

Abschlussbericht Teilprojekt 7.2

- Projekttitlel:** Aufbau eines Hep-Net Studienhauses (Study-House)
(Standort Hannover)
- Projektleiter:** Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Direktor der Abteilung f. Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
30625 Hannover
- Telefon:** +49-(0)511-532 6819
- Fax:** +49-(0)511-532 6820
- E-Mail:** manns.michael@mh-hannover.de
- Berichtszeitraum:** 01.02.2002 – 31.01.2005

I. Kurze Darstellung

1. Aufgabenstellung

Das Studienhaus (Study-House) des Hep-Net ist ein virtuelles Haus, in dem alle Kooperationen im Bereich klinischer Studien zu akuten und chronischen Virushepatitiden zusammenlaufen. Angebote und Ziele des Hep-Net Study-House sind:

1. Qualitätssicherung von Studien mit Erreichen einer klinischen, hepatologischen Forschung auf hohem internationalen Niveau durch
 - die Weiterentwicklung von Qualitätsmerkmalen klinischer Studien
 - Protokollbegutachtung
 - die zeitgerechte und planmäßige Durchführung und Abschluss der Studien
 - die Verbesserung der Datenqualität durch standardisiertes Monitoring und Audits
 - die Verbesserung der biometrischen Auswertung der Studien
 - die Gruppenverträge für eine Probandenversicherung
2. Zentralisierung von Organisation und Finanzierung klinischer Studien
3. Aufbau eines Deutschen Hepatitis-Studienregisters
4. Internationale Kooperationen
5. Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie bei (zulassungsrelevanten) internationalen Multicenterstudien
6. Horizontale und vertikale Vernetzung zwischen Arztpraxen und klinischen Zentren im Rahmen von Modellregionen
7. Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen
8. Verbesserung der Akzeptanz der Studien bei Ärzten und Patienten
9. Bereitstellung neuer Technologien zur Datendokumentation und Auswertung
10. Fortbildungsveranstaltungen für Prüfärzte, Studien-Schwestern (Study-Nurses) und Studien-Koordinatoren
11. Publikationsrichtlinien für klinische Studien

Zu Beginn des Projektes waren die Erfolgsraten einer antiviralen Therapie noch suboptimal und sind es weiterhin, so dass weitere Verbesserungen in der Therapie

notwendig sind. Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzymhemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele groß angelegte klinische Studien benötigt um diese neuen Therapiemöglichkeiten zu analysieren. Daher ist der Aufbau eines deutschen Studienhauses für klinische Studien der akuten und chronischen Virushepatitis eines der Hauptziele von Hep-Net.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

In der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover ist eine Hepatitis-Studienambulanz angesiedelt, in der zahlreiche zulassungsrelevante, internationale Studien durchgeführt werden und eine große Erfahrung auch im Bereich von „investigator initiated trials“ besteht. Darüber hinaus sind Räumlichkeiten an der Hep-Net Zentrale angegliedert, um die medizinische Dokumentation der Studienpatienten (Dateneingabe) durchzuführen. Zur Durchführung des Vorhabens wurden 1,5 Personalstellen besetzt: ein Arzt (0,5 BAT IIa) und eine Monitorin zur Qualitätsüberprüfung bei der Studiendurchführung und Originaldatenkontrolle. Eine weitere Voraussetzung für die Durchführung und Weiterentwicklung des Projekts war die Kooperation mit der IT-Unit in München.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben wurde in sehr enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. S. Zeuzem (Universitätskliniken des Saarlandes) durchgeführt. Alle Arbeitsschritte wie die Entwicklung einer Geschäftsordnung, die Einrichtung von Servicedienstleistungen für teilnehmende Studienzentren im Hep-Net, der Aufbau einer Subdomain auf der zentralen Hep-Net Homepage und die Planung klinischer Studien und des Begutachtungsprozederes wurden auf regelmäßigen Telefonkonferenzen und Meetings gemeinsam geplant. In weiteren Schritten wurden IT-basierte Dienste (Online-Randomisierung, Elektronische Datenerfassung), die Vorbereitung eines „Feasibility Registers“ und die Entwicklung von wesentlichen „standard operating procedures“ (SOPs), die den Netzpartnern in der zweiten Förderperiode im Sinne der Qualitätssicherung und der strukturellen Weiterentwicklung zur Verfügung gestellt werden sollen, vorangetrieben.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Seit Beginn der 90-er Jahre wurden durch große internationale Zulassungsstudien bereits große Fortschritte bei der Therapie erzielt. Dennoch konnten zu Beginn des Vorhabens und auch weiterhin nur ca. 50 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C und nur ca. 25-30 % der Patienten mit chronischer Hepatitis B erfolgreich behandelt werden.

Die Etablierung der Therapie mit pegyliertem (Peg-) Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin haben die Erfolgsraten der Hepatitis C-Therapie deutlich verbessert. Eine HCV-Infektion mit den Virusgenotypen 2 oder 3 kann mittlerweile sogar als heilbare Erkrankung mit Ansprechraten von bis zu 90 % angesehen werden. Hauptfragestellung für diese Patientengruppe ist daher, ob niedrigere Dosierungen oder eine verkürzte Therapiedauer der interferon-basierten Kombinationstherapie ebenso effektiv sein können wie die derzeit etablierte Standardtherapie. Dadurch können Kosten gespart und Nebenwirkungen reduziert werden. Problematisch sind weiterhin die Patienten mit HCV-Genotyp 1 und insbesondere die Patienten, die auf eine Behandlung nicht angesprochen haben (Nonresponder). Ebenso sind die Therapieoptionen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose sehr unbefriedigend. Für viele Patienten bestehen Kontraindikationen für Interferon bzw. Ribavirin. Eine Optimierung der Therapie bei diesen Patienten ist die Hauptherausforderung für das Hep-Net und Bestandteil vieler seiner Studien.

Ebenso wie bei der chronischen Hepatitis C haben sich die Möglichkeiten der Behandlung der chronischen Hepatitis B deutlich verbessert. Mit einer Interferon-alfa-Therapie können in ca. 30 % der Fälle eine Beruhigung der Erkrankung und ein stabiler Krankheitsverlauf erreicht werden. Eine weitere etablierte Therapieoption war bereits zu Beginn des Vorhabens die Gabe von Lamivudin, ein so genanntes Nucleosidanalogen, welches direkt die Vermehrung des HBV hemmt. Lamivudin wurde ursprünglich für die HIV-Therapie entwickelt und zeigt bei guter Verträglichkeit ähnliche Ansprechraten wie die konventionelle Therapie mit Interferon alfa. Allerdings kommt es bei Lamivudin in etwa 20 % der Fälle pro Jahr zum Auftreten von Resistenzen (YMDD-Mutation). Im Verlauf des Vorhabens wurde ein weiteres sehr gut wirksames und verträgliches Medikament zugelassen, das Nucleotidanalogen Adefovirdipivoxil. Adefovirdipivoxil ist auch bei YMDD-Mutation wirksam, sodass im Fall von Resistenzen gegen Lamivudin eine effektive

Therapiealternative für die Patienten besteht. Ob eine Kombination von Lamivudin mit Interferon alfa bzw. Peg-Interferon alfa die Ansprechraten weiter verbessern kann, wurde und wird in weltweit durchgeführten klinischen Studien überprüft. Da bei der Hepatitis B-Therapie die Entwicklung von Therapieresistenzen aufgrund von Mutationen ein großes Problem darstellt, ist die Mitarbeit des Hep-Net im Europäischen Resistenznetzwerk Virgil (6. EU Rahmenprogramm) hier von zusätzlichem Nutzen und Bedeutung.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Das Projekt wurde in enger Kooperation mit TP 7.1 (Study-House, Prof. Dr. S. Zeuzem) durchgeführt. Bezüglich der Entwicklung internetbasierter Dienste wurde mit der CIU zusammengearbeitet sowie mit der Hep-Net Zentrale und den Modellregionen. Eine wichtige Zusammenarbeit bestand mit der IT-Unit (Projekt 1.2).

In einigen Studien wurden zusätzlich grundlagenwissenschaftliche Fragen mit untersucht. Die Studien waren die Basis für einige der Grundlagenprojekte. Die Studien zur akuten Hepatitis C und zur HBV-/HCV-Koinfektion lieferten Material für die Grundlagenprojekte 10.2.2 (Dr. H. Wedemeyer), 12.3 (Prof. Dr. C. Trautwein) und 10.2.1 (Prof. G. R. Pape, Dr. N. Grüner).

Einige Aufgaben, z.B. Monitoringdurchführung in einer klinischen Studie, wurden in Kooperation mit den „Koordinierungszentren Klinische Studien“ durchgeführt.

II. Eingehende Darstellung

1. Erzielte Ergebnisse

In 2002 wurde zu Beginn des Vorhabens die Geschäftsordnung des Study-House erarbeitet und ein Expertengremium benannt, welches vom engeren Hep-Net Vorstand formell eingesetzt wurde.

Neben der konkreten Ausformulierung der Aufgaben und Ziele des Study-House wurde in der Geschäftsordnung das Prozedere zur Begutachtung von klinischen Studien in die Kategorie A (Hep-Net geprüft) und Kategorie B (Hep-Net gefördert)

sowie Publikationsrichtlinien für die klinischen Studien des Hep-Net festgelegt. Das Expertengremium besteht aus in klinischen Studien erfahrenen Hepatologen, die jeweils einen Vertreter für jede Modellregion entsendeten. Die Mitglieder in der ersten Förderperiode waren Prof. Dr. S. Zeuzem, Prof. Dr. M. P. Manns, Prof. Dr. W. E. Fleig, Prof. Dr. D. Schuppan und Prof. Dr. M. Reiser. Zusätzlich beratende Mitglieder waren die Biometrikerin des Study-House (PD Dr. E. Herrmann) und die wissenschaftliche Sekretärin der zentralen Geschäftsstelle.

In 2003 bestand ein Schwerpunkt der Arbeiten in der Begutachtung der von den Netzpartnern eingereichten Studien und im Aufbau des Hepatitis-Studienregisters auf der Homepage. Außerdem bot und bietet das Hep-Net Studienhaus Unterstützung bei der Planung (z. B. dem Erstellen von Studienplänen, zentrale biometrische Beratung, der Zusammenarbeit mit Ethikkommissionen), der Patientenrekrutierung (Vermittlung von Kontakten zu Prüfärzten, Patienten- und Ärztebroschüren), dem Monitoring und der Auswertung (zentrale biometrische Beratung) der zertifizierten klinischen Studien an.

Es wurden Anforderung für eine zentrale Datenerfassung und Randomisierung an die CIU formuliert, die fortlaufend initiiert und weiterentwickelt wurden, um das Study-House logistisch zu unterstützen.

Ab 2004 lag ein Schwerpunkt der Arbeiten auf der Planung eines „Feasibility Registers“ zur weiteren strukturellen Verbesserung des Study-House, um dem wichtigen Kriterium der raschen Initiierung von Studien und Rekrutierung der geeigneten Patienten Rechnung zu tragen. In dem im Internet implementierten „Feasibility Register“ können auf freiwilliger Basis alle interessierten Prüfzentren Angaben zur Infrastruktur und Ausstattung sowie zur Studienerfahrung ihrer ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter machen. Im Detail werden Lagerungsmöglichkeiten für Studienmedikamente, Einfrierkapazitäten für Rückstellproben, Zugriffsmöglichkeiten auf ein internes Labor, EKG, Trockeneis für den Probenversand, Apothekeninfrastruktur sowie Zahl und Studienerfahrung der Mitarbeiter, bisherige Beteiligungen an klinischen Prüfungen und Audits abgefragt. Als retrospektive Erfolgsparameter kann im Feasibility-Register auch die Teilnahme an bisherigen klinischen Studien innerhalb des Kompetenznetzes Hepatitis dokumentiert werden.

Weiterhin wurde angesichts der im August 2004 verabschiedeten 12. Arzneimittelgesetz begonnen, wichtige „standard operating procedures“ (SOPs) für das Hep-Net zu entwickeln, wie Sie nach den ICH-GCP Kriterien gefordert sind. In der zweiten Förderperiode kann hier direkt an die Ergebnisse angeschlossen werden und die „Muster“-SOPs voraussichtlich allen interessierten Studienzentren zur Verfügung gestellt werden.

Die Liste der im Hep-Net Study-House aufgenommenen Studien kann dem Gesamtbericht des Sprechers entnommen werden. Als wesentlicher Erfolg kann bewertet werden, dass die Prüfung durch das Hep-Net mittlerweile das entscheidende nationale Gütesiegel für klinische Studien im Bereich der Hepatologie darstellt und die GASL (German Association for the Study of the Liver)-Zertifizierung klinischer Studien abgelöst hat.

In Zusammenarbeit mit der zentralen IT-Unit wurde ein Online-Randomisierungssystem entwickelt, welches die Rekrutierung von Patienten durch niedergelassene Gastroenterologen ermöglicht und somit im Study-House die vertikale Vernetzung sichert. Mittlerweile steht für drei Studien eine zentrale Online-Datenerfassung zur Verfügung.

Das Study-House hat eine interne Infrastruktur aufgebaut, um als unabhängiger Sponsor Studien durchführen zu können. Dies ist mit einem enormen personellen und organisatorischen Aufwand verbunden (u.a. >35 Ethik-Einreichungen in Deutschland für eine klinische Studie, Meldungen an die staatlichen und lokalen Behörden, Monitoring, statistische Auswertung, etc.).

Interim-Analysen zu den beantragten Studien wurden durchgeführt und erste Zwischenergebnisse bereits erfolgreich publiziert. Die Patienten aus der Akuten HCV-I Studie konnten mit Hilfe des Study House erfolgreich nachbeobachtet werden und die Ergebnisse bereits in Hepatology publiziert werden. Hervorzuheben ist die Studie zur akuten Hepatitis C-II, welche auf der AASLD 2003 in Boston als ausgewählter Vortrag vorgestellt wurde. Weltweit einmalig ist dabei, dass es gelang, 89 Patienten in 53 verschiedenen Zentren einzuschließen. Da die meisten Studien

eine Laufzeit (Planung bis Auswertung) von 3-5 Jahren haben, sind die Publikationen zu diesen Studien noch nicht abgeschlossen.

Im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit des Hep-Net und unter Beratung durch die Deutsche Leberhilfe e.V. wurde eine Informationsbroschüre für Patienten zur Teilnahme an klinischen Studien erstellt und publiziert, die bereits in einer Neuauflage nach der AMG-Novelle im August 2004 erschienen ist.

2. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses

Die Weiterführung sowie die Durchführung neuer multizentrischer klinischer Studien werden die angestrebten internationalen Kooperationen z. B. mit europäischen Partnern weiter verbessern und der horizontalen Vernetzung im Hep-Net dienlich sein. Auch die vertikale Vernetzung wird weiter verbessert, indem allen assoziierten Hep-Net-Mitgliedern die Teilnahme an klinischen Studien über Ihr Passwort ermöglicht wird.

Die Fortsetzung der bisherigen Arbeiten und Ausweitung des Hepatitis-Studienregisters wird deutschlandweit den Hepatitis-Patienten neue Therapieoptionen und neueste Behandlungskonzepte auch mit bereits zugelassenen Medikamenten leichter zugänglich machen. Die Studien werden i.d.R. pharmaanabhängig vom Hep-Net Study-House durchgeführt und bieten Ansprechpartner in der Region für die Teilnahme an klinischen Studien an. Dadurch kann die Rekrutierung von Patienten in klinischen Studien voraussichtlich deutlich verbessert werden.

Die Durchführung von klinischen Studien im Hep-Net und die Einbindung in multizentrische, europaweit durchgeführte Studien wird auch einen Nutzen darstellen für das geplante Meldesystem und die zu etablierende Datenbank im „European network of excellence“ VIRGIL bezüglich Resistenzentwicklungen (z.B. IFN-Nonresponder, Entwicklung von Adefovir-Resistenz) bei Hepatitis B und C. Die Zielsetzung der Hep-Net-Einbindung in VIRGIL ist neben der Bekämpfung aktuell bekannter Resistenzen die Schaffungen entsprechender europawweiter Infrastrukturen, um neu auftretende Resistenzen umgehend zu entdecken und durch den rationellen Einsatz zugelassener und neuer Medikamente möglichst zu verhindern.

Neben der Begutachtung von Studienprotokollen durch das Study-House Expertengremium strebt das Hep-Net Study-House eine Position als Ansprechpartner für die Industrie (z.B. bei Zulassungsstudien) an. Um dies zu erreichen, soll das Angebot eines „Consulting-Service“ durch das Study-House an Firmen gemacht werden (Benennung von Studienzentren, mit entsprechender Expertise und Ressourcen für die geforderte Patientenrekrutierung). Die aktuell im Aufbau befindliche Registratur solcher Zentren („Feasibility Register“) soll Auskunft darüber geben, welche Studienambulanzen oder sonstigen Einrichtungen Studien- bzw. FDA-Audit-Erfahrung haben. Auch Praxen (assoz. Hep-Net Mitglieder) sollen sich an entsprechenden Ausschreibungen zu einer Studie beteiligen können dürfen. Damit kann eine hohe Qualität bei der Studiendurchführung und Transparenz der teilnehmenden Zentren gewährleistet, sowie eine zeitnahe Rekrutierung von großen Patientenzahlen erreicht werden. Hierin liegt eine hohe Attraktivität für pharmazeutische Unternehmer begründet. Ein weiterer voraussichtlicher Nutzen wird darin erwartet, dass mehr deutsche Zentren an internationalen multizentrischen Studien beteiligt werden.

Langfristig ist die Entwicklung des Study-House in Richtung einer CRO denkbar. Ob das Study-House die Voraussetzungen hierfür tatsächlich erfüllen kann, muss angesichts der am 06.08.04 in Kraft getretenen 12. AMG-Novelle zunächst evaluiert werden.

Die geplanten Kooperationen mit der pharmazeutischen Industrie werden insbesondere in den nächsten Jahren sehr attraktiv sein, da sich zahlreiche neue Substanzen zur Behandlung der Virushepatitis in der prä-klinischen oder frühen klinischen Entwicklung befinden. Ob dadurch auch schutzrechtsfähige Ergebnisse erzielt werden können, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht absehbar.

3. Veröffentlichungen des Ergebnisses

Cornberg M, Hüppe D, Wiegand J, Felten G, Wedemeyer H, **Manns MP**. Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3. Z Gastroenterol. 2003 Jun; 41(6):517-22.

Wiegand J, Jäckel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, Fritsch WP, Kubitschke A, Aslan N, Tillmann HL, **Manns MP**, Wedemeyer H. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*. 2004

Jul;40(1):98-107.

Auch wenn bei den ersten Studien des Hep-Net Studienhauses die Patientenrekrutierung abgeschlossen ist, befinden sich alle Studien noch in der Durchführung oder Auswertung. Die Mehrzahl der Publikation wird für die zweite Förderperiode erwartet.