

# Open-Label-Extension-Studien

## Eine Bestandsaufnahme

Peter Kleist

GlaxoSmithKline AG, Münchenbuchsee

### Quintessenz

- Open-Label-Extension-Studien dürfen nicht zu Marketingzwecken missbraucht werden.
- Aufgrund der geringen Power, der fehlenden Kontrollgruppe und eines Patientenselektionsbias ist ihre Aussagekraft auch als Forschungsinstrument eingeschränkt.
- Zusätzliche ethische Probleme ergeben sich mit der verblindeten Vortherapie und der somit unzureichenden Patientenaufklärung.
- Langzeitdaten zu einer neuen Therapie sollten vorzugsweise durch kontrollierte Studien gewonnen werden.

### Summary

#### Open-Label Extension Studies – a stocktaking

- *Open-Label Extension Studies must not be misused for marketing purposes.*
- *Even as a tool for clinical research their scientific value is limited by insufficient power, lack of a control group and a patient selection bias.*
- *The still blinded pre-treatment and consequent incomplete patient information raise additional ethical issues.*
- *Long-term exposure data for a new treatment should preferably be obtained by controlled studies.*

### Einführung

Sind offene Verlängerungsstudien (*Open-Label Extension Studies*) Forschung oder Marketing? Unter diesem Titel erschien vor drei Jahren ein Beitrag im British Medical Journal [1]. Anlass zu der immer noch aktuellen Frage ist ihre schlechte Reputation. Dazu haben der Missbrauch als Prämarketing- bzw. Marktausdehnungsinstrument, die zum Teil fehlende Rationale, eine mitunter bescheidene Datenqualität sowie die generell niedrige Publikationsrate beigetragen.

Selbst unter Einhaltung von Grundvoraussetzungen für die Qualifikation als Forschung unterliegen Open-Label-Extension-Studien einer Reihe von medizinischen, statistischen, konzeptionellen und ethischen Problemen. Im nachfolgenden Beitrag werden schwerpunktmässig die Interpretationsschwierigkeiten und die damit verbundenen Limitationen dieser Studienform aufgezeigt. Letztlich geht es also um die Frage, was wir von Open-Label-Extension-Studien tatsächlich erwarten können.

### Praxis und Zweck

#### von Open-Label-Extension-Studien

Eine Open-Label-Extension-Studie schliesst in der Regel an eine randomisierte, meistens placebo-, seltener aktiv kontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie (Hauptstudie) zu einem neuen Arzneimittel an. Alle Studienteilnehmer, d.h. auch solche, welche zuvor der Placebogruppe (bzw. einer aktiv wirksamen Kontrollbehandlung) zugeteilt worden sind, erhalten im Rahmen dieser Verlängerungsstudie das neue Arzneimittel. «Open-Label» bedeutet, dass sowohl der behandelnde Arzt als auch die Patienten hiervon Kenntnis haben.

Gewöhnlich werden die Studienteilnehmer bereits vor Einschluss in die randomisierte Hauptstudie über die Möglichkeit informiert, das untersuchte Arzneimittel im Rahmen einer offen geführten Verlängerungsstudie (weiterhin) zu erhalten. Vor Einschluss in die Open-Label-Extension-Studie muss der Patient sein Einverständnis schriftlich zum Ausdruck bringen. Die offene Behandlung erfolgt meistens über ein oder zwei Jahre, nicht selten bis zur Zulassung und Marktverfügbarkeit des Medikaments [2]. Letzteres wirft die – später diskutierte – Frage auf, ob es sich hierbei um ein ethisches Mandat handelt. Schon der Ausdruck Verlängerungsstudie impliziert die unmittelbar erfolgende Anschlussbehandlung. Allerdings beenden die Patienten nicht zur gleichen Zeit die Hauptstudie. Während die ersten Patienten, welche die Hauptstudie regulär beendet haben, mit der Verlängerungsstudie beginnen, befinden sich alle anderen, zu einem späteren Zeitpunkt randomisierten Patienten noch in der laufenden Hauptstudie. Deren Ergebnisse sind also nicht bekannt. Insofern der Wirksamkeitsnachweis für das neue Arzneimittel nicht durch eine andere, bereits früher durchgeführte Studie erbracht wurde, steht er also für das neue Arzneimittel aus.

