

# Von Zebrafisch, Maus und Co zum Menschen - eine Einführung in klinische Studien

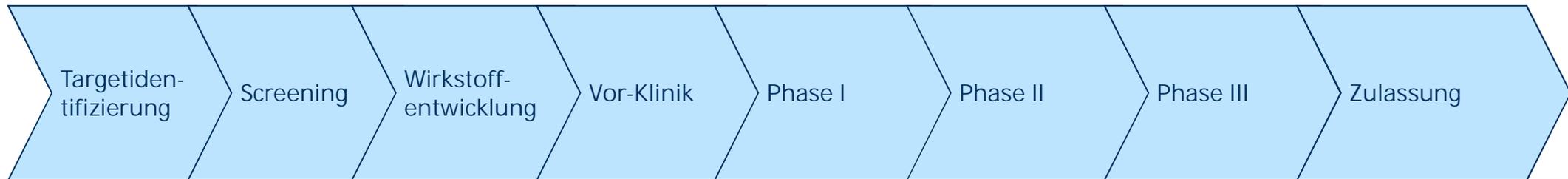
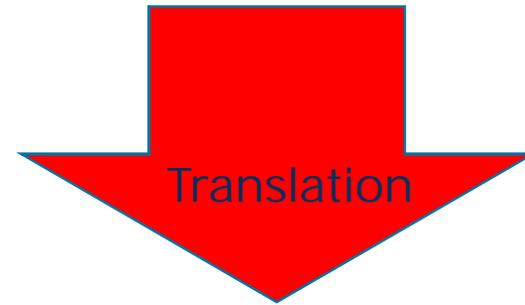
Dr. Xina Grählert

Leipzig, 16. März 2023

# Inhalt

1. Arzneimittelentwicklung
2. Historischer Abriss
3. Dokumente und Begriffe
4. Studiendurchführung - ein Überblick

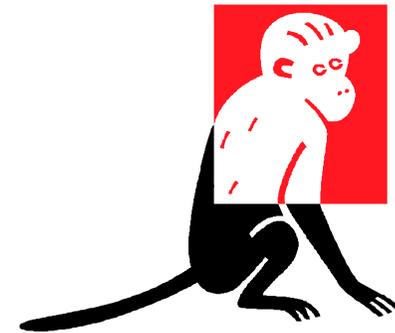
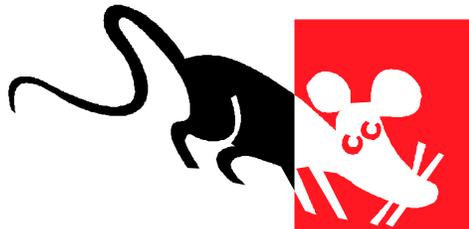
# Arzneimittelentwicklung



# Vor-klinische Entwicklung

d. h. im Reagenzglas, Bakterien, Gewebekulturen oder an Tierarten: Mäuse, Kaninchen, Hunde (mindestens 2 bis 3)

Untersuchungen zur Toxikologie (Giftigkeit),  
Pharmakologie (Wechselwirkung zwischen Stoffen und Lebewesen) und  
Sicherheit (Nebenwirkungen)



# Phasen der klinischen Prüfung

Phase I: Pharmakologische Fragestellung, Dosis-Verträglichkeit, bei gesunden Probanden (60 – 80)

Phase II: Abschätzung der Dosierung, Formulierung, in der vorgesehenen Indikation (100 – 500)

Phase III: Dosis-Wirkungs-Beziehung, Nachweis Wirksamkeit und Verträglichkeit (1.000 – 8.000)

---

## Zulassung

---

Phase IV: Überprüfung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses,  
Identifizierung seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen

# Arzneimittel für neuartige Therapien

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs):

- Arzneimittel, die auf Genen, Geweben oder Zellen basieren
- zur Behandlung von Menschen
- umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika, Tumorimpfstoffe sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

