



Aktuelle Klinische Studien

Dr. Harald Jörn Schneider
Medizinische Klinik Innenstadt
Klinikum der Universität München
Ziemssenstr. 1
D-80336 München

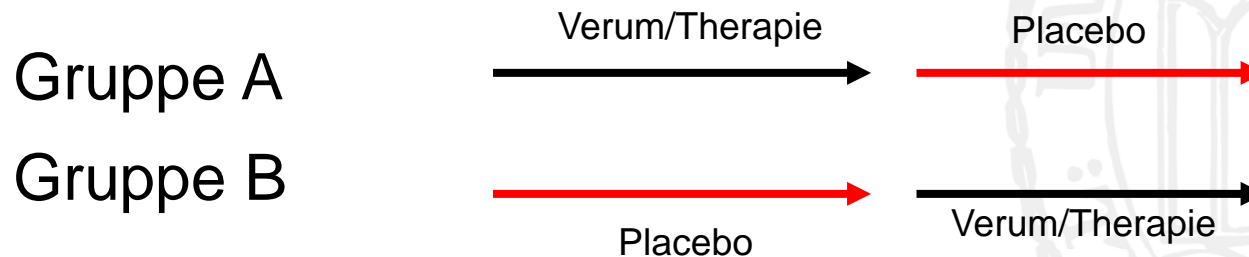




Was ist eine klinische Studie?

Allgemein: Untersuchung von bestimmten klinischen Zusammenhängen bei Patienten (z.B. zur Verbesserung der Diagnose oder Therapie oder Erkennung von Risikokonstellationen)

Im engeren Sinn: Klinische Prüfung (Effekte einer bestimmten Therapie bei Krankheiten/Risikofaktoren)



Begriffserklärungen

- Verum: echtes Medikament
- Plazebo: Scheinmedikament
- randomisiert: Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip einer Gruppe zugeordnet
- doppelblind: Sowohl Patient als auch Arzt wissen nicht welches Medikament verabreicht wird
- Kontrolliert: Es besteht eine Kontrollgruppe, mit der die neue Therapie verglichen wird

Phasen der Klinischen Prüfung

- Phase 1: Überprüfung an gesunden Probanden: Verhalten des Medikaments im Körper, Sicherheit
- Phase 2: Überprüfung an Erkrankten (kleine Fallzahl): Wirksamkeit, Dosisfindung
- Phase 3: Zulassungsstudie an Erkrankten (große Fallzahl): Wirksamkeit, Sicherheit
- Phase 4: Nach der Zulassung (sehr große Fallzahl): über lange Dauer: Erfassung seltener Nebenwirkungen

Hormonüberschuss: Akromegalie

Wer ist der Patient?



Hormonüberschuss

Studie zur Gesichtserkennung bei Akromegalie und Cushing-Syndrom:

- Akromegalie und Cushing-Syndrom führen zu (diskreten) Veränderungen der Gesichtszüge
- Diese werden von behandelnden Ärzten oft übersehen
- Daher oft späte Diagnose
- Plan: Testen ob ein Computerprogramm diese Veränderungen auf Photos erkennt

