

Klinische Forschung

Immunomodulatorisches Profil von Statinen und IFNB

Immune mechanism	IFN- β 1b		Simvastatin	
	Effect	Potency	Effect	Potency
Proliferation of T cells	↓	+++	↓	+++
Costimulatory molecules*	↓	+	-	-
Adhesion molecules				
ICAM-1 (CD54)	↓		↓	
α 4-chain of VLA-4 (CD49a)	↓		-	
α L-chain of LFA-1 (CD11a)	↓	+	-	++
L-selectin (CD62L)	↑		↑	
Chemokine receptors†	↓	++	↓	++
HLA-DR	↓	++	↓	++
Cytokine release				
IFN- γ	↓		↑	
TNF- α	↓		↓	
IL-12	↓	+++	↑	+++
IL-4	↑		↑	
IL-10	↑		↓	
Activity of MMP-9	↓	++	↓	+
Apoptosis	-	-	↑	+
Fas (CD95)	↑	++	-	-

Statine verbessern Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)

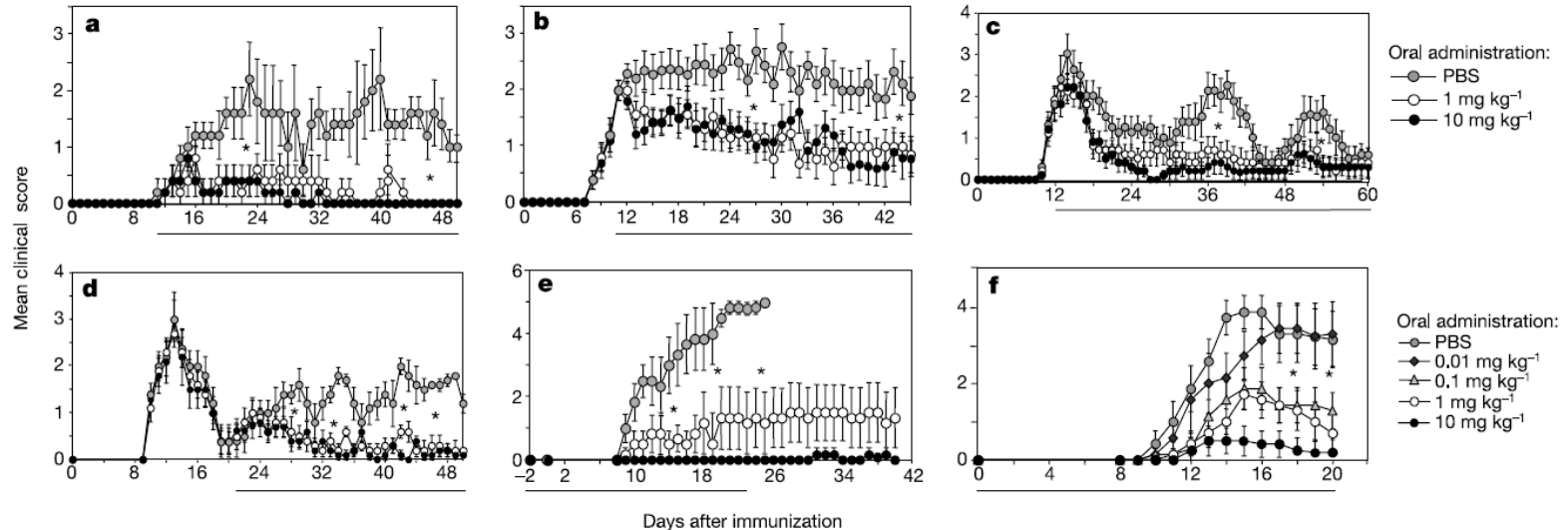


Figure 1 Atorvastatin treatment inhibits or reverses chronic and relapsing EAE. **a**, Oral atorvastatin ameliorated MOG p35–55-induced EAE in C57BL/6 mice when administered at EAE onset (within one day of initial symptoms), or **b**, after acute EAE was established. **c**, Oral atorvastatin prevented exacerbations of relapsing EAE induced by immunization of SJL/J mice with PLP p139–151. **d**, Relapsing EAE in SJL/J mice was reversed when atorvastatin treatment began at the onset of the first relapse. **e**, Limited EAE development in MBP Ac1–11-specific TCR transgenic mice after atorvastatin treatment was

discontinued. **f**, PLP p139–151-induced EAE in SJL/J mice was significantly reduced by 0.1 mg kg⁻¹, but not 0.01 mg kg⁻¹ atorvastatin. Number of mice per group in each experiment: **a** (7), **b** (14), **c** (10), **d** (10), **e** (7) and **f** (7). In **a–d** mice were scored and randomized immediately before first treatment. Open circle, 1 mg kg⁻¹ atorvastatin; filled circle, 10 mg kg⁻¹ atorvastatin; shaded circle, vehicle only (PBS). Solid bars beneath each panel indicate atorvastatin treatment. **P* value < 0.001, comparison of either atorvastatin-treated group with vehicle-only (PBS)-treated group.

Humanforschung in der Schweiz

- **Ziel:** Gesundheit der Bevölkerung zu erhalten und zu fördern.
- **Grundprinzip:** Im Zentrum steht der Schutz eines jeden Menschen.
- **Die Wissenschaft spielt eine zentrale Rolle:** Forschung erbringt neue Erkenntnisse.
- In der Schweiz gibt es **klare Vorgaben**, welche Verfahren angewandt werden dürfen und welche nicht.

