgery
 - Had adequate assessment of venous thromboembolism
- **Safety analysis**
 - Data of all patients who received at least one dose of study drug

**Intention to treat
analysis**

**Vergleich von zwei Antithrombotika zur Vorbeugung
postoperativer Venenthrombosen
(Planned statistical analyses)
*(Turpie et al, Lancet 2002)***

- **Statistical analysis**
 - Two tailed p value of less than 0.05 was judged as significant
 - Two tailed Fisher exact test
 - Calculation of risk ratios
 - Logistic regression for predefined covariates

Auswertung von Studien (meist Phase III)

- Kurzzeitstudien
 - Vergleich der Häufigkeit von Endpunkten in den Vergleichsgruppen innerhalb einer begrenzten Zeit (Tod, Krankheitsfreiheit, Symptommfreiheit)
- Langzeitstudien (bzw. -Beobachtungen)
 - Inzidenz (in Zahlen der Prozent) von positiven (Therapieerfolg) oder negativen (Nebenwirkungen) Ereignissen während oder nach der Therapie
 - Evaluierung des zeitlichen Ablaufs solcher Ereignisse während des Studienablaufs (Kaplan- Meyer Analyse)

Endpunkte von Studien

- Einzelendpunkte
 - Inzidenz von Lungenembolien
 - Inzidenz von Herzinfarkt
- „Composite Endpoints“
 - Inzidenz von Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombosen und Blutungen
 - Inzidenz von Herzinfarkt, kardiovaskulärem Tod, Notwendigkeit der Revaskularisierung, Blutungen

Thromboseprophylaxe nach Hüftgelenksfraktur (Penthifra)

Ereignisse	NMH	Penta
■ Alle Venenthrombosen	19,1%	8,3%*
■ Proximale VT	4,3%	0,9%*
■ Symptomatische TVT	0,6%	0,6%
■ Pulmonalembolie nicht tödlich	0,06%	0,06%
■ Pulmonalembolie, tödlich	0,12%	0,12%

Blutungsrisiko bei niedermolekularem Heparin (NMH) und Pentasaccharid (Metaanalyse)

	Penta	NMH
„Schwere“ Blutungen	96	63*
Blutungsindex > 2	84	53
Reoperation (Blutung)	12	8
Blutung in kritisches Organ	0	1
Transfusionspflichtig	1950	1864
Wundinfektion	37	29

* signifikant

Verlängerte Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz: Symptomatische TVT

