

# Ready for translation?

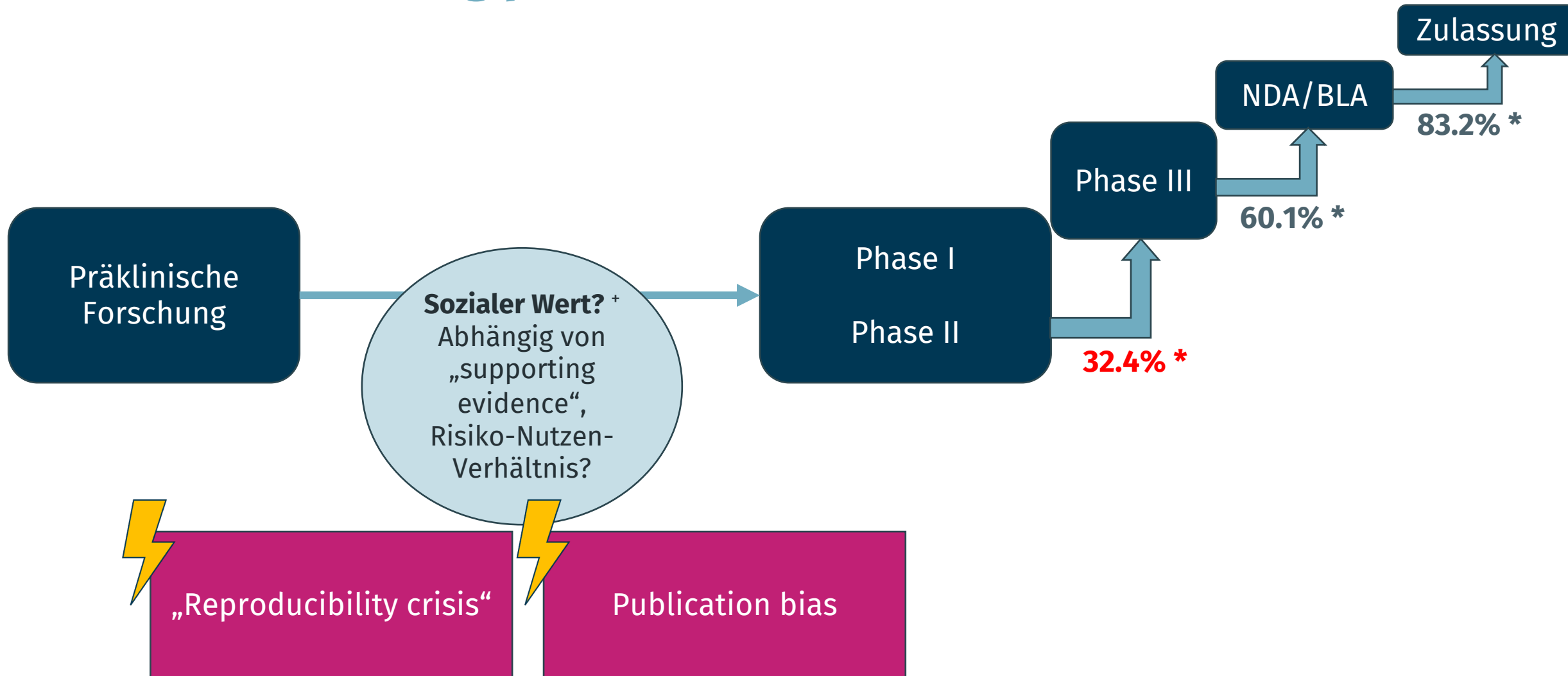
Stakeholder-Interviews zur Bewertung präklinischer Wirksamkeit in Investigator's Brochures bei der Zulassung früher klinischer Studien

Martin Haslberger, Susanne G. Schorr, Daniel Strech, Tamarinde Haven

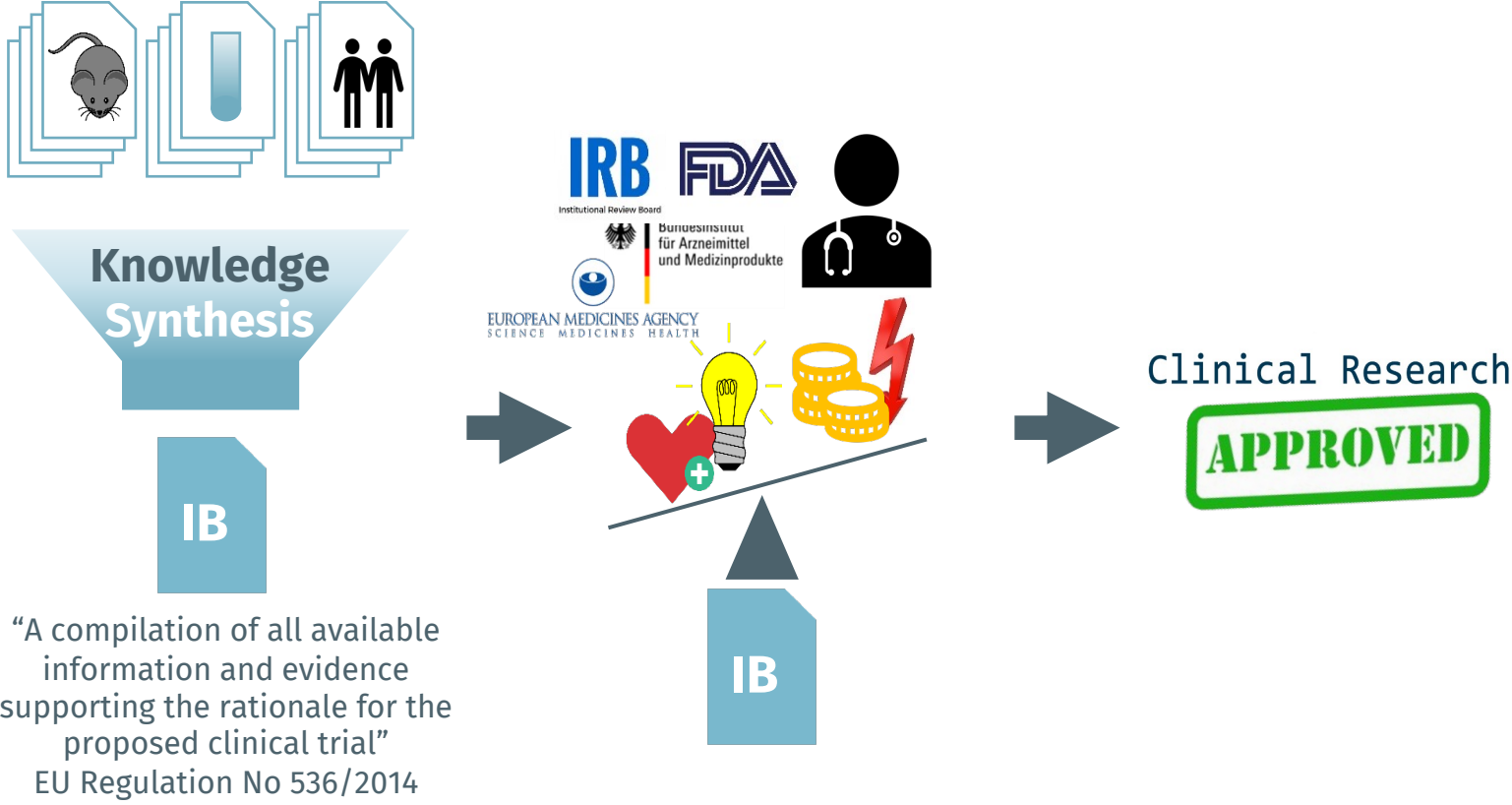
23. AKEK Sommertagung

Berlin, 15.06.2023

# Wozu die Bewertung präklinischer Wirksamkeit?



# Investigator's Brochures als Bewertungsgrundlage des „supporting evidence“



“A compilation of all available information and evidence supporting the rationale for the proposed clinical trial”  
EU Regulation No 536/2014

# IBs ermöglichen keine ausreichende Bewertung präklinischer Evidenz

## Bewertung der Studien aus 109 IBs für Phase I/II Studien aus 3 großen EKen \*

- Kaum Referenzen zu publizierten Daten (11%)
- Niedrige Fallzahlen (im Median 8 pro Gruppe)
- Überraschend wenige „negative“ Studien (6%)
- Die meisten IBs enthalten ausschließlich Studien mit positiven Ergebnissen (82%)
- Kaum Reporting essenzieller Robustheitskriterien („Landis-4“/NIH)

META-RESEARCH ARTICLE

Preclinical efficacy studies in investigator brochures: Do they enable risk-benefit assessment?