Humanforschung in der Schweiz

- Um die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Verfahren zu prüfen, müssen diese Verfahren in **Studien am Menschen getestet** werden.
- Zeigt ein neues Verfahren in den Studien Wirksamkeit mit angemessenen Verhältnis von Nutzen und Risiko, **wird es zugelassen bzw. zum Standard** und kann somit am Menschen angewandt werden.
- **Verfahren, welche in der alltäglichen Praxis angewandt werden, sind getestet, etabliert und wirksam.**

Schweizerisches Humanforschungsgesetz (HFG)

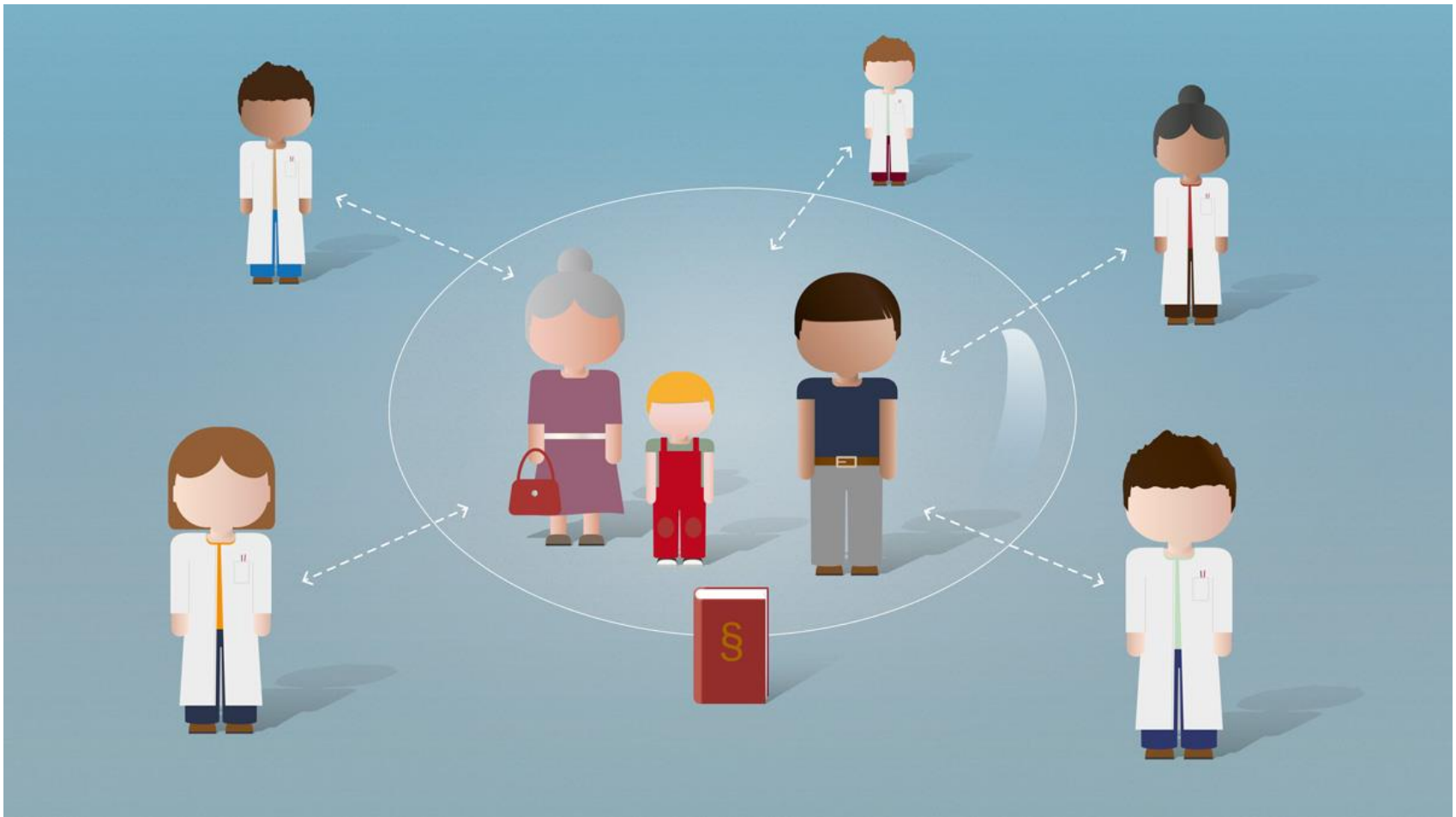
- Das **Schweizerische Humanforschungsgesetz (HFG)** gibt den Rahmen für die Interaktion zwischen den Forschungsteilnehmenden und den Forschenden vor.
- Grundsätzlich ist die Forschung am Menschen verboten, ausser ein Forschungsprojekt wird von einer unabhängigen **Kontrollinstanz gemäss den Vorgaben des Gesetzes** bewilligt.
- Für die Durchführung von Studien wird eine **behördliche Bewilligung** benötigt.

Weitere Richtlinien

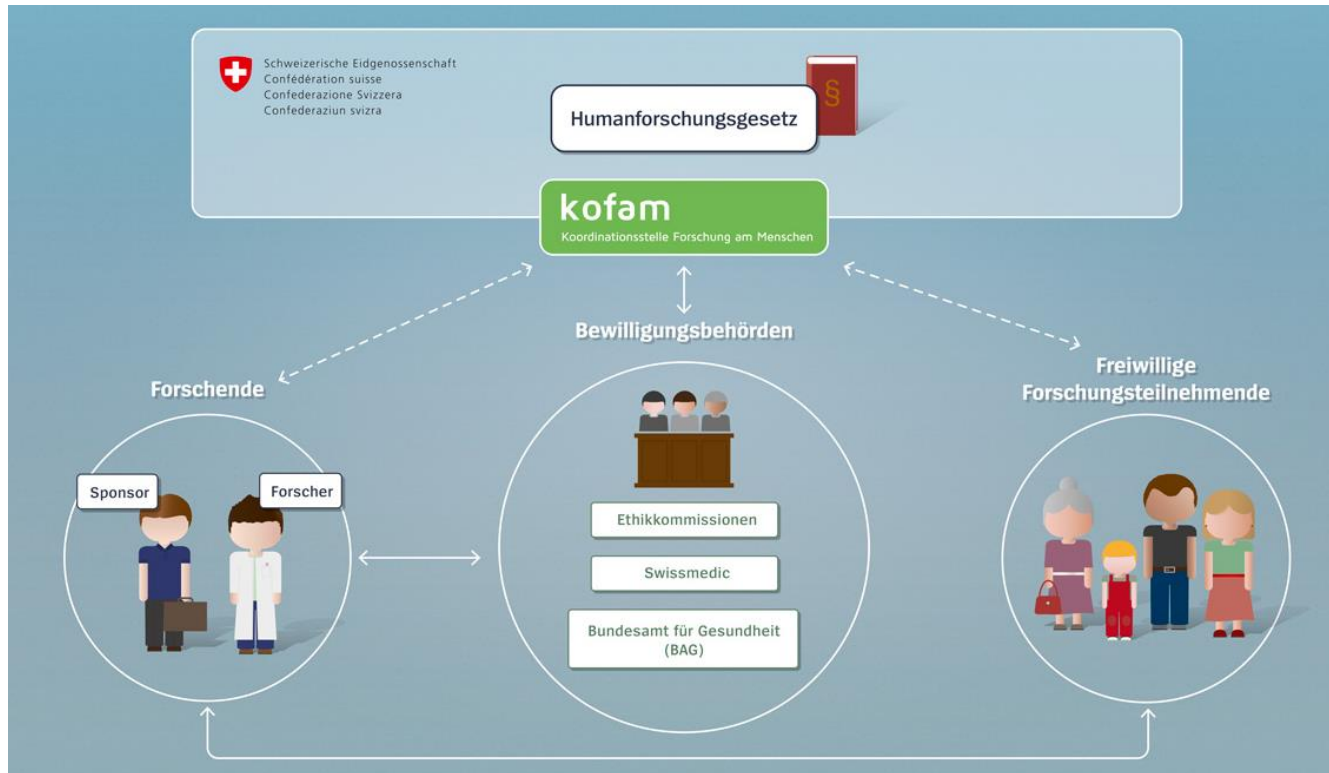
- **Good Clinical Practice (GCP):**
 - anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln für die Durchführung von klinischen Studien.
 - von EU überarbeitet und abgesegnet