Comp et al, 2001

Bergqvist et al, 1996

Planes et al, 1996

Dahl et al, 1997

Lassen et al, 1998

Hull et al, 2000

Hull et al, 2000

Manganelli et al, 1998

NPHDO, 1998

Total

* = signifikant

Enoxaparin

Enoxaparin

Enoxaparin

Dalteparin

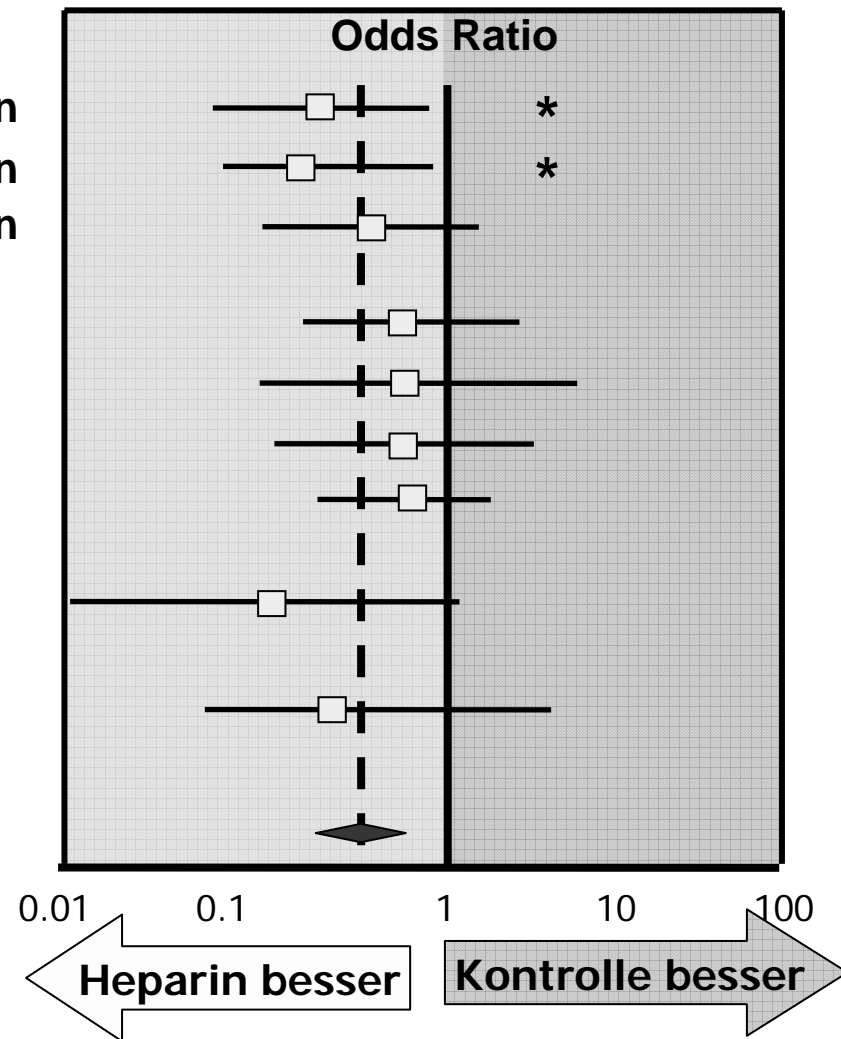
Dalteparin

Dalteparin

Dalteparin

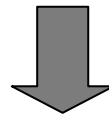
UFH

Nadroparin

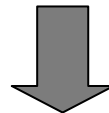


Entwicklung eines Medikaments

Konzept
(Theoretiker, Informatiker)



Präklinische Testung
(Pharmakologe, Informatiker)



Klinische Studien
(Kliniker, Informatiker)

Präklinische Testung von Medikamenten

- In vitro (im Labor)
 - Zellen
 - Zellkulturen
- Tierexperimente
 - Akute und chronische Toxizität
 - Wirksamkeit bei Tieren mit bestimmten Krankheiten

Klinische Studien

- An Gesunden oder Kranken
 - Onkologische Studien nur an Kranken
- Verschiedene Arten und Stufen von Studien

Wozu klinische Studien?

- Therapeutischer Fortschritt
 - Erprobung neuer Medikamente oder Verfahren
 - Neues Medikament/Verfahren gleichwertig oder überlegen?
 - Besser oder schlechter für bestimmte Subgruppen?
 - Definition des Therapiestandards
 - Zulassung durch die Behörden
 - Bezahlung durch die Krankenkassen
- Schutz des Patienten
 - Vermeidung von Medikamenten mit zu großen Nebenwirkungen oder einem schlechten Verhältnis Wirksamkeit/Nebenwirkungen

Allgemeine Voraussetzungen für die Durchführung klinischer Studien

- **Ausreichende präklinische (oder klinische) Daten**
- **Beachtung der Deklaration von Helsinki**
 - **Versuchsplan**
 - **„Informed Consent“**
- **Genehmigung durch die Ethikkommission**
 - **Leitethikkommission**
 - **Lokale Ethikkommissionen**

Lexikon (Glossarium) klinischer Studien

- „Fall“ bericht (Beschreibung)
- Serie von „Fällen“ (Beschreibung)
- Retrospektive Analyse von Kohorten
- Prospektive Kohortenstudien

