



Translation

Mit klinischen Studien sollen die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit neuer Arzneimittel nachgewiesen werden, um eine Zulassung zu erreichen. Damit die Ergebnisse einer solchen Studie nachprüfbar sind, unterliegen Durchführung und Dokumentation strengen Regelungen, die in dem Begriff „gute klinische Praxis“ (GCP) zusammengefasst werden. Erläuterungen zu GCP und den typischen Phasen klinischer Studien finden Sie weiter unten auf dieser Seite.

Klinische Studien am RTC

Das Studienteam des RTC ist für die Planung und Vorbereitung klinischer Studien zuständig und unterstützt die Klinik für Herzchirurgie bei der Durchführung von Studien. In Kürze beginnt eine von der Klinik für Herzchirurgie in Rostock initiierte multizentrische *Phase-III-Studie* mit Stammzellen. Die Studie baut auf den Erkenntnissen aus der präklinischen Forschung und den Ergebnissen der bereits erfolgreich abgeschlossenen *Phase-I/IIA* und *Phase-IIB-Prüfungen* zur intramyokardialen Stammzelltherapie nach Herzinfarkt auf und wird alle Anforderungen nach GCP erfüllen. Bei der Vorbereitung von Studien wird das RTC-Team vom ► Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock unterstützt. Für jede Studie muss vorher genau berechnet werden, wie viele Patienten nötig sind, um statistisch signifikant Wirksamkeit und Sicherheit nachzuweisen, was u.a. vom klinischen Endpunkt und der Patientenpopulation abhängt.

Alle Details einer Klinischen Prüfung wie das Design, die Zielparameter, die Auswahl der Patienten, die Art der Behandlung, die einzelnen Untersuchungen sowie die Angaben zu Sicherheit und Ethik und vieles mehr werden im Prüfplan (auch Prüfprotokoll genannt) niedergeschrieben. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen und alle Auffälligkeiten bei der Behandlung müssen auf spezifischen Dokumentationsbögen, dem CRF (Case Record Form *oder auch* Case Report Form) von dafür autorisierten Prüfarzten dokumentiert werden. Hierfür gibt es strenge Regeln (GCP), deren Einhaltung auch externer Überprüfung standhalten muss.

Eine wesentliche Verbesserung und Vereinfachung der aufwändigen Dokumentation ist auf elektronischem Weg (eCRF) zu erreichen. Im Rahmen des Verbundvorhabens entwickelte das Studienteam des RTC gemeinsam mit der ► D-Trust, einem Tochterunternehmen der Bundesdruckerei GmbH mit Sitz in Berlin, der Firma Advanced Therapies Partners GmbH aus Rostock und den weiteren ► Verbundpartnern das elektronische Dokumentations- und Sicherheitssystem **Trial-Doc** für die Dokumentation klinischer Studiendaten. Das speziell auf die Besonderheiten von Studien in der Regenerativen Medizin abgestimmte System erfüllt die Vorgaben der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden. **TrialDoc** findet erste Anwendung bei der geplanten Phase-III-Studie und soll später auch bei weiteren Vorhaben des RTC und darüber hinaus eingesetzt werden.



Hintergrundinformation: Good Clinical Practise

Bevor ein Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden darf, benötigt es – bis auf definierte Ausnahmen - die Genehmigung der zuständigen Behörde. In Deutschland ist das ► Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig, bzw. das ► Paul-Ehrlich-Institut (PEI), in Europa die ► European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Nur wenn entsprechend der gesetzlichen Vorgaben Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nachgewiesen sind, wird ein Arzneimittel für den Verkehr freigegeben. Dieser Nachweis wird durch nicht-klinische (Labor- und Tierversuche) und klinische Untersuchungen (an Probanden/Patienten) erbracht.

Das Arzneimittelgesetz (AMG) gibt klare Anweisungen zum Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung. Eine klinische Prüfung ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.

Bei jeder klinischen Prüfung sind die Anforderungen der „guten klinischen Praxis“ (Good Clinical Practise = GCP) zu erfüllen. In der GCP-Verordnung sind alle Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Verfahren hinsichtlich der Planung, Genehmigung, Durchführung und Überwachung der Studie sowie hinsichtlich ihrer Dokumentation und Berichterstattung geregelt.

► [Die GCP-Verordnung zum Nachlesen](#)

► [Das AMG zum Nachlesen](#)

Hintergrundinformation: Ablauf klinischer Prüfungen

Für jede klinische Studie muss zunächst ein Antrag auf Genehmigung bei der zuständigen Bundesoberbehörde gestellt werden. Dafür gibt es eine Reihe formaler und inhaltlicher Anforderungen wie z.B. Prüfplan, Dossier zum Prüfpräparat mit Unterlagen über Qualität und Herstellung, Herstellerlaubnis, Prüferinformation, Datenschutzerklärung. Zusätzlich zur Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde - bei Produkten im Bereich der Regenerativen Medizin ist das *Paul-Ehrlich-Institut* (PEI) zuständig – muss eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission vorliegen, für die es ebenfalls Vorgaben gibt.

Erst wenn alle Genehmigungen vorliegen und alle Vorbereitungen getroffen sind, kann mit der Prüfung begonnen werden. Selbstverständlich wird der Patient vorab über das Vorhaben aufgeklärt, erhält ausreichend Bedenkzeit und muss schriftlich sein Einverständnis erklären. Jeder Studienteilnehmer kann auch jederzeit seine Teilnahme zurücknehmen.

Der Ablauf einer klinischen Studie richtet sich streng nach dem genehmigten Prüfplan und muss alle Regeln nach GCP erfüllen. Die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse erfolgt pseudonymisiert und muss vollständig mit den Ursprungsdaten aus der Patientenakte übereinstimmen. Nach Abschluss der Studie und Entblindung werden die Daten statistisch ausgewertet und in einem Bericht zusammengefasst, der der Behörde zugestellt wird. Die Ergebnisse werden dann für die Einreichung des Zulassungsantrags verwendet.



Hintergrundinformation: Phasen der klinischen Prüfung

Grundsätzlich gibt es verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung, wobei es bei einzelnen spezifischen klinischen Entwicklungen auch Überschneidungen der einzelnen Phasen gibt. Beispielsweise kann in der Regenerativen Medizin kaum mit *Phase I-Studien* begonnen werden, da die Eingriffe häufig nicht an gesunden Freiwilligen vertretbar sind. Daher startet man hier meist mit so genannten *Phase-I/IIA-Studien*.

Bei kontrollierten Studien (ab *Phase IIB*) werden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, von denen eine das Prüfpräparat erhält, die andere als Kontrollgruppe dient. Dieser wird – wenn möglich – ein Placebo (Scheinpräparat, das sich möglichst optisch nicht unterscheidet) verabreicht. Von Verblindung spricht man, wenn der Patient (und der Arzt; dann doppelblind) nicht unterscheiden kann, was appliziert wurde. Erfolgt die Verteilung im Voraus per Zufallsprinzip, handelt es sich um eine randomisierte Studie. Multizentrisch nennt man eine Studie, an der mehr als eine klinische Einrichtung als Prüfzentrum beteiligt ist.

- Bei *Phase I Studien* handelt es sich um die erstmalige Anwendung am Menschen. Hierbei wird an gesunden Probanden vor allem Augenmerk auf die Sicherheit gelegt.
- *Phase IIA Studien* sind Pilotstudien, um Wirksamkeit und Sicherheit bei ausgewählten Patientengruppen zu überprüfen und die Dosierung festzulegen.
- *Phase IIB Studien* sind dann schon kontrollierte klinische Prüfungen, bei denen Wirksamkeit und Sicherheit bei der ausgewählten Indikation geprüft werden.
- *Phase III Studien* sind die eigentlichen „Zulassungsstudien“, die kontrolliert, blind oder doppelblind an großen Patientenpopulationen, häufig multizentrisch durchgeführt werden.
- *Phase IIIB Studien* sind seltener durchgeführte, für die Zulassung noch ergänzend hinzukommende Studien, die zum Nachweis der „Quality of Life“ oder der Vorbereitung der Vermarktung dienen.
- Bei *Phase IV Studien* geht es um Studien nach der Zulassung eines Produktes, die Vermarktungszwecken dienen.