- **Deklaration von Helsinki**
 - Deklaration des Weltärztebundes (WMA) zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen

Schweizerische Humanforschungsgesetz (HFG) (Good Clinical Practice (GCP), Deklaration von Helsinki)



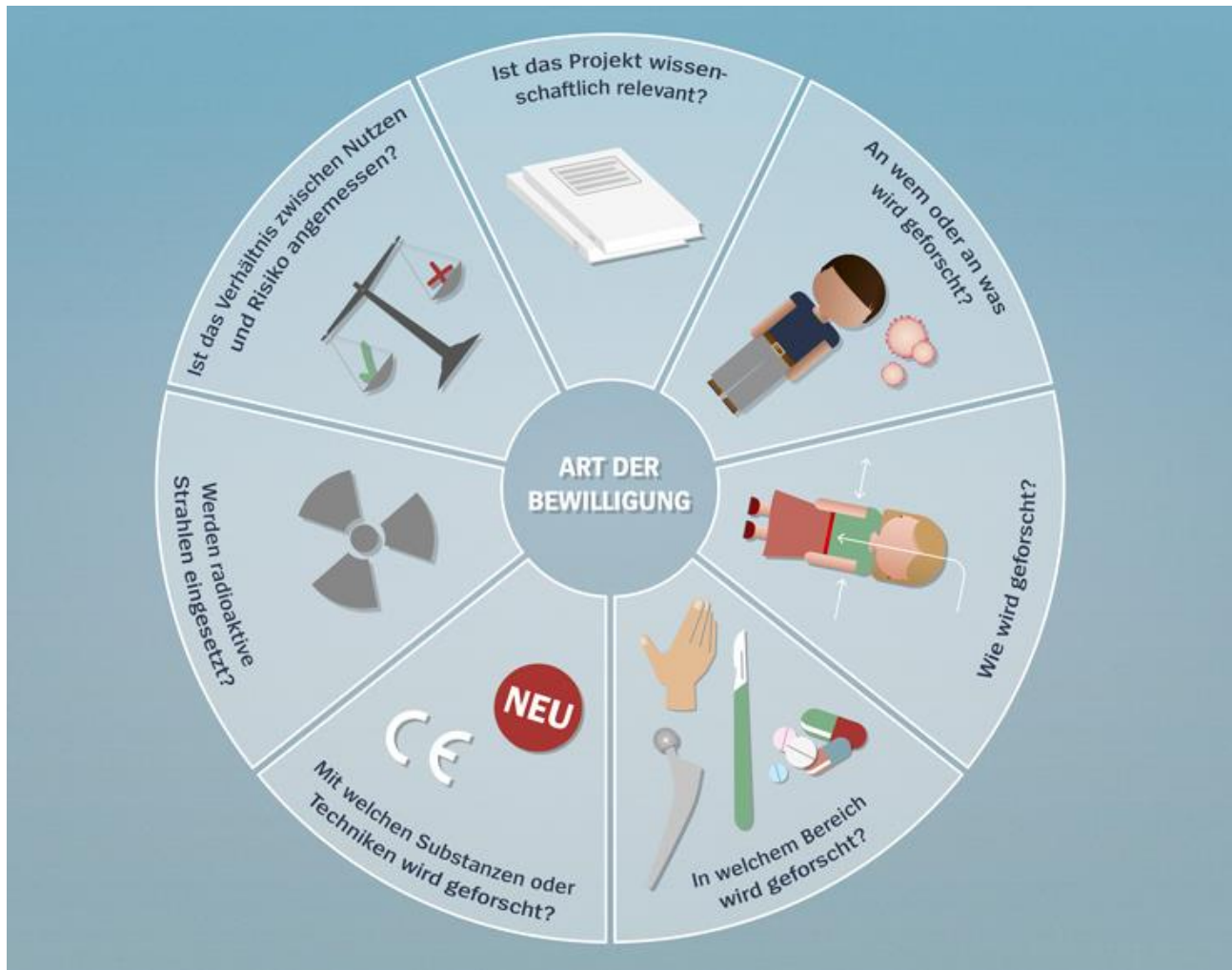
Akteure bei Humanforschungsprojekten:



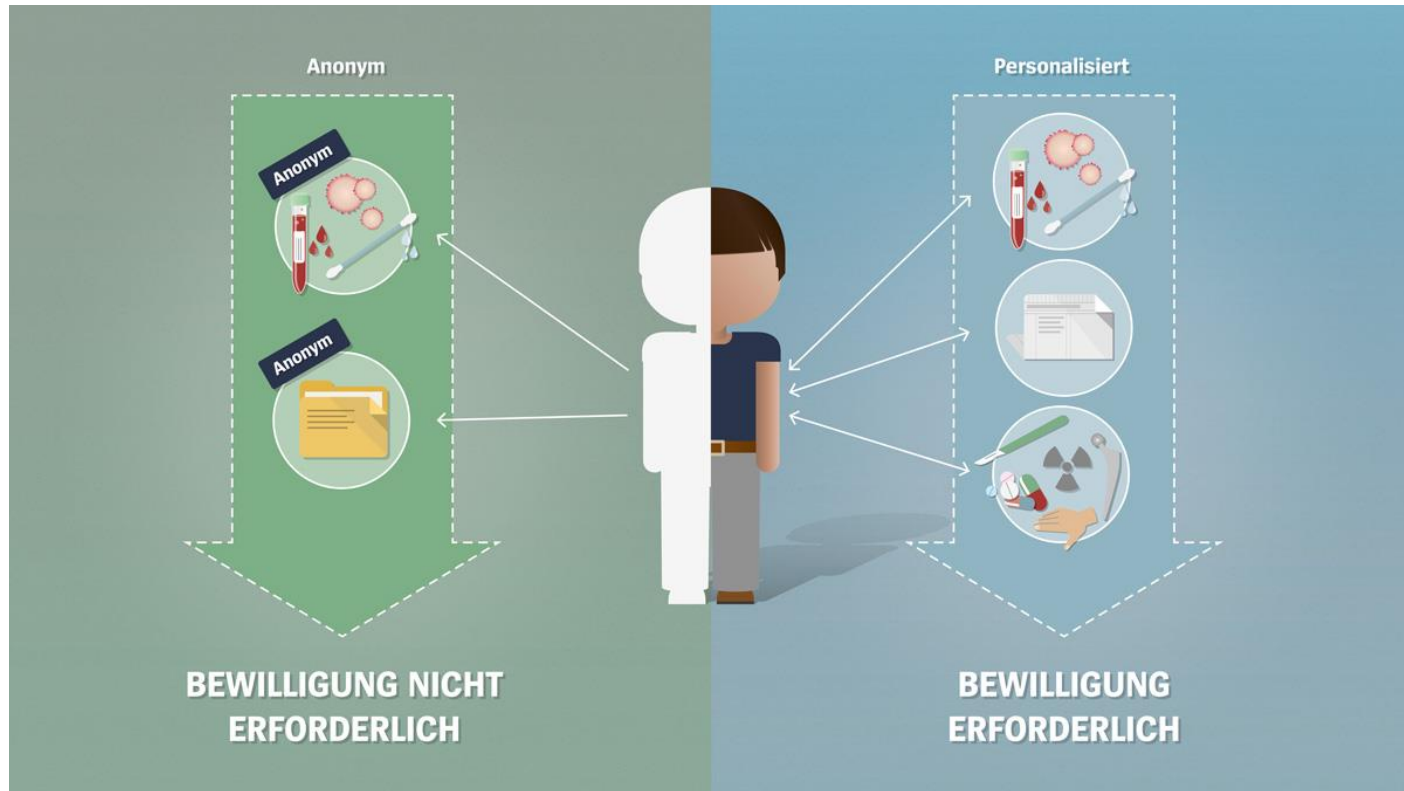
Bewilligungsbehörden:

- prüfen, korrigieren und bewilligen Forschungsprojekte.
 - Kontrollieren laufende Forschungsprojekte
 - können intervenieren bis hin zu Abbruch eines Forschungsprojektes
- = **Humanforschung in der Schweiz ist kontrolliert**

Bestimmungsfaktoren für Humanforschungsprojekte



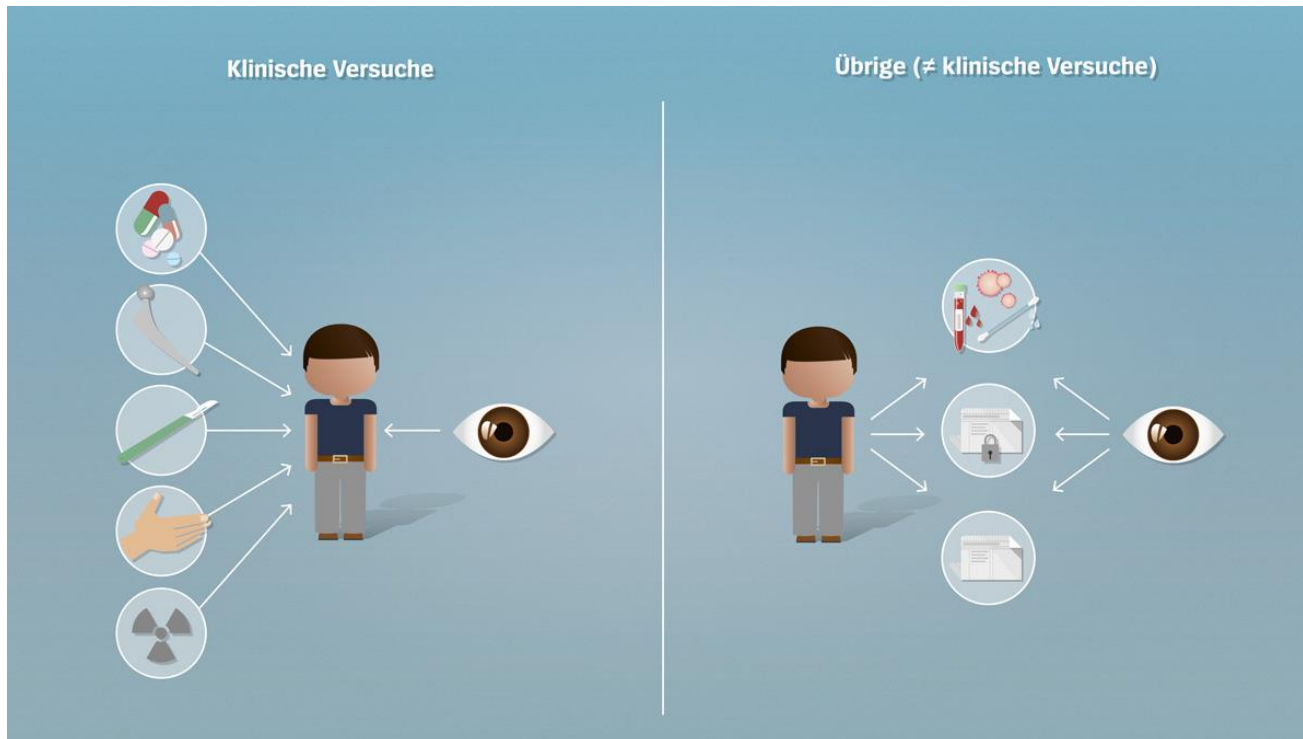
Humanforschungsprojekte mit und ohne Bewilligungspflicht



Keine Bewilligung: Projekte mit anonymisierten Daten

Bewilligung: Projekte mit nachverfolgbaren Daten oder aktiver Einwirkung auf die Teilnehmenden

Bewilligungspflichtige Projekte mit Personen



Klinische Versuche

- In klinischen Versuchen wird durch Arzneimittel, Medizinprodukte oder andere gesundheitsbezogene Interventionen aktiv auf die Forschungsteilnehmenden eingewirkt.