Kein Protokoll

Keine Ethikkommission

Oft „off Label“ Verwendung neuer Medikamente

Ausgangspunkt für geplante Studien

Klinische Studien

Kohortenstudien

- Gruppe (Kohorte) von Patienten mit einer bestimmten, gut definierten Erkrankung
- Verfolgung des Krankheitsverlaufs
 - Spontan
 - Mit Therapie
- Keine Parallelgruppen, aber ev. Vergleich mit historischen Kontrollen
- Wichtige Informationen für randomisierte Studien

Vergleichsstudien

- Ein neues Medikament wird entweder mit Placebo (wenn es keine wirksame Therapie gibt) oder mit der „Standardtherapie“ verglichen
- Das übliche Verfahren ist die **kontrollierte, randomisierte, doppelt verblindete („double blind“)** Studie
- Das Ziel der Studie kann entweder Überlegenheit oder Gleichwertigkeit („Non-inferiority“) des neuen Medikaments (Verfahrens) sein.
- Positives Votum einer Ethikkommission nötig

Verblindung

- Historisch: Testung der Mesmerschen Magnettherapie (18. Jahrhundert)
- Ziel: Vermeidung von subjektiv falschen Einschätzungen von Studienergebnissen durch die Studienbeteiligten
 - Zuteilung zu den Gruppen
 - Einschätzung der Wirkung durch den Patienten
 - Feststellung der Studienendpunkte durch den Kliniker oder das Evaluierungskomitee
 - Datenanalyse durch Statistiker

Verblindung

- Einfach blind: Patient weiß nicht, zu welcher Behandlungsgruppe er gehört
- Doppelt blind: Patient und Arzt wissen nicht, zu welcher Gruppe der Patient gehört
- Triple blind:
 - Auch Datenanalytiker ist verblindet (ist fast immer der Fall)
 - Bösertige Variante: Pat weiß nix, Arzt weiß nix, Studienleiter weiß überhaupt nix

Offene oder nur teilweise verblindete klinische Studien

- Offene randomisierte Studien
 - Historisch erste randomisierte Studie (Vitamin C gegen Skorbut)
 - Chirurgische Studien
 - Chirurgische vs. medikamentöse Therapie
 - Transplantation vs. medikamentöse Therapie (Leukämie)
 - Tumorstudien: Erhaltungstherapie (HERA- Studie)
- „Single blinded“ Studien: Nachweis der Unwirksamkeit von Therapien
 - Krebstherapie von Luigi Di Bella
 - Laetrile

Randomisierung

- Zufällige Zuteilung der Patienten zur Behandlungs- und Vergleichsgruppe
 - Couvertsystem
 - Per Telephon (computergesteuert)
- Stratifizierung
 - Randomisierung innerhalb von Gruppen (z.B. Zentrum, Alter etc.)
 - Sorgt für bessere Vergleichbarkeit

Ein- und Ausschlusskriterien

- **Einschlusskriterien:**
 - Möglichst genaue Definition der Krankheit der Studienpatienten (richtige Diagnose, Schwere der Krankheit, etc)
- **Ausschlusskriterien**
 - Vermeidung von Nebenwirkungen
 - Beeinträchtigung der Studienergebnisse (andere Studienmedikamente, etc)

Studienendpunkte

- „Harte“ Endpunkte
 - Remission (Kompletter Rückgang aller Zeichen der Erkrankung)
 - Rezidiv (Wiederauftreten der Erkrankung)
 - Tod
- „Weiche“ Endpunkte
 - Lebensqualität
 - Schmerzen

Studienendziele

- Primäres Studienziel
 - Meist ein bestimmtes Ziel, dessen Erreichung über Erfolg oder Misserfolg der Studie entscheidet
- Sekundäre Studienziele
 - Meist mehrere Ziele
 - Kombinierte Ziele

Müssen vor Studienbeginn festgelegt werden

Änderungen im Therapieprotokoll

- „Cross over“ : Möglichkeit, bei Nichtansprechen auf die Therapie A zur Therapie B zu wechseln (oder umgekehrt)
- Vorzeitige Beendigung der Therapie (mit oder ohne Begründung)
- Extended Use: Auch nach Beendigung der Studie wird das Studienpräparat zur Verfügung gestellt, auch wenn es noch nicht zugelassen ist