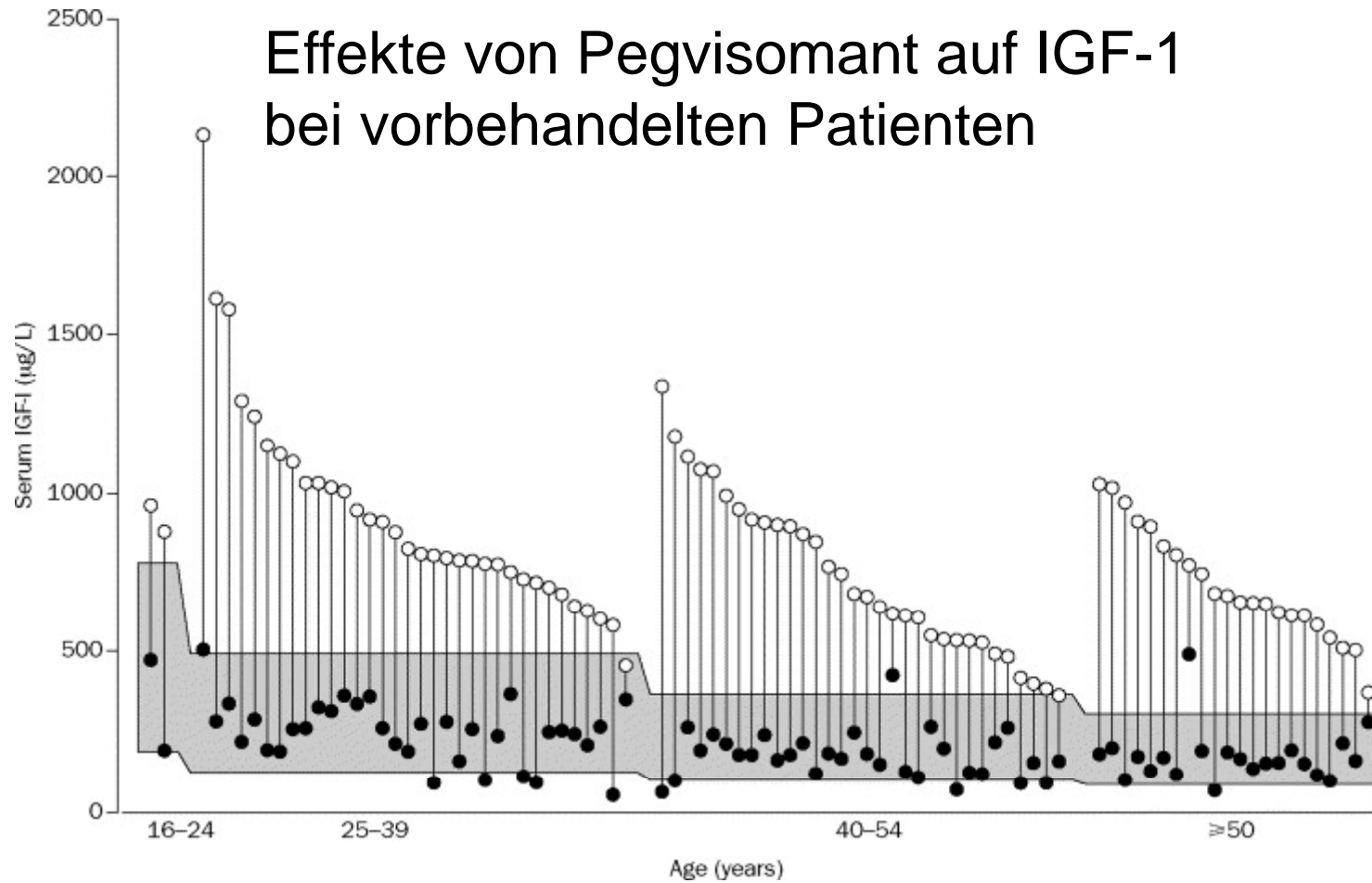
Ziel: Bessere und frühere Diagnose

Hormonüberschuss: Akromegalie

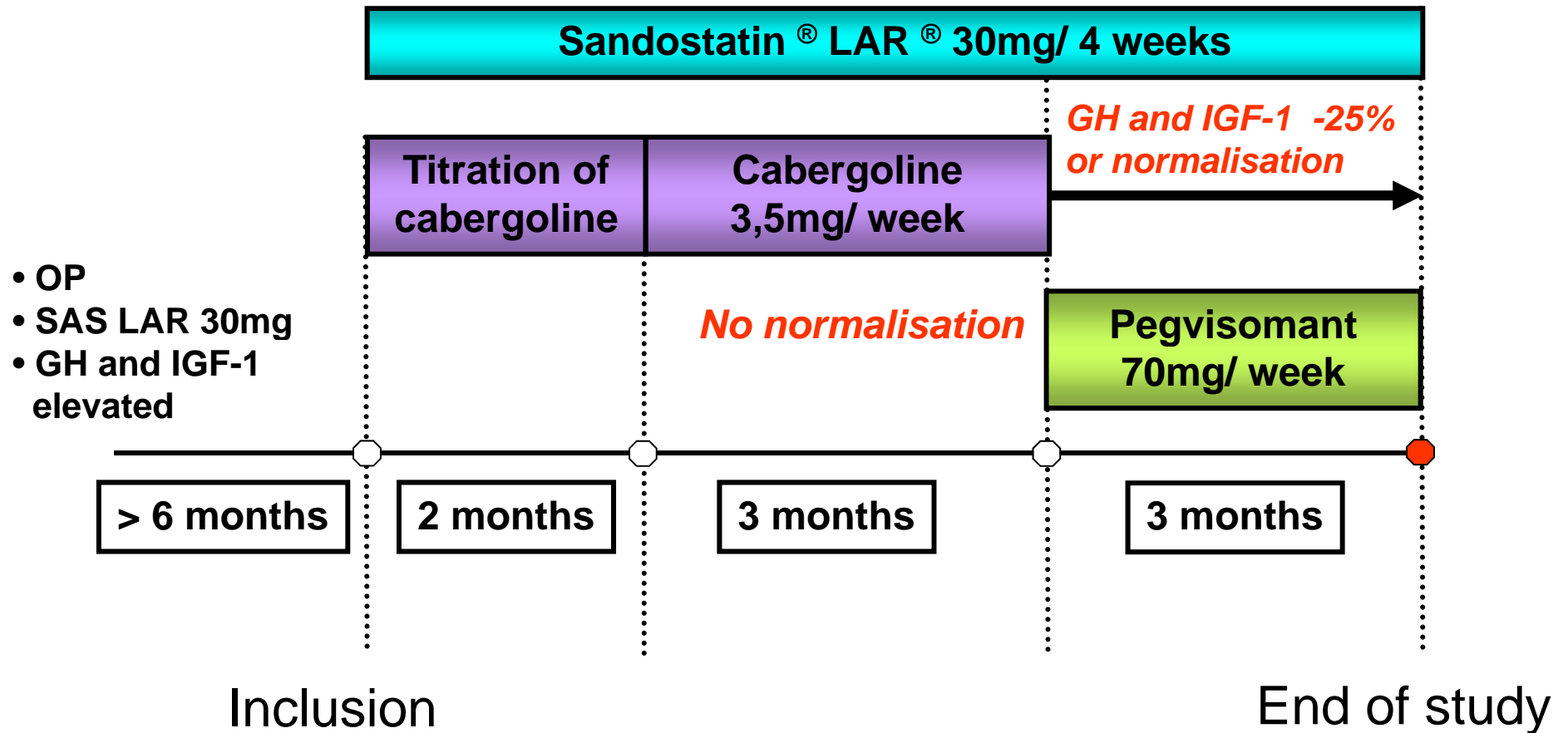
■ Therapiemöglichkeiten:

- OP
- Dopaminagonisten
- Somatostatinanaloga
- Pegvisomant
- Bestrahlung

Hormonüberschuss: Akromegalie



Beispiel: Phoenix-Kombinationsstudie





Aktuelle Studien in Deutschland: Akromegalie

A multicenter, single arm, proof of concept study to investigate the efficacy of a 8 months combination therapy of Sandostatin® LAR® and Cabergoline in acromegalic patients resistant to somatostatin monotherapy

Phase III, multicentre, open study to assess the efficacy and safety profiles of the co-administration of Lanreotide Autogel 120 mg and Pegvisomant 40 to 120 mg per week in acromegalic patients failing to respond to Lanreotide Autogel 120 mg alone, (Ipsen), Phase III

A phase I, multicenter, open-label, randomized, study assessing the pharmacokinetics, safety and tolerability of monthly doses of SOM230 i.m. LAR injection in patients with acromegaly and patients with carcinoid disease (CSOMC230C2110), SOM230C (Novartis)

An open-label, two-steps, multicenter European study to evaluate the efficacy and safety of Sandostatin® LAR® at High Dose or in combination either with GH-receptor antagonist or dopamine-agonist in acromegalic patients not adequately controlled by conventional regimen (CSMS995BIC03), HOSCAR (High Dose Sandostatin Combination Arms) (Novartis)

Comparative dose-interval titration study evaluating the efficacy and safety of six repeated deep subcutaneous deep administartions of Lanreotide Autogel 120mg

Hormonüberschuss: M. Cushing

Studienprinzip: Testung neues Medikament

Beispielpatient: Pat. mit Morbus Cushing nach Hypophysenoperation mit Restaktivität



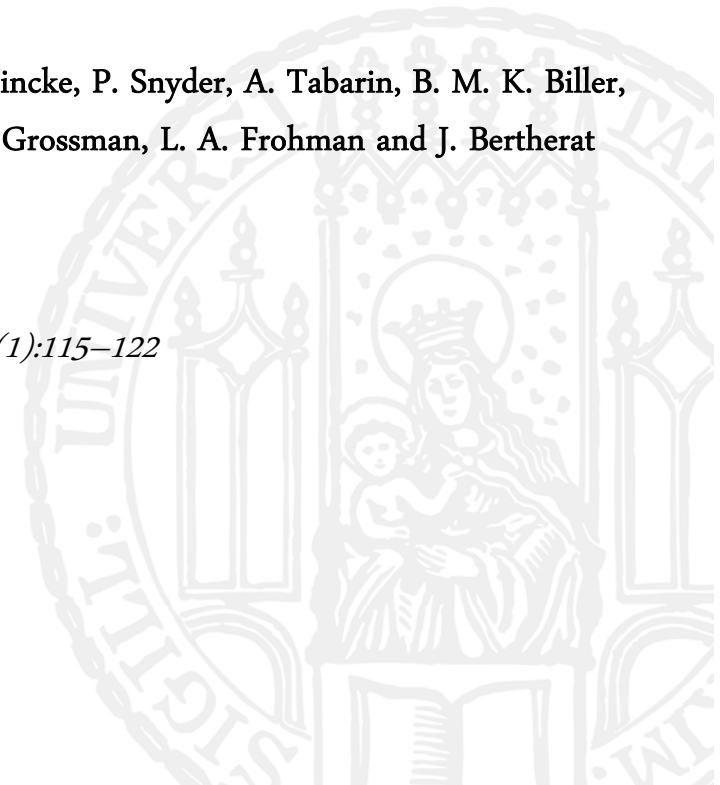


Treatment of Pituitary-Dependent Cushing's Disease with the Multireceptor Ligand Somatostatin Analog Pasireotide (SOM230): A Multicenter, Phase II Trial

M. Boscaro, W. H. Ludlam, B. Atkinson, J. E. Glusman, S. Petersenn, M. Reincke, P. Snyder, A. Tabarin, B. M. K. Biller,
J. Findling, S. Melmed, C. H. Darby, K. Hu, Y. Wang, P. U. Freda, A. B. Grossman, L. A. Frohman and J. Bertherat