Übrige Forschungsprojekte, die nicht als klinische Versuche gelten (nicht-klinische Versuche)

- In nicht-klinischen Versuchen findet keine aktive Einflussnahme auf den Forschungsteilnehmenden statt.
- Hier werden entweder nur die Gesundheitsdaten von Personen erhoben oder es finden Entnahmen von biologischen Proben (z.B. Speichel oder Blut) statt.

Kategorisierung der klinischen Versuche mit Arzneimitteln

- **Kategorie A:**
 - Das Arzneimittel ist in der Schweiz zugelassen und die Anwendung erfolgt:
 - gemäss der Fachinformation
 - Abweichend von der Fachinformation in Bezug auf die Indikation oder die Dosierung, erfüllt aber die folgenden Kriterien:
 - die Indikation liegt innerhalb der selben Krankheitsgruppe
 - das Arzneimittel niedriger dosiert wird
- **Kategorie B:**
 - Das Arzneimittel ist in der Schweiz zugelassen; und
 - b. nicht gemäss Absatz 1 angewendet wird.
- **Kategorie C:**
 - Das Arzneimittel in der Schweiz nicht zugelassen.

Einreichung eines Forschungsgesuches

- Prüfplan (Protokoll)
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- Unterlagen betreffend Rekrutierung
- Art und Ausmass der Entschädigung der teilnehmenden Personen
- Lebenslauf der Prüfperson und GCP-Nachweise
- Auflistung der weiteren am klinischen Versuch beteiligten Personen
- Angaben über die Geeignetheit und Verfügbarkeit der Infrastruktur am Durchführungsort
- Angaben über den Umgang mit Personendaten
- Vereinbarung mit Sponsor/beauftragte Institution und Prüfer
- Verifizierungsnachweis
- Art der Finanzierung

KEK/SWISSMEDIC: ja/nein/Anpassungen

«Wie wird ein Medikament entwickelt»

- Studientypen -

Phase	Personen	Anzahl	Dauer	Studiendesign	Hauptziel
I	Gesunde	< 50	Wochen	Erstanwendung am Menschen Interventionsstudie (ohne Randomisierung)	Verträglichkeit des Wirkstoffs, Toxizität, Metabolismus (Pharmakokinetik)
II	Patienten	50-500	Monate	Interventionsstudie mit/ohne Randomisierung, einarmig oder vergleichend)	Wirksamkeit (Proof-of-Concept) Dosisfindung Kurzfristige Nebenwirkungen
III	Patienten	100-1500	Monate bis Jahre	Zulassungstudie Randomisierte, kontrollierte, klinische Studie	Wirksamkeit/Nebenwirkungen unter optimal kontrollierten Bedingungen
IV	Patienten	>1000	Jahre	Kohortenstudie, Anwendungsbeobachtung unter Routinebedingungen nach Zulassung	Charakterisierung von seltenen Nebenwirkungen. Langzeitwirksamkeit

Substanz X: Klinisches Entwicklungsprogramm

Phase II

Substanz X
(0.1 mg, 0.3 mg, Plazebo)

24-Week study, 209 Patients

Substanz X
(0.3 mg, 0.6 mg, placebo)

Substanz X Extension
(0.3 mg, 0.6 mg)

Substanz X Extension
(0.6 mg)

36-Week study, 306 Patients

Phase III

Substanz X
(0.6 mg, placebo)

Substanz X Extension
(0.6 mg)