Die Phasen der klinischen Studien *(z.B. Tumormedikamente)*

	Untersuchung an	Hauptziele
Phase 1 (n= 20-80)	Gesunde (Tumorpatienten)	Toxizität Festlegung der Dosis
Phase 2 (n= 50 – 200)	Kranke (verschiedene Tumoren)	Wirksamkeit (Optimierung der Dosis)
Phase 3 (n=100 -1000+)	Kranke (ein bestimmter Tumor)	Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo oder zur Standardtherapie
Phase 4 (n= 10,000 +)	Kranke (alle zugelassenen Indikationen)	Praxistauglichkeit Seltene Nebenwirkungen

Onkologische Phase 1 Studien

- Kleine Zahl von Patienten (20-80)
- Meist Patienten ohne etablierte therapeutische Optionen (austherapiert), aber in gutem Zustand
- **Hauptziel: Festlegung der Dosis für Phase 2 Studien**
 - Beginn mit einer kleinen Dosis (häufig bei einer Gruppe von 3 Patienten)
 - Wenn keine Nebenwirkungen, Steigerung der Dosis bei der nächsten Gruppe
 - Feststellung der maximal tolerierten Dosis (MTD)
 - Dosis für Phase 2 Studien unter der MTD

Onkologische Phase 2 Studien

- Verabreichung der in der Phase 1 Studie ermittelten, noch gut verträglichen Dosis
- Bei einer bestimmten Zahl von Tumorpatienten, die nach 1-2 Vortherapien keine Remission erreicht haben
- **Hauptziel: Feststellung der Wirksamkeit**

Kriterien

- | | |
|-----------------------|----------------------------|
| ■ Komplette Remission | Rezidivrate |
| ■ Partielle Remission | Krankheitsfreies Überleben |
| ■ Stabile Erkrankung | Überleben |

Onkologische Phase 3 Studien

- Nur bei positiven Phase 2 Ergebnissen
- Patienten (Hunderte bis >1000, meist multizentrisch)
 - Therapierefraktäre Patienten (nach 1 oder 2 Therapien)
 - Erstlinientherapie
 - Zusatz zu einer etablierten Therapie (z.B. Antikörpertherapien)
- **Hauptziel. Feststellung der Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie oder zu Placebo**

Nach Abschluss der Studie und negativem Ergebnis

- **Früher:** Häufig keine Veröffentlichung der Daten
 - Dadurch manchmal verzerrtes Bild z.B. Antidepressiva bei Kindern
- **Jetzt:** Alle Studiendaten müssen nach Studienende öffentlich gemacht werden (Jede Studie hat eine Nummer)

Phase 4 Studien (Postmarketing Studien) (nach Zulassung des Medikaments)

- Langzeiteffektivität
- Aufdeckung von Langzeitnebenwirkungen
- Aufdeckung seltener, unerwarteter Nebenwirkungen, die in Studien mit limitierter Patientenzahl nicht erfasst wurden
- Nebenwirkungen bei Behandlung in nicht hochspezialisierten Zentren oder in der freien Praxis
- Nebenwirkungen bei „off label use“

Beispiele für Nebenwirkungen, die erst nach Zulassung erkannt wurden (1)

- „Late Onset Neutropenia“ nach Therapie mit Rituximab (Mabthera)
- Erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten bei COX 2 Inhibitoren
- Pure red cell Aplasie nach Erythropoetin
- Leberschäden bei Therapie mit Troglaglitazon (Antidiabetikum)
- Paralytischer Ileus nach Alosetron (Medikament für Colon irritabile)
- Osteonekrosen des Kiefers nach langdauernder Therapie mit Biphosphonaten

Beispiele für Nebenwirkungen, die erst nach Zulassung erkannt wurden (2)

- Späte Coronarthrombosen und Coronaraneurysmen bei beschichteten Stents
- Nierenschäden nach Trasylool bei Herzoperationen

Ende

Danke für die Aufmerksamkeit