J Clin Endocrinol Metab, January 2009, 94(1):115–122

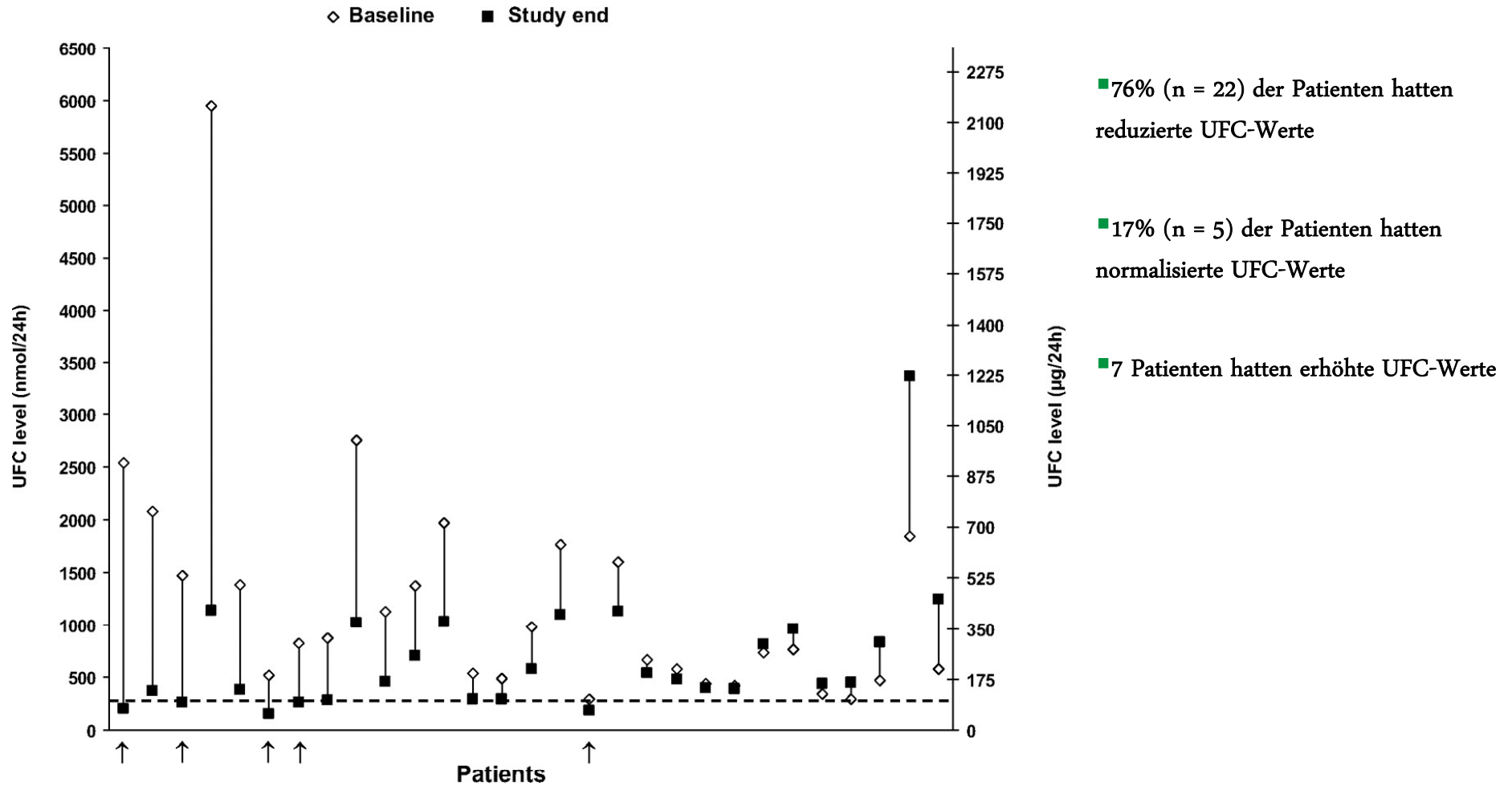
Phase-II-Studie



Patienten

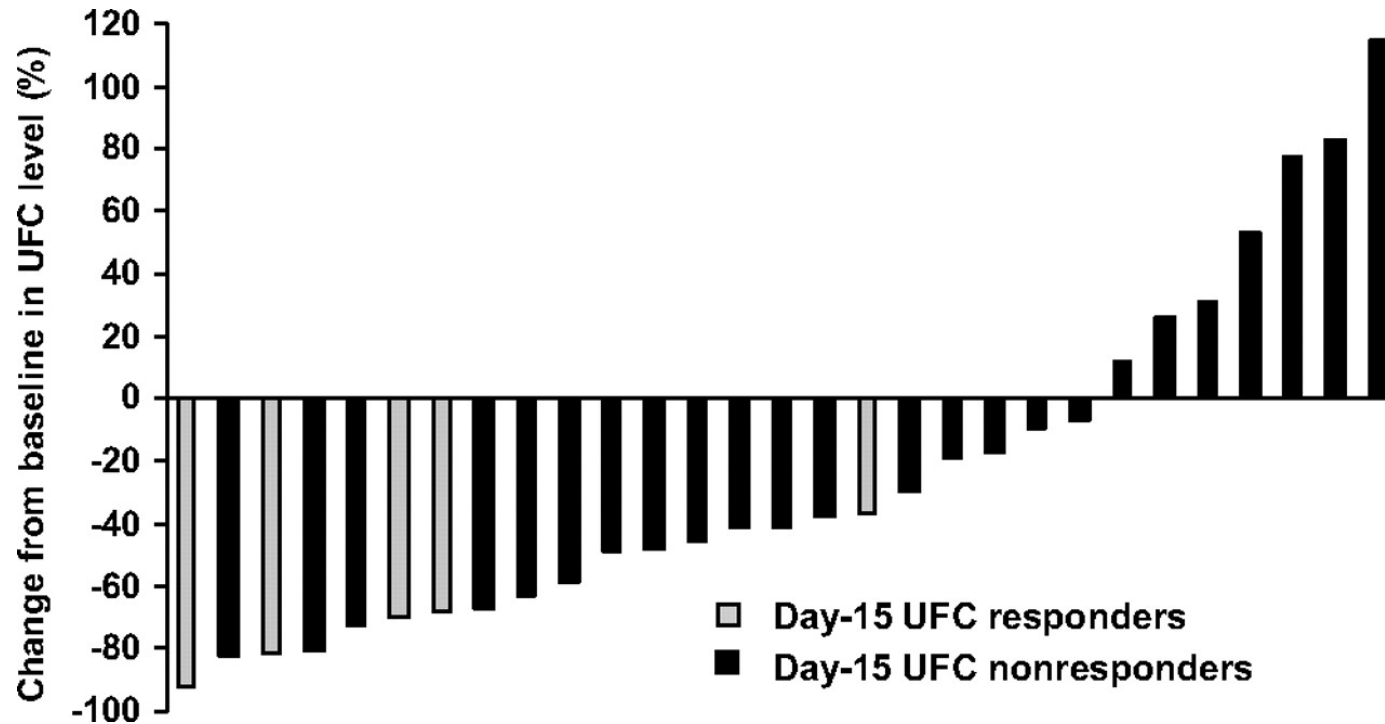
- 39 Patienten in 10 Zentren
- 38 Pat Studie abgeschlossen
(1 Pat ausgeschieden wegen BZ-Verschlechterung)
- Wirksamkeitsauswertung in 29 Pat
(1 vorzeitiger Ausschluss, 5 zu wenige UFC-Proben, 4 UFC innerhalb der Norm im Zentrallabor)
- Sicherheitsauswertung in 39 Pat

Ergebnisse



Mittlere UFC-Level zu Beginn der Studie und am Studienende (Tag 15) bei jedem Patienten

Ergebnisse



Boscaro, M. et al. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:115-122

Die **mittlere UFC** von allen Patienten reduzierte sich um **44,5%** ($p = 0,021$) von

1231 ± 1141 nmol/24 h (**446 ± 413 µg/24 h**) auf

683 ± 615 nmol/24 h (**248 ± 223 µg/24 h**) zu Studienende ($P = 0.013$)

FIG. 1. Prozentuale Veränderung der UFC-Werte von Studienbeginn bis d 15 (primary efficacy population, n = 29)

Sicherheit

TABLE 2. Adverse events with a suspected study drug relationship by primary system organ class

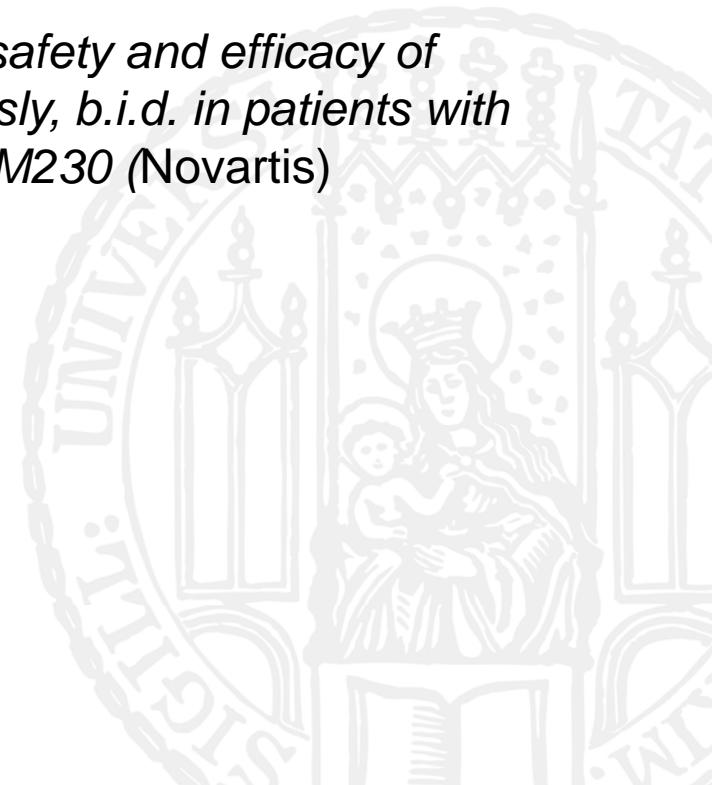
Adverse event	n (%)
Gastrointestinal disorders	21 (53.8)
Diarrhea	17 (43.6)
Nausea	9 (23.1)
Abdominal pain	7 (17.9)
Vomiting	3 (7.7)
General disorders and administration-site conditions ^a	15 (38)
Asthenia	5 (12.8)
Fatigue	4 (10.3)
Chills	3 (7.7)
Metabolism and nutrition disorders	14 (35.9)
Hyperglycemia	14 (35.9)
Nervous system disorders	8 (20.5)
Headache	7 (17.9)
Dizziness	3 (7.7)
Vascular disorders	6 (15.4)
Hypotension	5 (12.8)
Skin and sc tissue disorders	3 (7.7)
Abnormal liver function test ^b	2 (5.1)
Injury and procedural complications ^c	2 (5.1)
Ear and labyrinth disorders	1 (2.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.6)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (2.6)

- 36/39 (92%) berichteten über unerwünschte Ereignisse
- 3 schwerwiegende unerwünschten Ereignissen (2 x Hyperglykämie, 1 x kardial)
- Hauptsächliche Magen-Darm-Nebenwirkungen (54%)
- Hyperglykämie wurde in 14 (36%) Patienten beobachtet (3 mit vorbekanntem Diabetes, 2 mit erhöhtem Nüchtern-Blutzucker).

Aktuelle Studien: M. Cushing

A randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of two dose Pasireotide (SOM230) sc over a 6 months treatment period in patients with de novo or persistent/recurrent Cushing's disease (CSOM230B2305) (Novartis) Phase III

Multicenter, open label study to assess the safety and efficacy of 600µg SOM230, administered subcutaneously, b.i.d. in patients with Cushing's disease (CSOM230B2208E), SOM230 (Novartis)



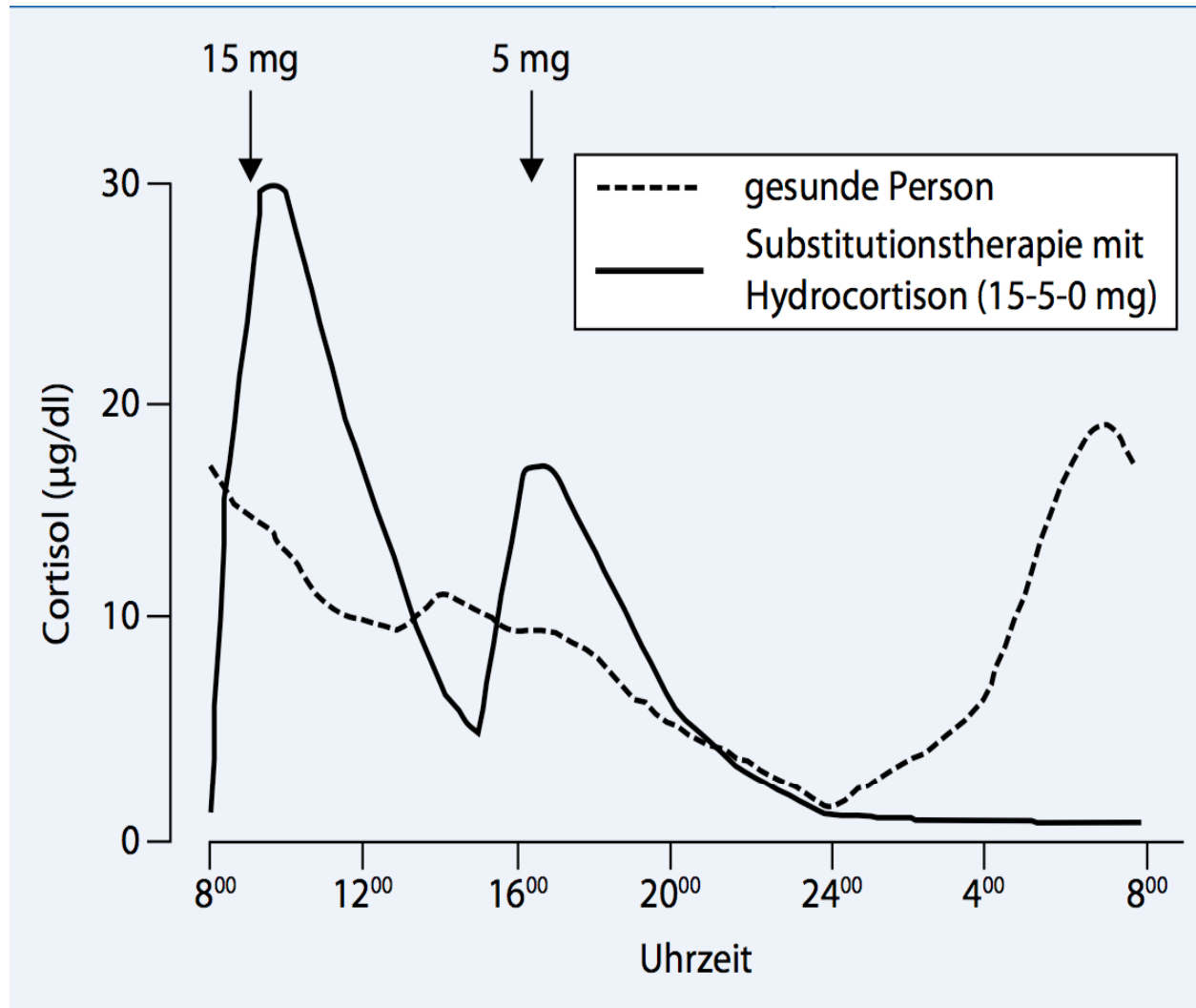
Hypophyseninsuffizienz: GH-Mangel

- Langzeit-Wachstumshormon (Gabe 1x/Woche) (LB03002)
- 100 Patienten GH, 50 Patienten Plazebo über 26 Wochen

Abnahme der Fettmasse in kg

	LB03002	Placebo
Mean baseline(SD)	27.47 (10.12)	26.72 (10.07)
Change from baseline at Wk 14(95% CI) ^a	-0.53 (-0.990, -0.073)	0.45 (-0.172, 1.077)
Change from baseline at Wk 26(95%CI) ^a	-1.05 (-1.614, -0.491)	0.57 (-0.205, 1.345)

Hypophyseninsuffizienz: Cortisol-Mangel



Hypophyseninsuffizienz: Cortisol-Mangel

Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers

J. Newell-Price*, M. Whiteman†, A. Rostami-Hodjegan‡, K. Darzy§, S. Shalet§, G. T. Tucker‡ and R. J. M. Ross*

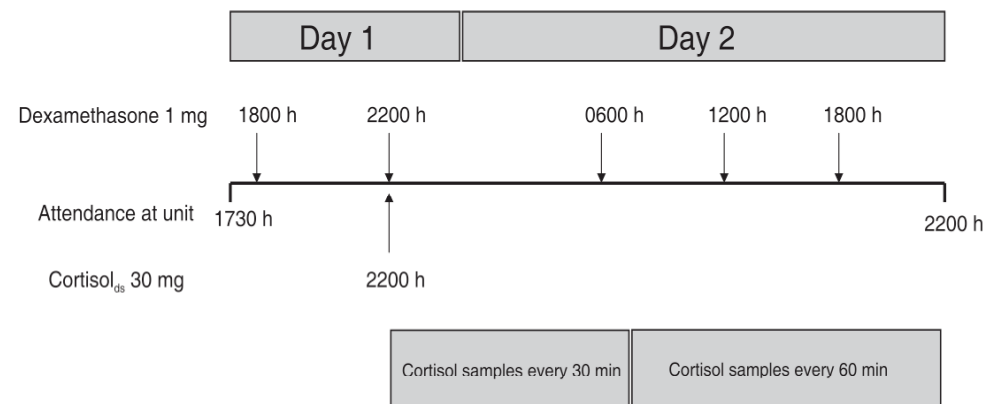
Clinical Endocrinology 68: 130-135 (2008)

*Academic Unit of Diabetes, Endocrinology and Metabolism and ‡Academic Unit of Clinical Pharmacology, The University of Sheffield, †The Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK, §Phoqus Pharmaceuticals Limited, Kings Hill, West Malling, Kent, UK and ¶Department of Endocrinology, Christie Hospital, Manchester, UK

6 gesunde ♂

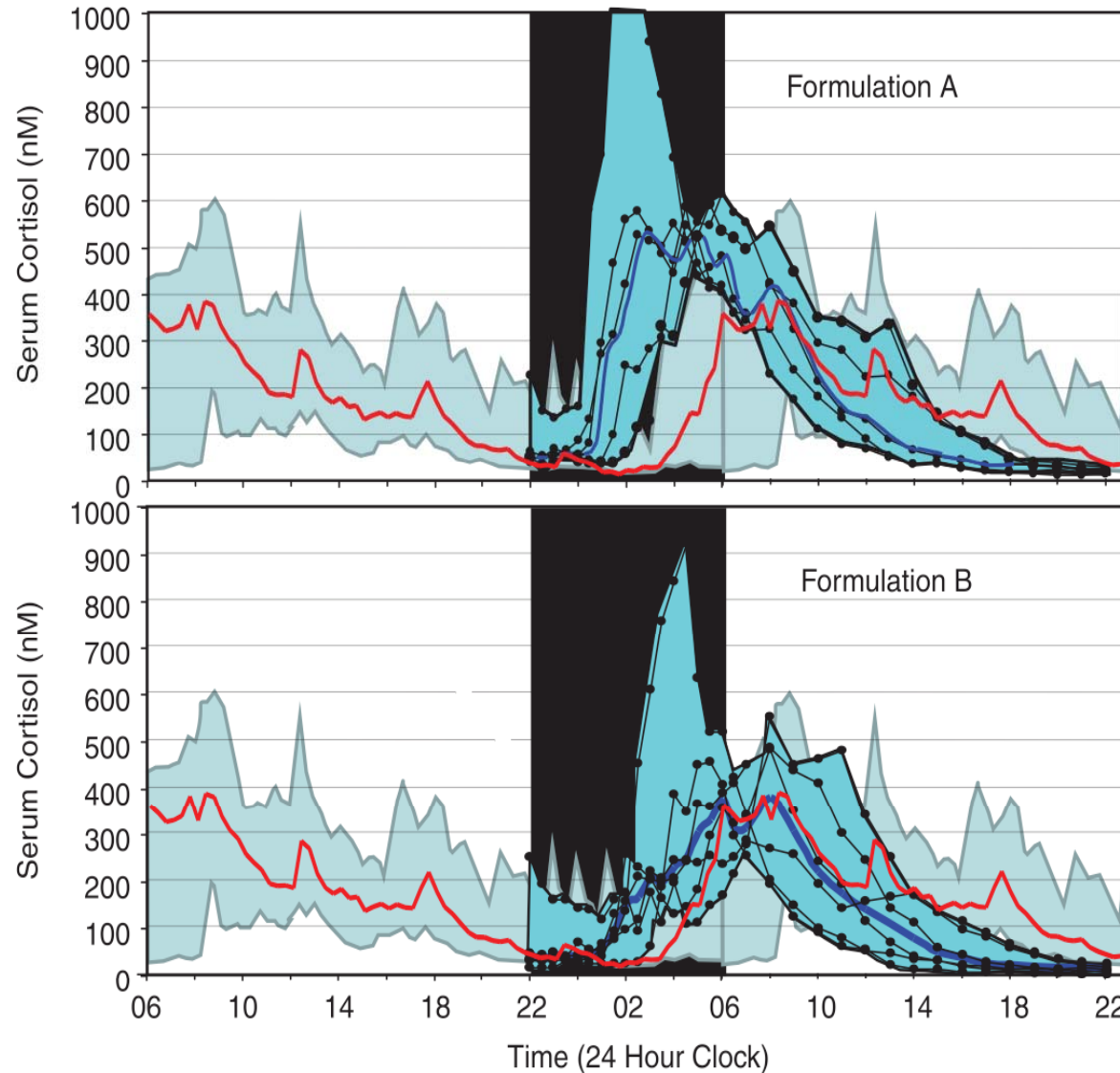
2 x retardiertes Hydrocortison

15 gesunde Kontrollen:
Cortisol Tagesprofil mit
Cortisol Bestimmung alle 20 min



Phase-I-Studie

Hypophyseninsuffizienz: Cortisol-Mangel



Rote Linie: Normalkollektiv
Blaue Linie: Probanden
(Median)



Soll ich an einer klinischen Studie teilnehmen?

- Unerwünschte Nebenwirkungen
- Fehlende Wirksamkeit
- Zeitlicher Aufwand
- Unflexible Handhabung der Visiten
- Örtliche Gebundenheit während der Studiendauer

- Möglichkeit, Therapie mit
 - neuem Wirkprinzip
 - besserer Wirkung
 - geringeren Nebenwirkungen
 - in geringerer Menge
 - seltenerem Intervall
 - vereinfachter Einnahme/Applikation zu testen/zu erhalten
- Information/Austausch/intensive Betreuung durch Fachpersonal
- Finanzielle Vorteile (Medikation wird gestellt, Fahrtkosten)
- Gutes Risikomanagement durch sehr strenge Auflagen



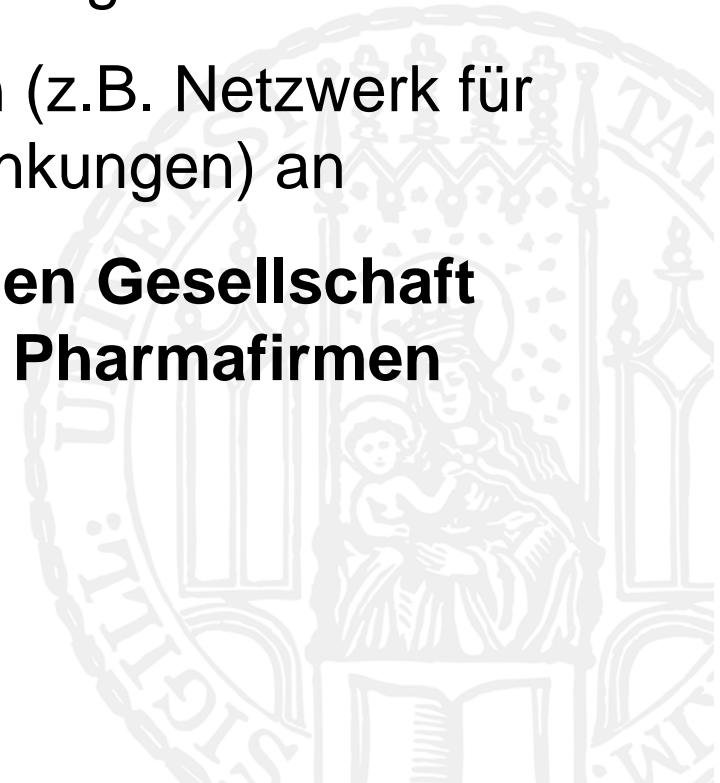
Wie und wo erfahre ich von klinischen Studien?

Behandelnder Arzt (z.B. Endokrinologe) spricht Sie an, weil Sie Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen

Sie fragen bei **Endokrinologische Abteilungen** der Universitäten und Forschungseinrichtungen an

Sie fragen bei **Patientennetzwerken** (z.B. Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen) an

Sie informieren sich bei der **Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)** oder den **Pharmafirmen** direkt



Wichtige Adressen/Internet

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

<http://www.endokrinologie.net/>

Patienten-Selbsthilfegruppe Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen München

<http://www.hypophyse-muenchen.de/>

International: Service des amerikanischen National Institute of Health

<http://www.clinicaltrials.gov/>

Bundesministerium für Gesundheit und Bundesministerium für Bildung und Forschung

Bürgertelefon 01888/57-0

Internetportal für die klinische Forschung in Deutschland

<http://www.kfd-online.de/>

BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

<http://www.bfarm.de/>

Vielen Dank!!!

Danke für die Mithilfe:

Dr. C. Sievers

Prof. J. Schopohl

Dr. J. Römmler

Prof. G.K. Stalla