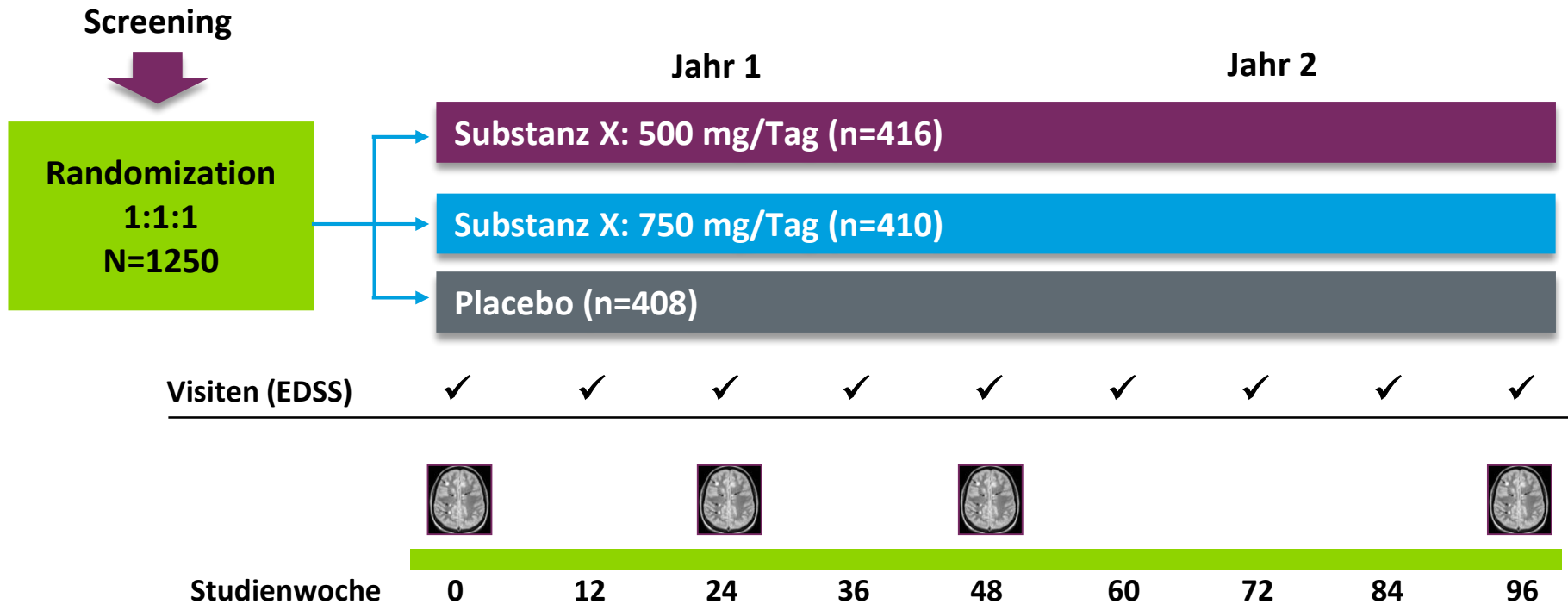
24 -Month Study, 1106 Patients,

Substanz X
(0.6 mg, placebo, IM IFN- β -1a)

Substanz X Extension
(0.6 mg)

24-Months Study, 1331 Patients,

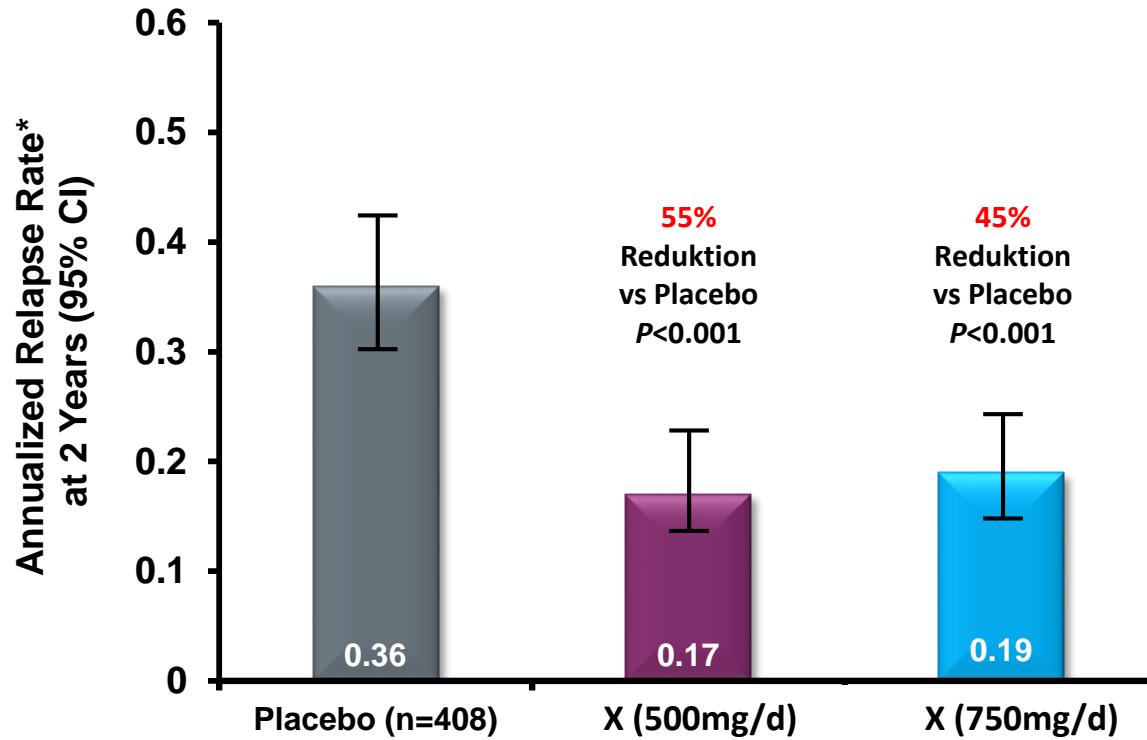
Substanz X: Phase III Studie



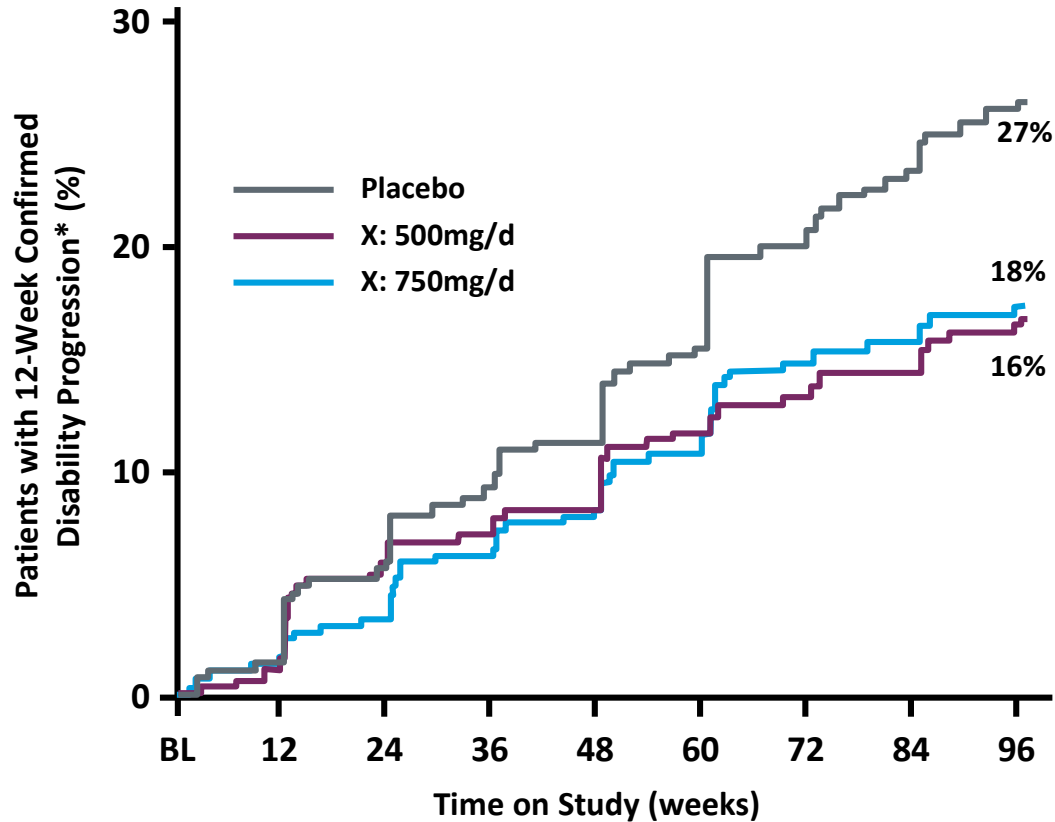
Endpunkte (vordefiniert):