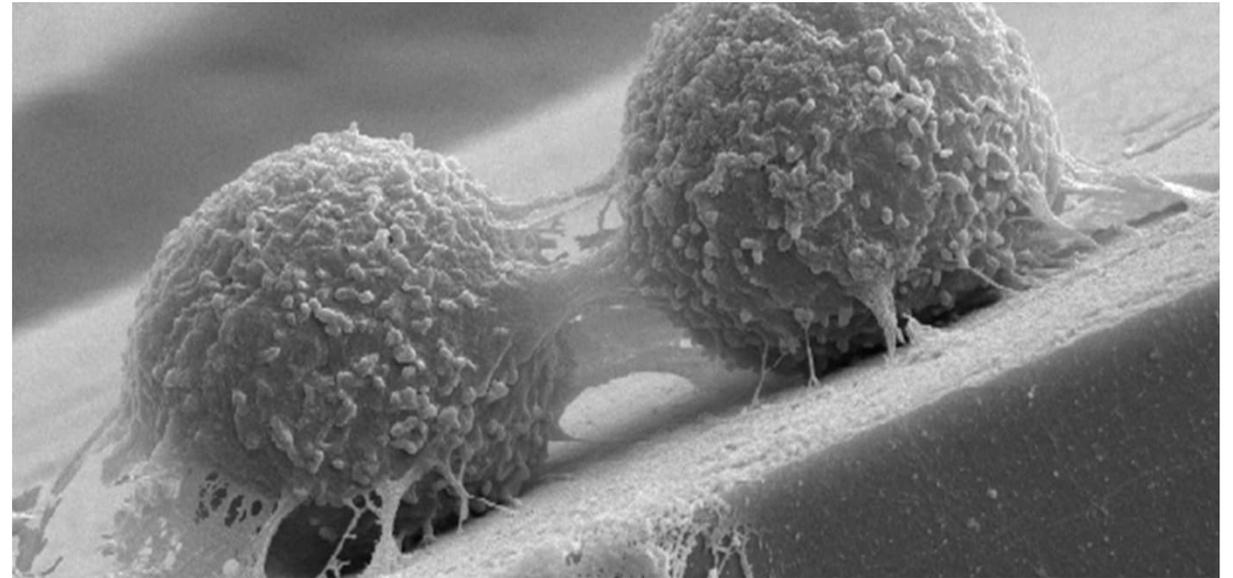
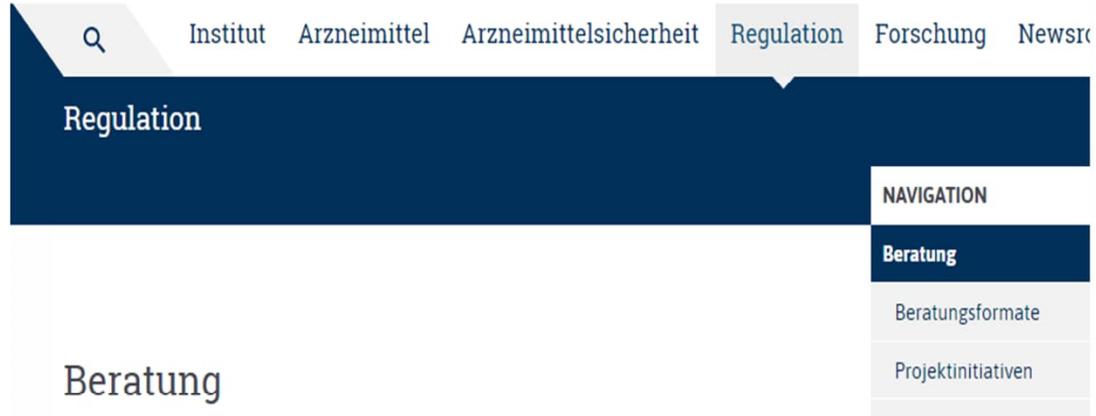


Foto: M. Bornhäuser, Zwei Blutstammzellen

# Empfehlung



## Wissenschaftliche und prozedurale Beratung zu verschiedenen Entwicklungszeitpunkten



Quelle: PEI

1. Therapiekonzept
2. Herstellungsprozess
3. Nicht klinische Entwicklung
4. Klinische Entwicklung
5. Nationale Zulassung
6. Im Hinblick auf eine zentrale Zulassung

Quelle: [www.pei.de](http://www.pei.de)