Susanne Wieschowski<sup>1</sup>, William Wei Lim Chin<sup>1</sup>, Carole Federico<sup>2</sup>, Sören Sievers<sup>1</sup>, Jonathan Kimmelman<sup>2</sup>, Daniel Strech<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Institute for Ethics, History, and Philosophy of Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany, <sup>2</sup> Studies of Translation, Ethics, and Medicine (STREAM), Biomedical Ethics Unit, McGill University, Montreal, Québec, Canada

Received: 31 March 2020 | Revised: 27 August 2020 | Accepted: 5 October 2020

DOI: 10.1111/bcp.14615

ORIGINAL ARTICLE



Investigator brochures for phase I/II trials lack information on the robustness of preclinical safety studies

Sören Sievers<sup>1</sup> | Susanne Wieschowski<sup>1</sup> | Daniel Strech<sup>1,2,3</sup>



Journal of Clinical Epidemiology 130 (2021) 87–95

ORIGINAL ARTICLE

Reporting of prior clinical studies in Investigator's Brochures did not adhere to the basic principles of evidence synthesis: a cross-sectional study

Johannes Schwietering<sup>a,b,\*</sup>, Daniel Strech<sup>a,b,c</sup>, Merlin Bittlinger<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>QUEST – Center, Berlin Institute of Health (BIH), 10178 Berlin, Germany

<sup>b</sup>Hannover Medical School, Institute for Ethics, History, and Philosophy of Medicine, 30625 Hannover, Germany

<sup>c</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Germany

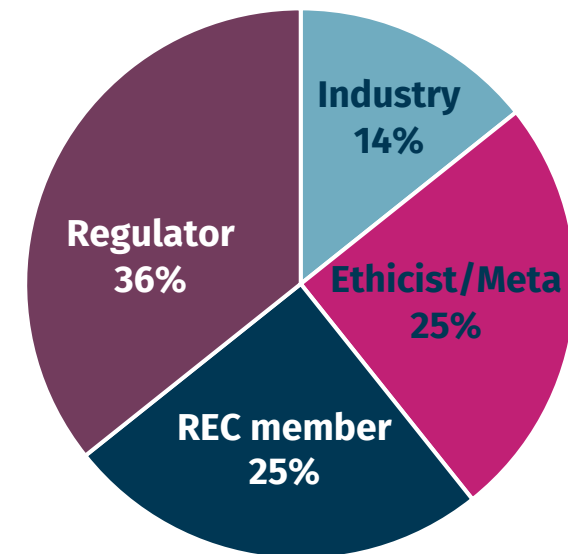
Accepted 4 September 2020; Published online 28 September 2020

# Forschungsfragen und Design

1. Wie beurteilen Teilnehmer generell präklinische Wirksamkeitsdaten die in Investigator's Brochures präsentiert werden?
2. Wie denken Teilnehmer über Fragen zur Robustheit und Vollständigkeit präklinischer Wirksamkeitsdaten in IBs und über Maßnahmen um diese sicherzustellen?

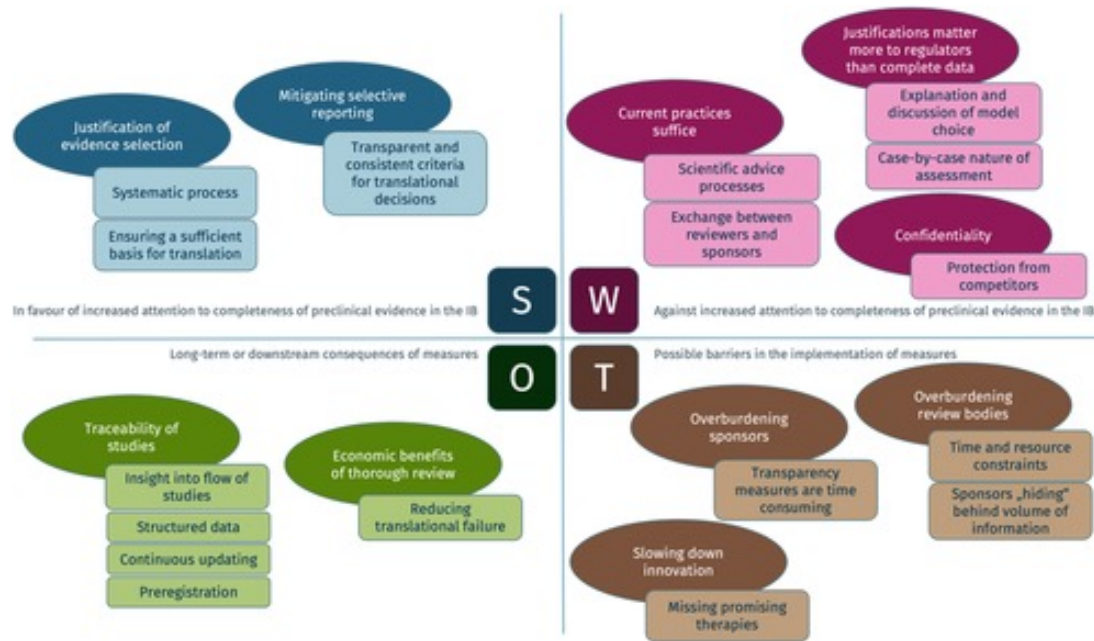
→ 25 semi-strukturierte Stakeholder-Interviews

## Primäre Rolle der Teilnehmer

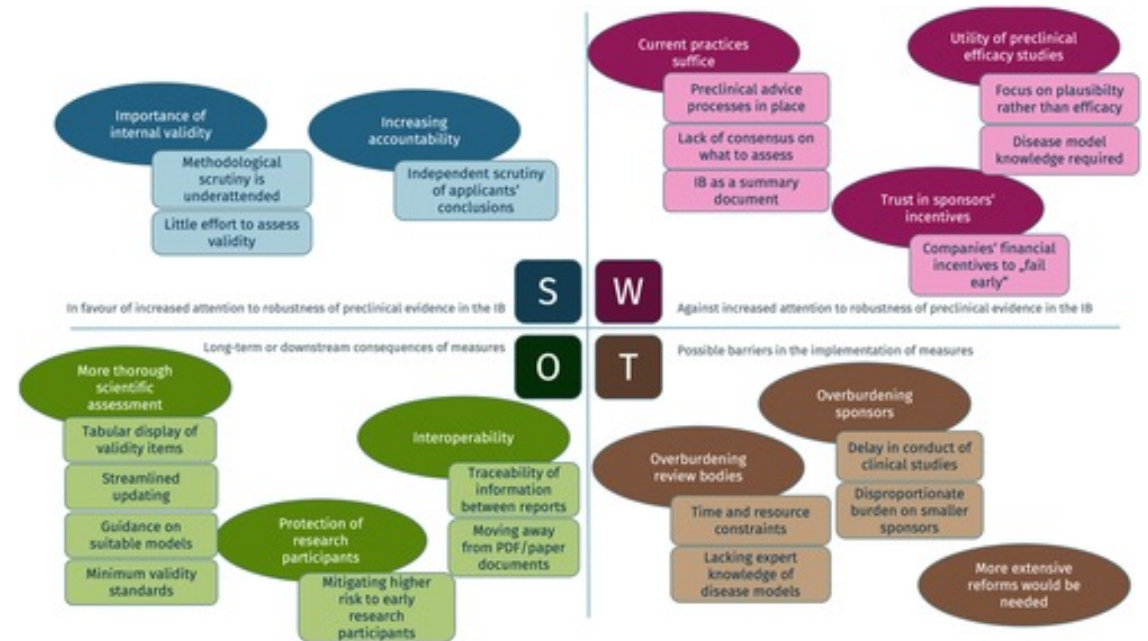


# Gegenüberstellung der SWOT

## Vollständigkeit



## Robustheit



# Warum fordern EKen und Regulatoren nicht mehr ein?

Vertrauen in (insb. finanzielle) Anreize der Sponsoren

*“In general, I think that that the **pharmaceutical industry is trying to to be very critical** about the drug and therefore also be very precise about reporting the preclinical information, because **nobody wants to advance a drug that has no future.** [...] I think that that in itself creates a **basis of trust.**” – Clinical pharmacologist, EC chairman*

Fehlende Ressourcen und/oder fachliche Expertise um detailliertes Assessment durchzuführen

*“To be realistic, we would only do that if we had a great concern because the **time and resources are not set for us to look at the original study reports.** [...] That actually makes it very **important that the applicant draws out the most relevant assays** and points in the whole IB. And **we do rely on that.** So, I think after going through a lot of investigator's brochures, you kind of get the feel, when should I dig into something?” – Advisor at a national regulatory agency*

Beschränkte Aussagekraft präklinischer Wirksamkeitsdaten

*“That's a little bit, you know, the problem that, yes, you disclose and then you get very little input because the different viewpoint and even depth of knowledge that a clinical investigator may have, although these, you know, **models that are nowadays enormously complicated, you may have access, but say nothing of value.** So, it's always a game of trust.” – Former EMA non-clinical assessor*



# Mögliche Schritte in Richtung mehr Transparenz

## Etablierung von „best practices“ für die Begründung von Translationsentscheidungen oder die Beurteilung der präklinischen Evidenzbasis für Phase I/II-Studien?

Viele Einzelmaßnahmen wurden bereits in der Literatur diskutiert:

- Präregistrierung (ggf. mit Embargozeiten für kommerziell sensible Informationen)
- Konfirmatorisches Studiendesign
- Replikation
- Systematische Übersichtsarbeiten
- Prozesse zur kritischen Beurteilung der internen, externen und translationalen Validität präklinischer Studien



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit! Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Martin Haslberger**  
**Susanne G. Schorr**  
**Daniel Strech**  
**Tamarinde Haven**

[martin.haslberger@bih-charite.de](mailto:martin.haslberger@bih-charite.de)

**Vielen Dank an: Susanne Wieschowski, William Chin, Carole Federico, Jonathan Kimmelman,  
Sören Sievers, Johannes Schwietering, Merlin Bittlinger**