- Jährliche Schubrate (Primärer Endpunkt)
- Behinderungsprogression (Sekundärer Endpunkt)
- MRI-Endpunkte (Sekundäre Endpunkte)

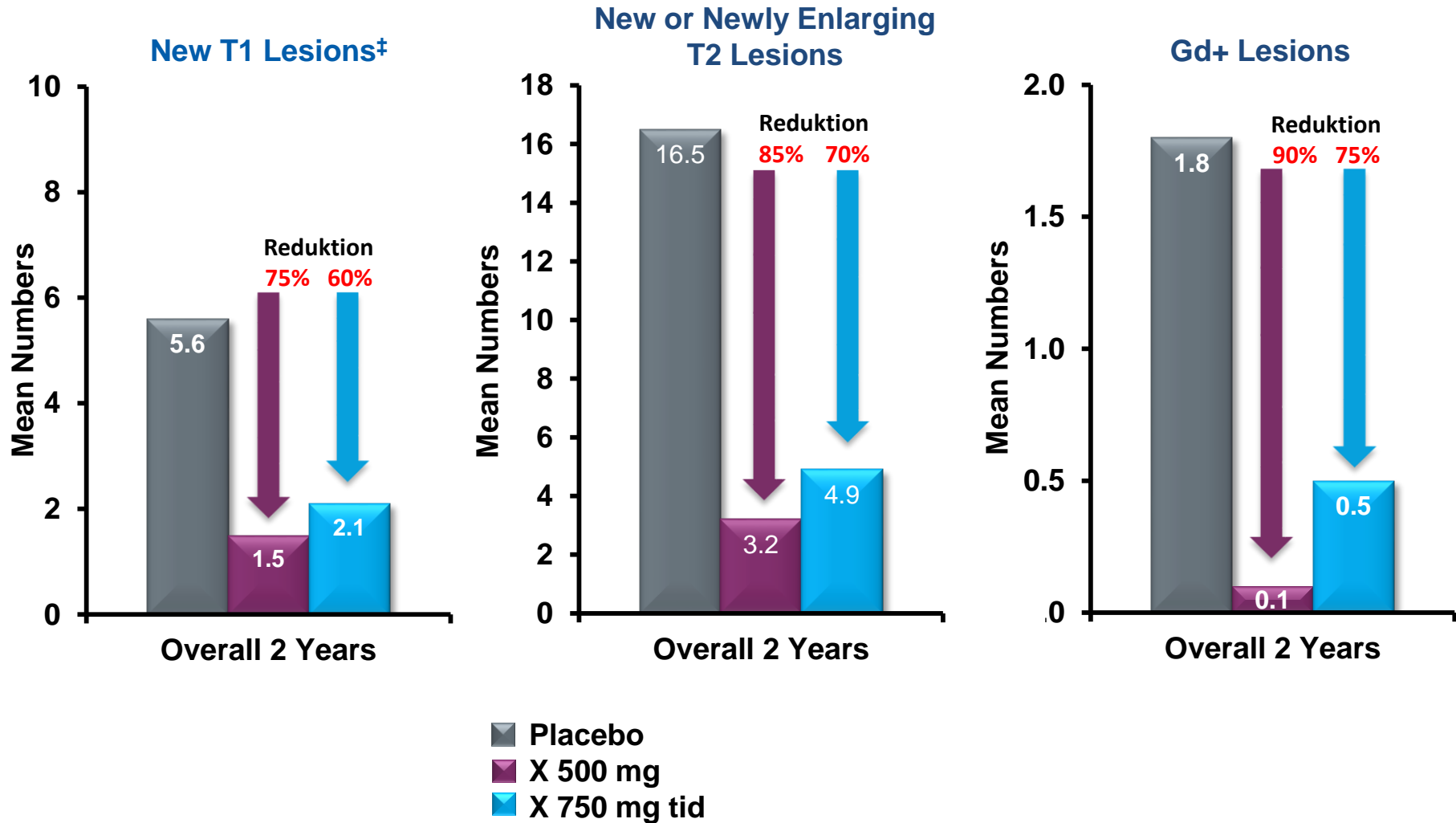
Jährliche Schubrate



Behinderungsprogression (EDSS)



MRI Resultate (neue Läsionen)