Primär sollen durch die verlängerte Beobachtungsperiode Langzeitsicherheits- und Langzeitverträglichkeitsdaten erhoben und gegebenenfalls Nebenwirkungen aufgedeckt werden, die während der Hauptstudie nicht auftraten. Ein weiterer Zweck von Open-Label-Extension-Studien besteht darin, die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen langen Zeitraum zu demonstrieren [3].

## Limitationen von Open-Label-Extension-Studien

### Medizinisch-statistische Aspekte

Wie bedeutsam sind Open-Label-Extension-Studien für die Beurteilung der Sicherheit eines neuen Arzneimittels? Zunächst ist die Interpretation von auftretenden unerwünschten Ereignissen dadurch eingeschränkt, dass keine Kontrollgruppe existiert [2]. Ob es sich bei den beobachteten Ereignissen um spontan auftretende Fälle oder um Nebenwirkungen der untersuchten Therapie handelt, ist durch Einzelfallbeurteilungen kaum zu beantworten. Nur die Gegenüberstellung der Ereignisraten bei Behandelten und Nichtbehandelten lässt valide Rückschlüsse zu. Der Vergleich mit der natürlichen Inzidenz eines bestimmten Ereignisses oder mit historischen Daten ist problematisch, da unabhängig voneinander gebildete, d.h. nicht einer Randomisierung zu Grunde liegende Patientenkollektive niemals eine ausreichende Übereinstimmung zeigen. Gegenüber der Zielpopulation in der Bevölkerung sind Studienpatienten häufig jünger und weisen weniger ausgeprägte Krankheitszeichen auf, haben weniger Begleiterkrankungen und Begleitbehandlungen – ausnahmslos Faktoren, die eher zu einer Unterschätzung der wahren Nebenwirkungsinzidenz führen.

Hinzu kommt, dass viele unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, z.B. kardiovaskuläre Komplikationen, relativ häufig auch in der altersentsprechenden Normalpopulation vorkommen oder sogar Ausdruck der Variabilität der Grunderkrankung sein können. Nimmt unter einem Arzneimittel das absolute Risiko gering zu, d.h., es liegt nur ein geringer Häufigkeitsanstieg eines bestimmten unerwünschten Ereignisses vor, würde das im Rahmen einer Open-Label-Extension-Studie nicht auffallen. Das höhere Brustkrebsrisiko unter einer postmenopausalen Hormontherapie oder die Zunahme von Myokardinfarkten unter dem COX-2-Hemmer Vioxx wären ohne adäquat gepowerte klinische Studien mit einer randomisierten Kontrollgruppe sicherlich nicht beobachtet worden [4].

Für die Aufdeckung von seltenen idiosynkratischen Nebenwirkungen, z.B. einer aplastischen Anämie oder schweren hepatotoxischen Reaktionen, ist eine Open-Label-Extension-Studie ebenfalls ungeeignet. Die sogenannte «Dreierregel» (Rule of Three; [5]) besagt, dass 3000 Patienten notwendig sind, um mit einer 95-prozentigen Wahrscheinlichkeit eine schwere Nebenwirkung zu beobachten, die mit einer Inzidenz von 1:1000 auftritt. Bei einer Inzidenz von 1:10000 sind es bereits 30000 Patienten. Wir bewegen uns hier in einem Inzidenzbereich von unerwünschten Wirkungen, der in der jüngeren Vergangenheit bereits Anlass zum Marktrückzug einiger Arzneimittel gegeben hat. Keine Open-Label-Extension-Studie umfasst jedoch so viele Patienten.

### Selektionsbias

Der zweite Problemkreis ist konzeptioneller Natur. Die Patientenpopulation der Hauptstudie und die in der Open-Label-Extension-Studie sind nämlich nicht vergleichbar. Patienten mit Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsproblemen oder unzureichender Wirksamkeit stehen für die Verlängerungsstudie erst gar nicht zur Verfügung. Deren Teilnehmer bestehen ausschliesslich aus solchen Patienten, die die Hauptstudie regulär beendet haben. Mit einem gewissen Zynismus wurden Open-Label-Extension-Studien zuvor auch schon als «Fallserien der Überlebenden der Hauptstudie» bezeichnet [6]. Open-Label-Extension-Studien unterliegen also einem starken Selektionsbias [7], der zusätzlich durch die Selbstselektion der Patienten verstärkt wird (Selbstselektionsbias); Patienten mit guten Erfahrungen in der Hauptstudie sind eher bereit, an der Verlängerungsstudie teilzunehmen, als zum Beispiel solche mit zwischenzeitigen unerwünschten Wirkungen [2]. Nicht nur bezüglich der Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit muss man sich der Tatsache bewusst sein, dass es sich hier um eine Positivauswahl von Patienten handelt – auch Aussagen zur Wirksamkeit sind mit erheblichen Interpretationsschwierigkeiten verbunden. Vorsicht ist daher angebracht, wenn Open-Label-Extension-Studien beispielsweise von Responderraten berichten, die deutlich höher sind als die in Plazebo-kontrollierten Studien [7]. Auch das «sichere» Wissen, eine (vermeintlich) aktive Therapie zu erhalten, kann die Erwartungshaltung der Patienten und somit die Ergebnisse positiv beeinflussen [8].

### Ethische Überlegungen

Da die Hauptstudie zu Beginn der Open-Label-Extension-Studie noch nicht abgeschlossen ist, ist die randomisierte Behandlungszuteilung nach wie vor verblindet. Ein Patient, der sich für oder gegen die Teilnahme an der Open-Label-Extension-Studie entscheiden muss, weiss also nicht, welche Behandlung er zuvor erhalten hat. Die Basis für eine ausreichende Aufklärung des Patienten und für ein informiertes Einverständnis ist somit nicht gegeben [9].

In diesem Zusammenhang wird immer wieder einmal die Einschaltung einer nicht an der Studie beteiligten Drittperson vorgeschlagen, die den Behandlungs-Code bricht und die Patientenaufklärung vornimmt [1, 9] – ein Vorschlag, der sich in der Praxis aufgrund der Angst, eine zulasungsrelevante Hauptstudie durch eine vorzeitige Entblindung untauglich zu machen, bisher jedoch nicht durchgesetzt hat.

Bereits vor Beginn der Hauptstudie kann ein Einwilligungsbias induziert werden, wenn z.B. ein stark symptomatischer Patient auf die Möglichkeit der Weiterbehandlung mit dem neuen Arzneimittel hingewiesen und indirekt suggeriert wird, dass dieses wirksam bzw. einer anderen Therapie über-

legen ist [1]. Ausserdem darf nicht übersehen werden, dass die Patienten aus der Hauptstudie die einzige Quelle für die Rekrutierung von Patienten in die Extensionsstudie sind. Es besteht die Gefahr, dass Druck auf die Patienten zur Teilnahme an der Studie ausgeübt wird, um eine (pro Zentrum) vorgesehene Mindestfallzahl zu erreichen oder einen definierten Betrag an Drittmitteln zu erhalten.

Welche konkreten Auswirkungen hat das Problem der inadäquaten Patientenaufklärung? Ein gut eingestellter Patient in der Kontrollgruppe setzt sich mit einem nicht gerechtfertigten Wechsel zur untersuchten Therapie unnötigen Risiken aus. Ausserdem ist, da die Ergebnisse der Hauptstudie nicht vorliegen, in der Regel noch kein Wirksamkeits- bzw. Überlegenheitsnachweis für das untersuchte neue Arzneimittel erbracht; eventuell ist dieses nicht besser als Placebo oder der aktiven Vergleichstherapie unterlegen. Auch bei einem Patienten, der auf das neue Arzneimittel nicht gut anspricht und irrtümlich glaubt, der Kontrollgruppe zugeteilt worden zu sein, ergeben sich ethische Schwierigkeiten mit der ungerechtfertigten Fortführung der Behandlung [2, 9].

Vor diesem Hintergrund ergibt sich kein unmittelbares ethisches Mandat für eine generelle offene (Weiter)Behandlung mit dem neuen Arzneimittel. Auch Artikel 30 der Deklaration von Helsinki [10], der einer Versuchsperson nach Beendigung einer Studie das Recht auf Zugang zum besten therapeutischen Verfahren einräumt, ist nicht einfach auf Open-Label-Extension-Studien zu übertragen, zumal der Nachweis dafür in der Regel aussteht.

Nicht zuletzt stellt sich die Frage, ob eine Studie das richtige Mittel ist, einem Patienten eine notwendige, jedoch noch nicht zugelassene Behandlung zukommen zu lassen. Hierfür gibt es mit Compassionate Need-Programmen andere Mechanismen, welche ebenfalls in der Lage sind, begleitend Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung zu generieren. Denn eine wesentliche ethische Rechtfertigung für eine klinische Studie besteht in ihrem sozialen Wert durch die wissenschaftliche Evaluierung verheissungsvoller neuer Therapien – mit dem Ziel, den medizinischen Standard zu verbessern [11].

### Der Stellenwert von Open-Label-Extension-Studien

Unzweifelhaft können mit Open-Label-Extension-Studien Daten über die Langzeitexposition einer neuen Therapie gewonnen und damit Behördenauflagen im Rahmen des Zulassungsprozesses erfüllt werden. Allerdings machen Arzneimittelbehörden keine spezifischen Vorgaben zu den methodologischen Anforderungen. Langzeitdaten zu einer neuen Therapie können auf unterschiedlichen Wegen zustande kommen. Prinzipiell sollte eine randomisierte, kontrollierte

und doppelblinde Phase-III-Studie lang genug laufen, um die wesentlichen Fragen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu beantworten. Darüber hinaus notwendige Langzeittherapiepatienten sollten – vorzugsweise – ebenfalls im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien erhoben werden, in denen die neue Therapie mit einer definierten, anderen aktiven Therapie oder der Standardtherapie verglichen wird [4]. Der Stellenwert von Open-Label-Extension-Studien ist daher ziemlich beschränkt.

Diese können sinnvoll sein, wenn das Phase III-Entwicklungsprogramm bei seltenen Erkrankungen nur relativ wenige Patienten umfasst und eine Therapiealternative nicht existiert. Der Nutzen einer Open-Label-Extension-Studie kann auch dann gegeben sein, wenn neben der Therapiebedürftigkeit der Patienten auch die wissenschaftliche Notwendigkeit besteht, Langzeitdaten zu einem neuen Wirkprinzip zu ermitteln. Ein Beispiel hierfür wären Open-Label-Extension-Studien zu neuen Antirheumatika bei Patienten, die in der Regel auf die bekannten und etablierten Behandlungen nicht mehr ansprechen. Die bereits genannten Limitationen von Open-Label-Extension-Studien sind aber auch hier zutreffend; so waren diese in der Vergangenheit beispielsweise nicht in der Lage, die Reaktivierung einer Tuberkulose als Nebenwirkung einer Anti-TNF-Therapie aufzudecken [3]. Neben den aufgezeigten Einschränkungen sind die grundlegenden Anforderungen an eine klinische Studie zu erfüllen, insbesondere das Vorhandensein eines GCP-konformen Protokolls mit eindeutiger Rationale für den Versuch, klaren Fragestellungen, der Definition von Endpunkten sowie einer adäquaten statistischen Auswertungsmethodik. Die wichtigsten Elemente einer guten klinischen Forschungspraxis sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

**Tabelle 1: Prinzipielle Anforderungen an Open-Label-Extension-Studien.**

Planung und Durchführung durch die Medizinische Abteilung eines pharmazeutischen Unternehmens
GCP-konformes Studienprotokoll mit wissenschaftlicher Rationalen und klaren Fragestellungen
Definierte Endpunkte
Definierte Vorgaben für das Berichten unerwünschter Ereignisse
Rechtfertigung der Fallzahl
Eindeutige Ein- und Ausschlusskriterien
Abklärung der Therapiebedürftigkeit der Patienten
Nicht als Anreiz für die Teilnahmebereitschaft an der randomisierten Hauptstudie missbrauchen
Ausreichend klare Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten
Angemessene statistische Auswertung, die der unterschiedlichen Vorbehandlung der Patienten Rechnung trägt (z.B. auf Basis der ursprünglichen Randomisierung)
Publikation der Ergebnisse, wenn möglich separat von denen der Hauptstudie

## Schlussbemerkungen

Open-Label-Extension-Studien dürfen nicht zu Marketingzwecken missbraucht werden. Hierzu gehört nicht nur die Überführung von Studienärzten zu Verschreibern, sondern auch, Ärzte und Patienten mit einem neuen Arzneimittel «vertraut zu machen».

Aber auch als Ausdrucksform von klinischer Forschung sind sie mit klaren Limitationen verbunden, die ihre Analyse und die Interpretation ihrer Ergebnisse erschweren. Hinzu kommen

ethische Probleme im Zusammenhang mit der Patientenaufklärung und einer unter Umständen ungerechtfertigten Behandlung. Der Stellenwert dieser Studienform ist daher zwangsläufig begrenzt. Open-Label-Extension-Studien sind überhaupt nur dann gerechtfertigt, wenn sie die Grundvoraussetzungen einer guten Forschungspraxis erfüllen, d.h. eine eindeutige wissenschaftliche Rationale aufweisen und klare Fragestellungen beinhalten, die durch die Art der Studie auch adressiert werden können.

## Literatur

- 1 Taylor GJ, Wainwright P. Open label extension studies: research or marketing? *BMJ*. 2005;331:572-4.
- 2 Kerr D. Spotlight on open-label extension studies. *Applied Clinical Trials* 2006, July issue: 30-2.
- 3 Taylor WJ, Weatherall M. What are Open-Label-Extension-Studies for? Editorial. *J Rheumatol*. 2006;33:642-3.
- 4 Day RO, Williams KM. Open-Label-Extension-Studies – do they provide meaningful information on the safety of new drugs? *Drug Safety*. 2007;30:93-105.
- 5 Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ*. 1995;311:619-20.
- 6 Schneider LS. Open-Label-Extension-Studies and Misinformation. *Arch Neurol*. 2006;63:1036.
- 7 Hemming K, Hutton JL, Naguire MJ, Marson AG. Open label extension studies and patient selection bias. *J Eval Clin Practice*. 2008;14:141-4.
- 8 Weatherall M, Burgess C, Taylor W. Open-Label Extension Studies. Interpretation and statistical issues. *Int J Pharm Med*. 2007;21:115-20.
- 9 Wainwright P. Consent to open label extension studies: some ethical issues. *J Med Ethics*. 2002;28:373-6.
- 10 World Medical Association. Declaration of Helsinki. [www.wma.net](http://www.wma.net).
- 11 Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283:2701-11.

## Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist  
GlaxoSmithKline AG  
Talstrasse 3-5  
CH-3053 Münchenbuchsee  
[peter.m.kleist@gsk.com](mailto:peter.m.kleist@gsk.com)