# Inhalt

1. Arzneimittelentwicklung

## 2. Historischer Abriss

3. Dokumente und Begriffe

4. Studiendurchführung - ein Überblick

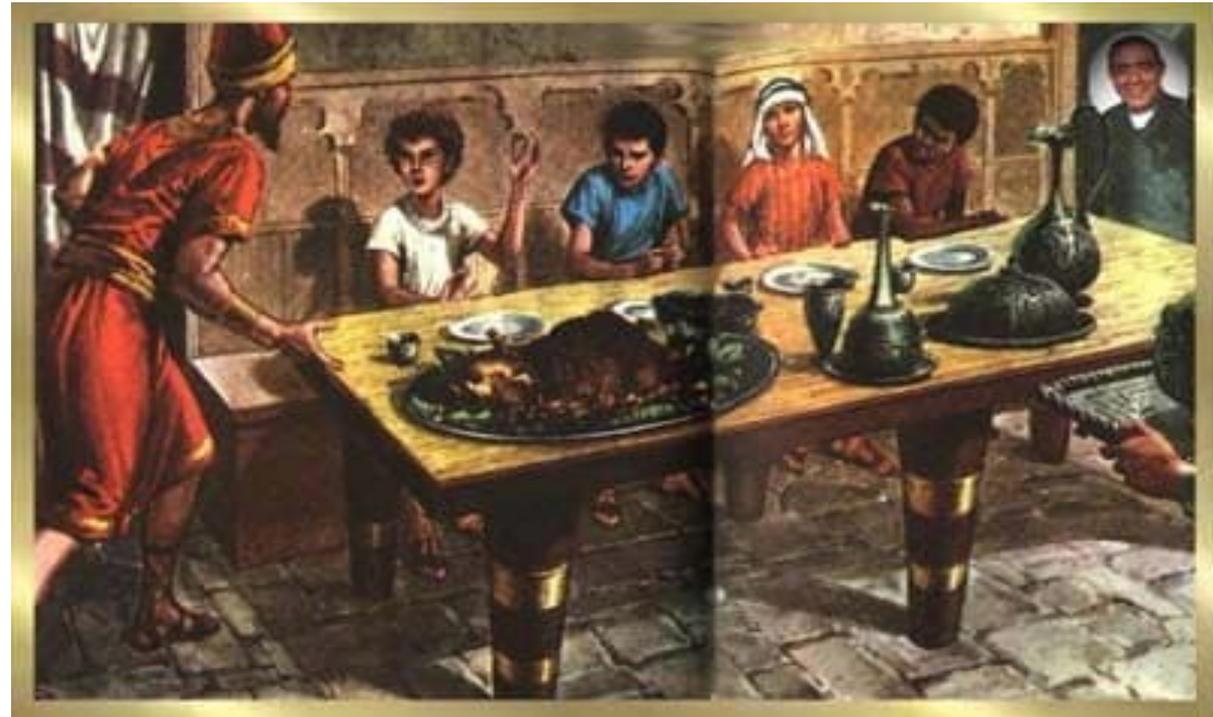
# Historischer Abriss I

600 v. Chr., 1. Klinische Studie: Buch Daniel, Altes Testament

Gruppe A:  
königliche Speisen & Wein

Gruppe B:  
Gemüse & Wasser

Studiendauer:  
10 Tage



# Historischer Abriss II

- Antike Humoralpathologie: Humanversuche unnötig
- 1532, Constitutio Criminalis: Verbot vorsätzlicher Tötung durch Ärzte
- 1865, C. Bernard:  
*„Von den Versuchen, die man am Menschen ausführen kann, sind jene, die nur schaden können, verboten, jene, die harmlos sind, erlaubt, jene, die nützen können, geboten.“*  
Humanversuch mit sozial deklassierten Gruppen:  
→ wissenschaftlicher Rassismus

# Historischer Abriss III

- 1937, Sulfanilamid-Katastrophe in den USA: keine Tests
  - über 100 Tote (viele Kinder), aufgrund von Diethylenglycol
- 1938, Federal Food, Drug and Cosmetics Act
- 1933-1945: Medizinische Versuche an KZ-Häftlingen:
  - Vivisektionen ohne Narkose
  - Fleckfieber-Impfstoff-Versuche
  - Lost- und Phosgenversuche
  - Knochentransplantation- und Phlegmonversuche
  - Skelettsammlung für die „Reichsuniversität Straßburg“



# Historischer Abriss IV

- 1947, Nürnberger Kodex: 10 Grundregeln zum Schutz von Probanden und Patienten
- 1957, Contergan<sup>®</sup>/Thalidomid: zugelassen als Schlafmittel
  - ca. 10.000 Kinder mit Missbildungen und 4.000 mit geistigen Behinderungen
  - erst 1961 Rücknahme wegen schwerer Nebenwirkungen
- 1963, Brooklyn Jewish Chronic Disease Hospital: ohne Einwilligung Injektion lebender Krebszellen in Patienten die an chronischen Erkrankungen litten, um Abstoßungsreaktion zu beobachten
- 1964, Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes

# WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000

53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, 2002 (Note of Clarification added)

55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, 2004 (Note of Clarification added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, 2008

64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, 2013

# WMA DECLARATION OF TAIPEI ON ETHICAL CONSIDERATIONS REGARDING HEALTH DATABASES AND BIOBANKS



*Adopted by the 53<sup>rd</sup> WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002  
and revised by the 67<sup>th</sup> WMA General Assembly, Taipei, Taiwan, October 2016*

4th June 2020

## PREAMBLE

1. The Declaration of Helsinki lays down ethical principles for medical research involving human subjects, including the importance of protecting the dignity, autonomy, privacy and confidentiality of research subjects, and obtaining informed consent for using identifiable human biological material and data.
2. In health care provision, health information is gathered by physicians or other members of the medical team to record health care events and to aid physicians in the on-going care of their patient.
3. This Declaration is intended to cover the collection, storage and use of identifiable data and

### Policy Types

Declaration

### Archived Versions

» [DoE-Oct2002](#)

### Tags

Biobanks, Confidentiality, Consent, Health Database, Opt-Out, Patient Rights

# Historischer Abriss V

- 1976, Novelle des AMG: Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) und die Forderung nach Wirksamkeit und Verträglichkeit
- 1986, Empfehlungen zu Good Clinical Practice

# Good Clinical Practice (GCP)

Ethischer und wissenschaftlicher **Qualitätsstandard** zur Durchführung klinischer Studien:

- zum Schutz des Patienten und Wahrung seiner Rechte
- Sicherung der Zuverlässigkeit und Vollständigkeit der Daten

# ICH – Topics:

Q = Quality: Chemical and pharmaceutical quality assurance

S = Safety: In vitro and in vivo pre-clinical studies

E = Efficacy: Clinical studies in human subjects

M = Multidisciplinary

# ICH – Programm: Parteien (6)\*

European Commission – EU

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)

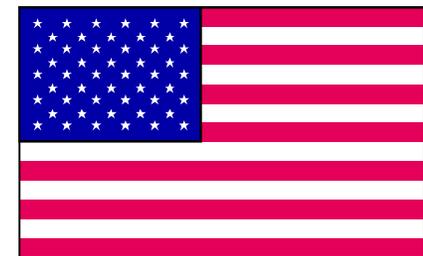
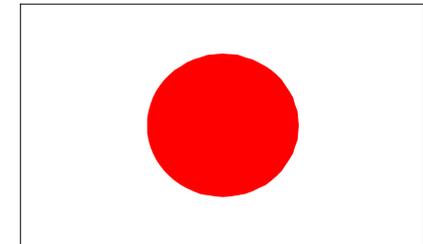
Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan

Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

US Food and Drug Administration (FDA)

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)

\*seit 2015: Zulassungsbehörden von Kanada und Schweiz



# Historischer Abriss VI



- 1993, Ärztliche Berufsordnung: Beratung durch Ethikkommissionen bei Forschung am Menschen
  - EU-Direktive 2001/20/EG → 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes, 2004
  - Verordnung (EG) 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004)
  - EU-Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln → 17. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, 2022
- Hohes Maß an ethischer und gesetzlicher Regulierung

# Inhalt

1. Arzneimittelentwicklung

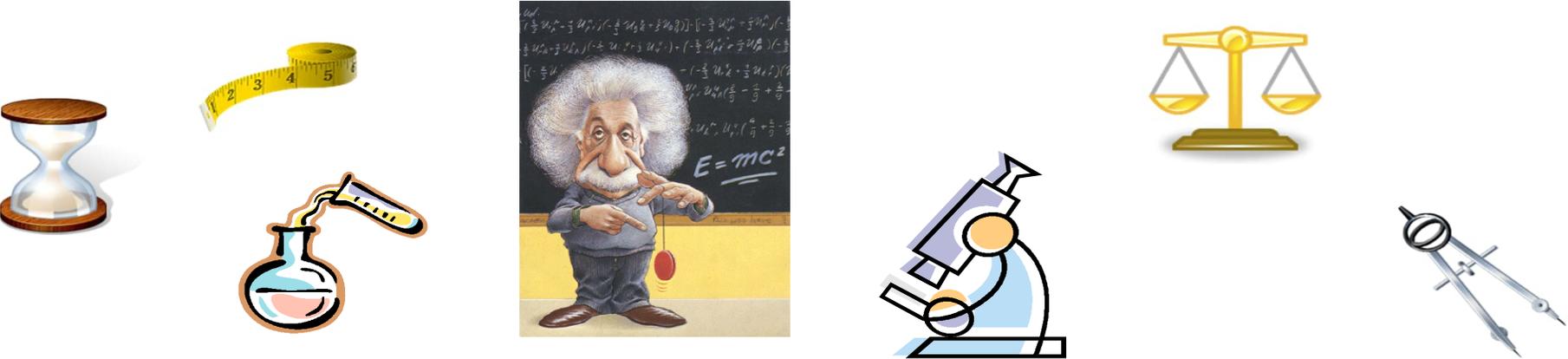
2. Historischer Abriss

## 3. Dokumente und Begriffe

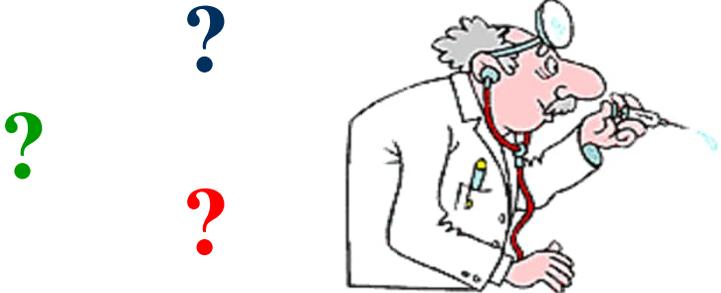
4. Studiendurchführung - ein Überblick

# Die Idee ...

Was machen Physiker, Chemiker, Mathematiker, Biologen ...?



... und ein Arzt?



**Klinische Prüfung mit Menschen!**

# Klinische Studie (EU-V 536/2014 Art. 2):

... ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist:

- a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,
- b) jegliche Nebenwirkungen ... festzustellen oder
- c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen,

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen.

# Klinische Prüfung (EU-V 536/2014 Art. 2):

... eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht,
- b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder
- c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

# Was benötige ich für eine Klinische Prüfung ?

# Prüfplan (... das Herz einer klinischen Prüfung)

- EU-CT-Nummer
- Medizinischer Hintergrund
- Design
- Ziele
- Risiko-Nutzen-Abschätzung
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Prüfpräparate
- Studienablauf/Untersuchungsmethoden
- Statistische Planung
- Organisation

**Prüfplan**

**Interaktion von Statinen mit Clopidogrel als  
Sekundärprophylaxe bei der akuten zerebralen Ischämie**

**CLOPISTAT**

Eine monozentrische, randomisierte, doppel-blinde, klinische Studie im  
2-Perioden-Crossover-Design.

**Eudract-Nr:**  
2006-000754-40

**Prüfplancode des Sponsors:**  
TUD-CLOPIS-009

**Sponsor:**  
Technische Universität Dresden

Version 1.0, 08.02.2006

**Vertraulichkeitshinweis**

Die Informationen in diesem Prüfplan sind streng vertraulich zu behandeln. Sie dienen nur zur Information der Prüfarzte, der Studienmitarbeiter, der Ethikkommission, der Behörden und der Patienten. Dieser Prüfplan darf ohne Zustimmung des Leiters der klinischen Prüfung Herr PD Dr. med. Max Mustermann nicht an Unbeteiligte weitergegeben werden.



SPIRIT Statement [Ann Intern Med. 2013; 158: 200-207]; [EU-V 536/2014 Anhang I D](#)

# Synopsis des Prüfplans

- Design, klinische Phase
- Ziele, meist: Vergleich der Therapieeffekte zweier Behandlungsarten
- Primäre und sekundäre Zielgrößen
- Fallzahl
- Zeitplan: Studien- und Patientenbezogen
- Einschlusskriterien
- Ausschlusskriterien
- Prüfpräparate
- Behandlungsplan
- Visitenplan

# Visitenplan

	1 Tag 0 (Screening Visite)	2 Tag X ± Y (Baseline Visite)	3 .....	XX Tag X ± Y (Abschlussvisite)
Patienteninformation/ Einwilligungserklärung	√			
Ein-/Ausschlusskriterien	√			
Demographische Daten	√			
Anamnese/Begleiter- krankungen	√			
Vitalzeichen	√		√	
Schwangerschaftstest	√			√
Labor <sup>1</sup>	√	√	√	√
Randomisierung	√			
Prüfpräparat		√	√	
Compliance		√	√	√
Begleitmedikation	√	√	√	√
AEs und SAEs		√	√	√
.....				

# Patienteninformation & Einwilligungserklärung & Datenschutz

- Klinische Prüfung → Forschung
- Ziel der Prüfung
- Alternative Behandlungsmöglichkeiten
- Art der invasiven Untersuchungen
- Vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten
- Möglicher Nutzen der Teilnahme
- Freiwilligkeit der Teilnahme und Möglichkeit, die Einwilligung jederzeit zurückzuziehen
- Entschädigungen, Versicherung
- Kontaktperson ...



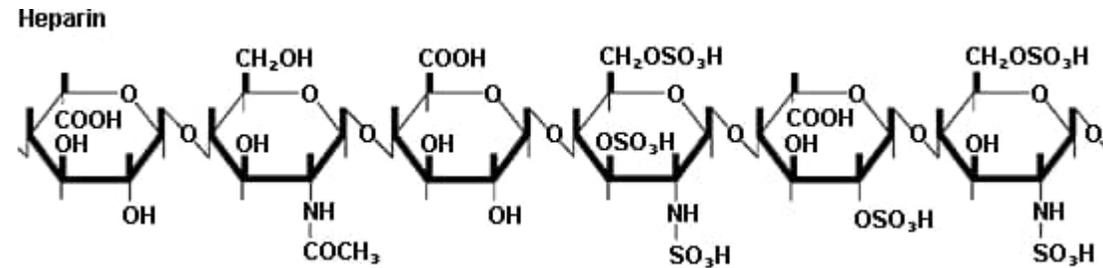
# Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) !

- Chemische und pharmazeutische Daten, Nomenklatur, Struktur, generelle Eigenschaften
- Hersteller, Herstellungsprozess, Materialkontrolle, Kontrolle kritischer Schritte und Zwischenprodukte  
Prozessvalidierung und/oder –evaluation, Entwicklung der Herstellprozesses
- Charakterisierung: Strukturaufklärung ..., Verunreinigungen, Produkt: Spezifikation; Analytische  
Prozeduren inkl. Validierung, Analyse der Chargen, Vergleichstandards
- Stabilitätstests, Mikrobiologie ...
- Nicht-klinische Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie
- GLP-Statement und bioanalytische Methoden
- Klinische Daten ...
- Nutzen-Risiko-Bewertung



# Investigator`s Brochure ! (EU-V 536/2014 Anhang I E)

- Chemische und Strukturformel



- Zusammenfassung der physikalischen, chemischen und pharmazeutischen Eigenschaften
- Ergebnisse der prä-klinischen Untersuchungen: Pharmakokinetik, Metabolismus, Toxikologie
- Effekte bei Anwendung am Menschen: Pharmakokinetik, Metabolismus, Sicherheit und Wirksamkeit
- welche Dosierung, Formulierung



## Sponsor (EU-V 536/2014 Art. 2):

... Person, Unternehmen, Einrichtung oder Organisation,  
die die Verantwortung für:

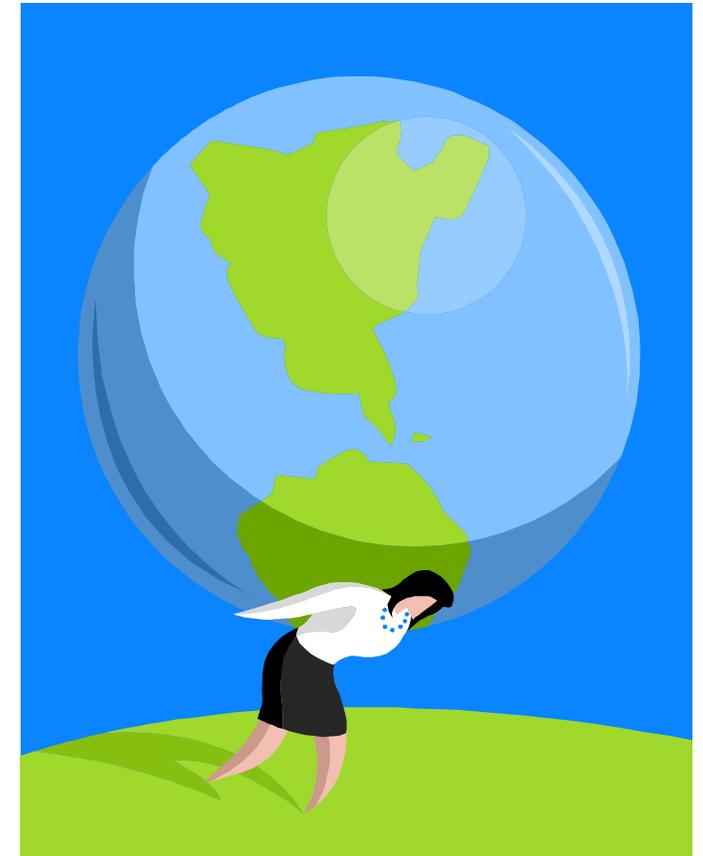
- die Einleitung,
- das Management und
- die Aufstellung der Finanzierung

einer klinischen Prüfung übernimmt.

Art. 71:

- Ein oder mehrere Sponsoren möglich
- Aufgaben- aber keine Verantwortungsübertragung

Ein rechtlicher Vertreter in der EU (Art. 74)

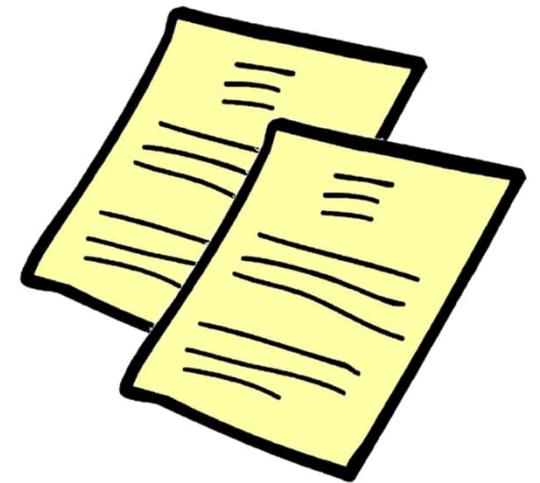


# Studienplanung I

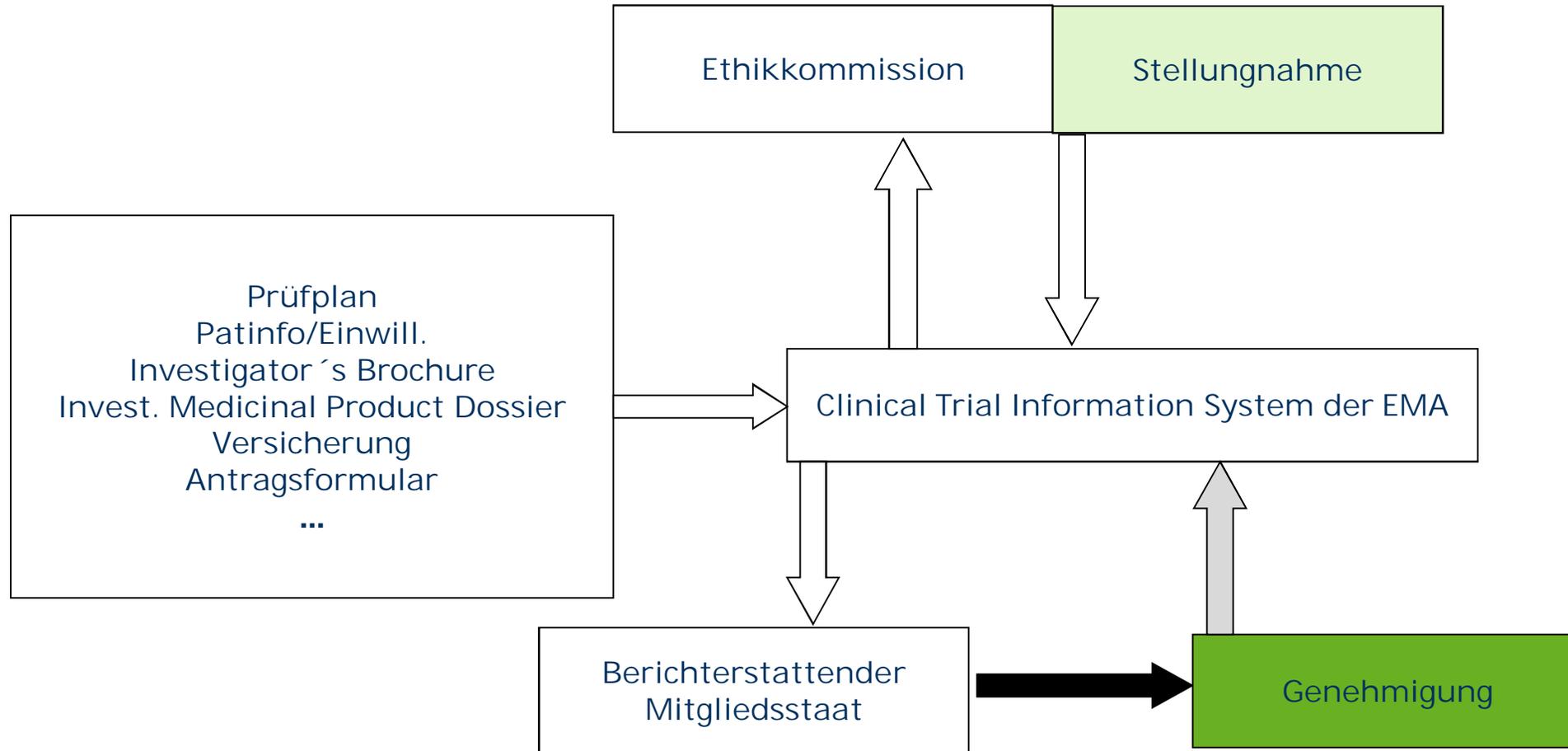
- Sponsor bei Prüfer-initiierten Prüfungen: TU Dresden oder Universität Leipzig
- EU-CT-Nr.: Clinical Trial Information System der European Medicines Agency
- Ggf. Identifikation weiterer Prüfzentren (CVs der Prüfer und Qualifikationsnachweis für Ethik-Einreichung) Kontaktperson ...

# Studienplanung II

- Patientenversicherung und ggf. Wegeversicherung
- Falls Strahlentherapie ein Teil der klinischen Prüfung, Antrag beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), [www.bfs.de](http://www.bfs.de)



# Genehmigungsverfahren (EU-V 536/2014) in Verantwortung des Sponsors:



# Erhebungsbogen = Case Report Form (CRF)

Zur Erfassung (Dokumentation) aller relevanten Patientendaten,  
AEs und SAEs, Begleitmedikation

Papierbasiert oder elektronische Datenbank

**CASE REPORT FORM**

**Study Code: TUD-CLOPIS-009**  
**EudraCT number: 2006-000754-40**

**CLOPISTAT**  
**Interaktion von Statinen mit Clopidogrel**  
**als Sekundärprophylaxe bei der akuten zerebralen Ischämie**

**Eine monozentrische, randomisierte, doppel-blinde,**  
**klinische Studie im 2-Perioden-Crossover-Design**

**Medikationsnummer**

**DRAFT VERSION: 14.03.06**



Hersteller benötigt eine Herstellerlaubnis:

## HERSTELLUNGSERLAUBNIS

1. Nummer der Erlaubnis/Aktenzeichen	DE_SN_01_MIA_2018_0031/L24.2-5117/245
2. Name des Erlaubnisinhabers	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaates Sachsen
3. Anschrift/en der Betriebsstätte/n des Herstellers / des Einführers	Klinik-Apotheke Fetscherstraße 74 Haus 60 EtagE EG, 1. OG; Räume gem. vorl. Lageplänen 01307 Dresden

# Inhalt

1. Arzneimittelentwicklung
2. Historischer Abriss
3. Dokumente und Begriffe

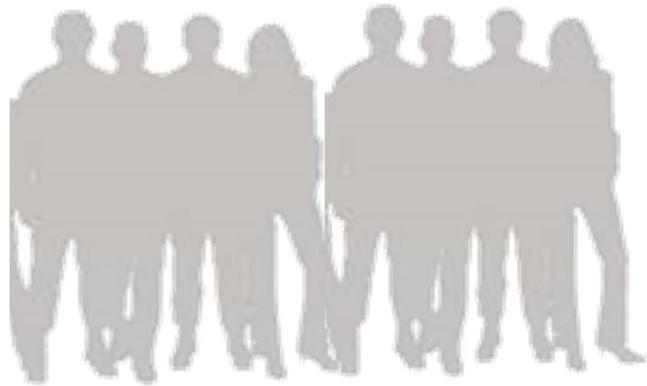
## 4. Studiendurchführung - ein Überblick

# Studiendurchführung I

Genehmigungen BfArM und EK

Alle Dokumente (Prüfplan, Patinfo/Einwill.,

Versicherung, CRF...)



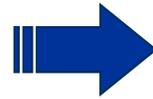
# Studiendurchführung II



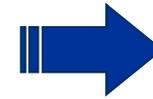


Datenmanagement

Monitoring



Auswertung



Ergebnis



... zum Mitnehmen:

1. Nutzen Sie frühzeitig das Beratungsangebot vom PEI
2. Nehmen Sie die Hürde Nicht-klinische / Klinische Entwicklung durch frühzeitige Kommunikation
3. Fangen Sie „heute“ mit der Erstellung/Entwicklung des *Investigational Medicinal Product Dossiers* an

→ Klinische Prüfungen mit ATMPs sind machbar !