Nebenwirkungen

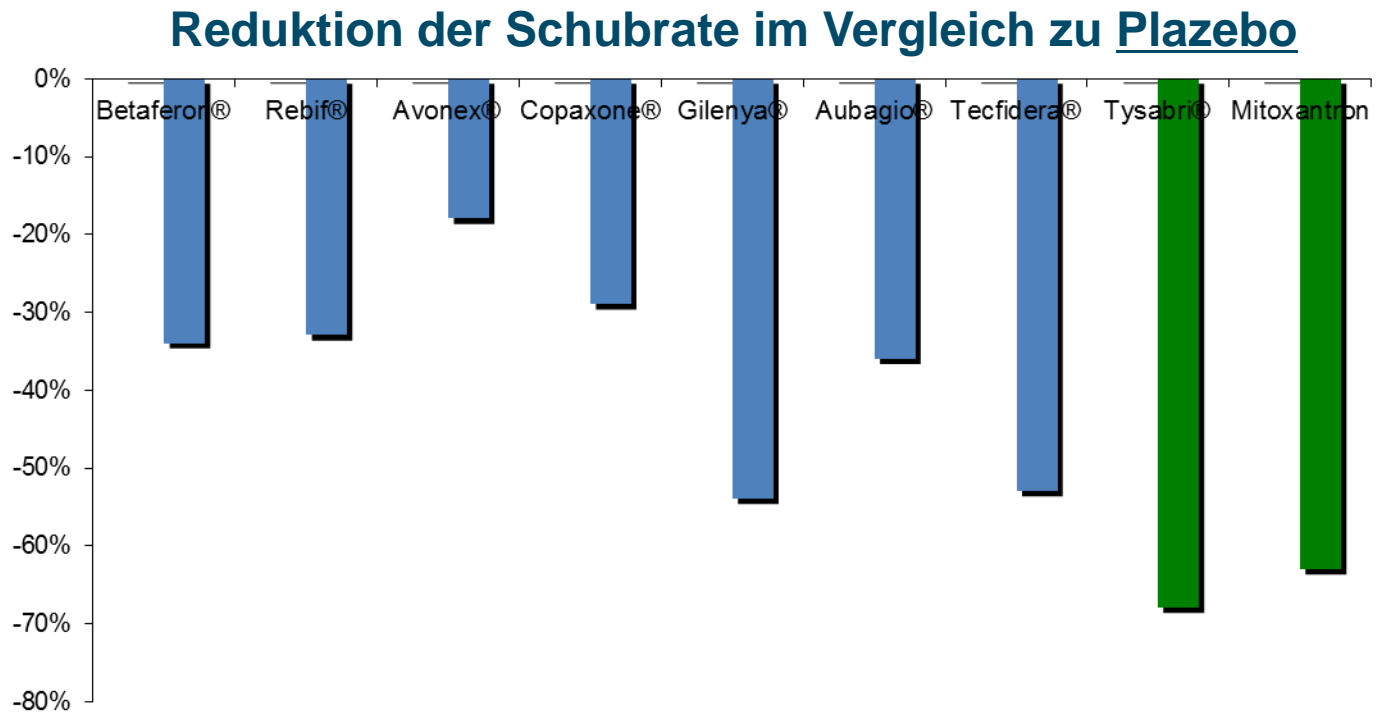
Event, n (%)	Placebo	Substanz X 500mg/d	Substanz X 750mg/d
Gesamt-Nebenwirkungen	669 (92)	633 (95)	667 (93)
Rötungen	49 (5)	365 (34)	340 (29)
Schübe	360 (43)	221 (29)	211 (26)
Nasopharyngitis	169 (20)	170 (22)	179 (22)
Kopfschmerzen	137 (16)	133 (17)	138 (17)
Durchfall	86 (10)	107 (14)	136 (17)
Harnwegsinfekte	96 (11)	107 (14)	95 (12)
Bronchitis	88 (11)	99 (13)	101 (12)
Übelkeit	72 (9)	93 (12)	115 (14)
Müdigkeit	91 (11)	94 (12)	103 (13)
Schmerzen	92 (11)	94 (12)	84 (10)
Sehstörungen	47 (6)	76 (10)	94 (11)
Proteinuria*	59 (7)	67 (9)	85 (10)



Einreichung der Studienergebnisse bei den offiziellen Behörden

- **SWISSMEDIC** (Schweizerische Heilmittelinstitut):
- **FDA** (Food and Drug Administration)
- **EMA** (European Medicines Agency)
-
- **Entscheid über Zulassung eines Medikamentes**
 - Aufnahme in den Medikamentenkatalog (kompendium.ch)

Studien geben Informationen über **Wirkung** von Medikamenten



Studien geben Informationen über **Nebenwirkung** von Medikamenten

- **Phase I-III**
- **Phase IV Studien**
 - Beispiel: PML bei Tysabri

“Scientific community”


- Humanforschungsprojekte müssen vor Beginn der Studie publik gemacht werden («clinicaltrials.gov»)
- Forschungsergebnisse werden publiziert (Journals)
 - Durchlaufen einen Reviewprozess durch andere Spezialisten
- (seltene) Nebenwirkungen werden publiziert
- **Forschung wird durch andere Spezialisten «überwacht»**
- **Es gibt professionellen internationalen wissenschaftlichen Austausch**

Klinische Forschung ist:

- **Staatlich reguliert** (Gesetzgebung, HFG)
- **Staatlich kontrolliert** (SWISSMEDIC, KEK, BAG)
- Wird von **staatlich kontrolliert ausgebildeten Personen** durchgeführt (Medizinstudium, Zusatzausbildung)
- Wird durch eine weltweit vernetzte **«Scientific community»** durchgeführt und kontrolliert

«Humanmedizin»

«Schulmedizin»	«Alternativmedizin»
(Studien sind) staatlich reguliert/kontrolliert	∅
staatlich kontrolliert ausgebildete Personen	∅
weltweite «Scientific community»	∅
Verfahren, welche in der alltäglichen Praxis angewandt werden, sind getestet, etabliert und wirksam.	∅

«Schulmedizin»	«Alternativmedizin»
<p>Grundprinzip: Beweiss von guten Nutzen/Risikoverhältnis (Studien)</p>	<p>Grundprinzip: „glauben“; „Erfahrung“</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einzelfallberichte - Zu kleine Patientenzahlen - nicht kontrolliert - «es schadet ja nicht»
<p>«Es ist egal was wirkt»</p> <ul style="list-style-type: none"> - «Pflanzliche Mittel» - «Chemie» - Physiotherapie - 	<p>Behandlungen muss einem «theoretischen Konstrukt» entsprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homöopathie - Pflanzliche Heilmittel -
<p>MS-Medikamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta (Betaferon, Rebif, Avonex): <ul style="list-style-type: none"> • körpereigene Substanz • Fingolimod (Gilenya): <ul style="list-style-type: none"> • Substanz aus einem chinesischen Pilz • Fumarsäure (Tecfidera) <ul style="list-style-type: none"> • kommt in Pflanzen, Pilzen und Flechten vor 	<p style="text-align: center;">  </p> <p>«Pflanzliche, Natürliche Alternativmedizin»</p>
<p>Wirksamkeit/Risiken werden untersucht</p>	<p>Es werden keine/kaum qualitativ hochwertige Studien gemacht !?</p>
<p>Kosten werden für zugelassene Medikamente übernommen</p>	<p>Kosten trägt oft direkt der Patient</p>

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit