

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Modul klinische Studien – Teil 1

Dr. Lenka Taylor, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg, 12. Mai 2025



Deutscher
Apotheker Verlag

Potenzielle Interessenkonflikte Dr. Lenka Taylor

Abhängige oder ehrenamtliche Beschäftigungen

ehrenamtliches Vorstandsmitglied der Stiftung „KITZ Stiftung im Andenken an Kirstin Diehl“ am DKFZ Heidelberg

Honorare

Vortragshonorare Forum Institut Heidelberg, Concept Heidelberg, DHBW Karlsruhe, ST.ELISABETH GRUPPE GmbH Katholische Kliniken Rhein-Ruhr

Finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Tätigkeiten und Patentanträge

keine

Sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen

keine

Beratungstätigkeit

keine

Gutachtertätigkeit

keine

Unternehmensbeteiligungen

keine

Sonstige Interessenskonflikte

keine

Ich versichere, mit dieser Fortbildungsmaßnahme keine werbenden, kommerziellen und/oder ideologischen Absichten zu verfolgen.

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg

- Universitätsklinikum Heidelberg: Haus der Maximalversorgung mit ca. 3000 Betten (mehrere externe Häuser eingerechnet)
- Eigene Abteilung für Klinische Studien mit erfahrenem Personal
- Ca. 270 aktive kommerzielle klinische Studien mit ca. 10 T aseptischen Zubereitungen im Jahr – regelmäßige Monitorvisits, GMP/GCP Audits und Inspektionen
- QM Akkreditierung (DIN ISO 9001:2008/2015) seit 1997
- Implementierung eines eDMS in 2014
- Herstellerlaubnis für klinische Prüfpräparate seit 2006 (hauptsächlich genutzt für IITs)
- Importerlaubnis für klinische Prüfpräparate seit 2012

Themenüberblick Modul klinische Studien Teil 1

- Hintergrund und Historie – warum machen wir Klinische Studien?
- Definitionen und rechtliche Aspekte zu Prüfpräparaten
- Abgrenzung Herstellung – Rekonstitution und andere erlaubnisfreie Tätigkeiten
- ADKA Ausschuss für Klinische Studien

Forschung und Entwicklung heute

- Suche nach neuen Wirkstoffen durch HTS (High Throughput Screening – automatisiert)
 - In vitro Untersuchungen
 - In vivo Untersuchungen
 - Tierversuche (Präklinische Phase)
 - Klinische Studien (Phasen I-IV)
 - Beachtung Ethischer Prinzipien ist eine Selbstverständlichkeit
- Theoretisch seit Erstellung des Nürnberger Kodex durch die Alliierten Mächte im Jahre 1947 (10 ethische „Grundregeln“ für die medizinische Forschung)

Nürnberger Kodex

“Zulässige medizinische Versuche: Die Überzahl des vorliegenden Beweismaterials belegt, daß gewisse medizinische Experimente an Menschen, wenn sie innerhalb ziemlich klar festgelegter Grenzen bleiben, der ärztlichen Ethik entsprechen. Die Befürworter der Menschenversuche begründen ihre Ansicht damit, daß solche Versuche für das Wohl der Menschheit Ergebnisse erzielen, welche durch andere Methoden oder Studien nicht zu erlangen sind. Sie stimmen alle jedoch darin überein, daß gewisse Grundprinzipien befolgt werden müssen, um mit moralischen, ethischen und juristischen Grundregeln im Einklang zu stehen.”

- Aufklärung und Einverständniserklärung des Teilnehmers (Freiwilligkeit)
- Nutzen - Risiko Abwägung / minimales Risiko
- Tierversuche
- Wissenschaftlich geschulter Versuchsleiter

Deklaration von Helsinki

- Deklaration des Weltärztebundes (WMA)
- Erstmalig 1964 verfasst
- Mehrfach revidiert, aktuelle Version von 2024 ([WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants – WMA – The World Medical Association](#))
- Gilt als globaler Standard ärztlicher Ethik für die medizinische Forschung mit/am Menschen

→ 3. Satz:

The WMA Declaration of Geneva binds the physician with the words, “The health and well-being of my patient will be my first consideration,” and the WMA International Code of Medical Ethics declares “The physician must commit to the primacy of patient health and well-being and must offer care in the patient’s best interest.”

Zellkultur: Kultivierung tierischer oder pflanzlicher Zellen in einem Nährmedium außerhalb des Organismus

Historie:

- 1882 Sydney Ringer: Ringerlösung, in dieser konnte ein Froschherz ausserhalb des Organismus am Leben erhalten werden
- 1885 Wilhelm Roux: Kultivierung embryonaler Hühnerzellen für mehrere Tage in einer Salzlösung
- 1913 Alexis Carrel: Zellen können länger in Zellkultur wachsen, insofern sie gefüttert und aseptisch gehalten werden

Die ersten menschlichen Zellen in Kultur

- 1951 erhält Dr. George Otto Gey (John Hopkins Hospital USA) ohne Wissen der Patientin eine Gewebeprobe eines Zervixtumors
- „HeLa“-Zellen vermehrten sich in Kulturflaschen
- Gey stellt HeLa-Zellen anderen Wissenschaftlern zur Verfügung → u.a. für Entwicklung des Polio-Impfstoffes durch Jonas Salk („HeLa Factory“ in Tuskegee, USA)
- Lange blieb die Herkunft/Identität unbekannt (Helen Lane)



Ahnungslose Angehörige

- Gey verstirbt 1970 an einem Pankreaskarzinom
- Ein Nachruf zu seinem Lebenswerk gibt den Namen der unfreiwilligen Spenderin der HeLa-Zellen preis
- Die Angehörigen erfahren erst 1973 zufällig woher die HeLa Zellen stammen

„But I always have thought it was strange, if our mother cells done so much for medicine, how come her family can't afford to see no doctors? Don't make no sense.“ (Tochter der Spenderin)

HeLa = Henrietta Lacks

- * 1920 in Virginia, USA geboren
- Afroamerikanische Tabakfarmerin
- Nachfahrin der Sklavenfamilie Lacks
- 5 Kinder, letzte Entbindung Sept 1950 (keine Auffälligkeit)
- Feb 1951 mit Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert (im John Hopkins Hospital)
- Entnahme einer Biopsie zur Diagnose
- Behandlung mit Radiumstäben (intrauterin eingenäht) – John Hopkins ist das einzige KH im Umkreis in dem Bürger afroamerikanischer Abstammung überhaupt behandelt werden
- Okt 1951, im Alter von 31 Jahren, verstorben



Tuskegee Syphilis „Studie“

- 1932 bis 1974 (!) in Alabama, USA von der US Gesundheitsbehörde durchgeführt
- „Studienziel“: Untersuchung der Folgen unbehandelter Syphilis
- 399 afroamerikanische „Sharecroppers“ wurden beobachtet
- Teilnehmern wurde Diagnose verheimlicht („bad blood“) und wurden unter dem Vorwand einer kostenlosen Behandlung untersucht
- Penicillin (wirksam bei Syphilis) wurde 1928 von Fleming entdeckt, 1941 erste klinische Anwendung beim Menschen, 1945 Nobelpreis für Fleming



Contergan® - Thalidomid

- Bis Ende der 50er Jahre als Schlaf- und Beruhigungsmittel für Schwangere empfohlen
- Nachkriegsdeutschland: keine Meldepflicht für Fehlbildungen
- 1961 vom Markt genommen

→ in der Folge langjährige Novellierung des AMG von 1961, bis 1976 der Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels Voraussetzung zur Zulassung wurde



© Dr. Lenka Taylor

AMG – Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung

AMG gliedert in 18 Abschnitte: Abschnitt 6 „Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung“:

- § 40 Abs 1) Mit der klinischen Prüfung von Arzneimitteln darf nur begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde die klinische Prüfung nach Artikel 8 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genehmigt hat.

Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung

Nach CTR 536/2014, Artikel 3:

Allgemeiner Grundsatz: Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn

- die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt sind und Vorrang vor allen sonstigen Interessen haben und
- sie dafür konzipiert ist, zuverlässige und belastbare Daten zu liefern.

GCP – gute klinische Praxis nach CTR 536/2014

„ein Katalog detaillierter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die bei der Planung, Aus- und Durchführung, Überwachung, Prüfung, Aufzeichnung, Analyse klinischer Prüfungen sowie bei der Berichterstattung darüber eingehalten werden müssen, mit denen sichergestellt wird, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt werden und die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und belastbar sind;“

Phasen einer klinischen Prüfung

Phase	Anzahl Teilnehmer	Dauer	Hauptziel
I	ca 20 - 80	Wochen bis Monate	Gabe subtherapeutischer Dosen (Microdosing) Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Verträglichkeit und Sicherheit des Arzneistoffes
II	ca 50 - 200	Monate	Phase IIa (Proof of Concept): Überprüfung des Therapiekonzepts Phase IIb (Dose Finding): Findung der geeigneten Therapiedosis

Phasen einer klinischen Prüfung

Phase	Anzahl Teilnehmer	Dauer	Hauptziel
III	ca. 200–10.000	Jahre	IIIa (Pivotal Study): Signifikanter Wirkungsnachweis und Marktzulassung des Medikaments IIIb: nach Zulassung noch laufende Studien
IV	ab ca. 1000 bis Millionen	Jahre	Nach der Zulassung in der zugelassenen Indikation z. B. zur Feststellung sehr seltener Nebenwirkungen, die erst in großen Patientenkollektiven erkennbar sind

Frankreich

Proband stirbt nach Medikamententest

Bei einer medizinischen Studie ist es in Frankreich zu einem Zwischenfall gekommen. Mehrere Versuchsteilnehmer mussten im Krankenhaus behandelt werden, einer starb.

15. Januar 2016, 23:31 Uhr / Quelle: ZEIT ONLINE, AP, dpa, ib / [96 Kommentare](#)

BIA 10-2474

- FAAH-Inhibitor
- Genehmigung der Phase I Studie (FIH) im Juni 2015 durch französische Arzneimittelagentur (ANSM)
- Erst Einzelgabe, dann Mehrfachgabe
- Bis zum Zwischenfall 90 Probanden ohne Probleme behandelt
- 6 Probanden mit Symptomen drei Tage nach Mehrfachgabe, einer davon mit tödlichen Folgen

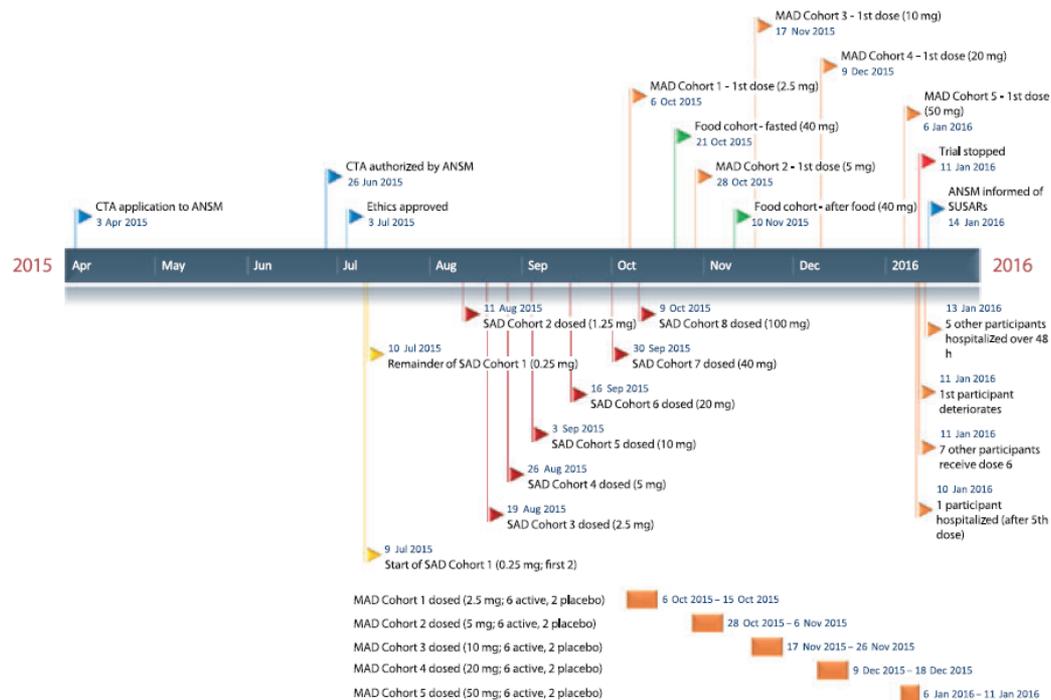


Figure 2

Timeline of the BIA-102474-101 clinical trial. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé; CTA, clinical trial application; MAD, multiple ascending dose; SAD, single ascending dose; SUSAR, suspected unexpected serious adverse reaction

Studiendesign

- Offen
- Einfachblind, Doppelblind („Double-dummy“)
- Kontrolliert (Placebo oder Standardbehandlung)
- Randomisiert
- Cross-over
- Monozentrisch, multizentrisch

→ sogenannte „RCT“ sind heute der Goldstandard

Begriffsbestimmungen, §4 AMG bzw. CTR 536/2014

- Sponsor: Verantwortung, Veranlassung, Organisation (und Finanzierung) der klinischen Prüfung
- Prüfer: an Prüfstelle verantwortlicher Prüfarzt oder andere Person (Begründung!) mit Erfahrung in Patientenbetreuung und Durchführung klinischer Prüfungen
- Hauptprüfer: Leiter des Prüfteams im Falle mehrerer Prüfer an einer Prüfstelle
- Prüfpräparat (IMP oder IP): „ein Arzneimittel, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat, auch als Placebo, verwendet wird;“

Verblindung und Entblindung

Definition Verblindung:

→ das bewusste Vorenthalten der Information über die Identität eines Prüfpräparates in Übereinstimmung mit dem Prüfplan

- Gewährleistung der Entblindung zu jeder Zeit → Notfallumschläge, IXRS, eCRF
- Offenlegung der Identität nur so weit wie erforderlich

Genehmigung einer Arzneimittelstudie

Über das EU-Portal (CTIS), nach Bewertung und Entscheid durch:

Die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM/PEI o.a. EU-BOB)

→ Muss als Überwachungsbehörde eine Genehmigung erteilen

Und die Ethikkommission

→ Unabhängiges Gremium mit der Aufgabe Schutz der Rechte, Sicherheit und Wohlergehen von betroffenen Personen zu sichern

→ Stellungnahme zum Prüfplan, Eignung der Prüfer, Angemessenheit der Einrichtungen und Methoden, Unterrichtung und Erlangung der Patienteneinwilligung

Ethikkommission

- Geht zurück auf die Deklaration von Helsinki (1975)
- Setzt sich in der Regel zusammen aus Medizinern, Naturwissenschaftlern, Juristen und Theologen, sowie Laien als Repräsentanten der potentiellen Studienteilnehmer
- Pflicht an jeder Universität und Landesärztekammer
- Gesonderte EK für Tierversuche

BfArM



- Zulassung von Fertigarzneimitteln
- Registrierung homoöpatischer Arzneimittel
- Erfassung und Bewertung sowie Abwehr von Arzneimittelrisiken (Pharmakovigilanz)
- zentrale Erfassung und Bewertung von Risiken bei Medizinprodukten
- Überwachung des (legalen) Verkehrs von Betäubungsmitteln und Grundstoffe
- Beratung der Bundesregierung
- Forschungsaufgaben



Prüfplan / -protokoll

- Beschreibung der Zielsetzung, Methodik, statistischen Erwägungen und Organisation einer klinischen Prüfung
- Bei Änderungen wird ein „Amendment“ erstellt, bzw. „Modification“
- jedes Amendment muss vor Umsetzung von der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM/PEI oder EU-BOB) genehmigt werden

Regulatorische / rechtliche Rahmenbedingungen

Clinical trials	<ul style="list-style-type: none">▪ EU Clinical Trial Regulation 536/2014▪ AMG - Abschnitt 6 und § 13▪ Medizinforschungsgesetz (MFG) – neu in D ab Jan 2025	<ul style="list-style-type: none">→ seit Feb 22 (vorher EU Directive 2001/20/EC, Übergangsfrist endete am 31.01.2025)→ Letzte Änderung im Oktober 2024 durch das MFG→ einige Folgeverordnungen zu erwarten, z.B. Standardvertragsklausel-Verordnung (StandVKIV)
GCP	<ul style="list-style-type: none">▪ Commission Implementing Regulation (EU) 2017/556▪ ICH E6 (R3 in Vorbereitung)	<ul style="list-style-type: none">→ GCP Verordnung (GCP-V) seit Jan 2025 ungültig
GMP	<ul style="list-style-type: none">▪ Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569▪ Detailed Commission guidelines on GMP for IMP for human use	<ul style="list-style-type: none">→ Nachfolgedokument des EudraLex Vol. 4, Annex 13
ATMP	<ul style="list-style-type: none">• Regulation (EC) No 1394/2007	
Arbeitssicherheit	<ul style="list-style-type: none">• BiostoffVO• TRBA (insbesondere 250 und 400)	

Definition Investigational Medicinal Product

Regulation (EU) No 536/2014 Art. 2(5):

“An investigational medicinal product is defined as a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial.” → IMP

Evtl. zusätzliche “Auxiliary Medicinal Product” (AxMP), z.B. Notfallmedikation, Basistherapie oder Provozierende Substanzen (Phase I), welche im Studienprotokoll beschrieben sind

GMP-Anforderungen an klinische Prüfpräparate

EU Clinical Trial Regulation No. 536/2014

Art. 61 (1): “The manufacturing and import of investigational medicinal products in the Union shall be subject to the holding of an authorisation.”

AMG § 13 - Herstellerlaubnis

„Wer **Arzneimittel** [...] gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, bedarf einer **Erlaubnis der zuständigen Behörde....**“

Gemäß AMG § 4 (14) umfasst der Begriff „Herstellung“ folgende Tätigkeiten:

Gewinnen

Anfertigen

Zubereiten

Be- und Verarbeiten

Umfüllen einschließlich Abfüllen

Kennzeichnen (Etikettieren)

und die Freigabe

Wer darf Arzneimittel herstellen?

Herstellerlaubnis ist Grundvoraussetzung

- Es gilt die AMWHV → dh GMP (gute Herstellungspraxis) muss eingehalten werden

Aber: Apotheken sind für die Versorgung des eigenen Hauses von der Herstellerlaubnispflicht ausgenommen → Apothekenbetriebslaubnis, dh es gilt „der anerkannte Stand von Wissenschaft und Technik“, diese umfasst auch das Rekonstituieren, Abpacken und Kennzeichnen im Rahmen einer klinischen Prüfung für das eigene Haus (§ 13 AMG (2) Satz 2a → Verweis auf „die in Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Tätigkeiten“)

Ausnahme von der Erlaubnispflicht

EU Clinical Trial Regulation No. 536/2014

- Art. 61 (5): “Paragraph 1 shall not apply to any of the following processes:
 - (a) re-labelling or re-packaging, where those processes are carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member State concerned to carry out such processes, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State;”
 - (b) Radioaktive AM als IMP
 - (c) the preparation of medicinal products referred to in points (1) and (2) of Article 3 of Directive 2001/83/EC for use as investigational medicinal products, where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics legally authorised in the Member State concerned to carry out such process and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State.”

Ausnahme von der Erlaubnispflicht

Article 3 of Directive 2001/83/EC:

This Directive shall not apply to:

- Any medicinal product prepared in a pharmacy in accordance with a medical prescription for an individual patient (commonly known as the magistral formula) → Rezeptur
- Any medicinal product which is prepared in a pharmacy in accordance with the prescriptions of a pharmacopoeia and is intended to be supplied directly to the patients served by the pharmacy in question (commonly known as the official formula) → Defektur

Kommentar zum Begriff Rekonstitution

Legaldefinition § 4 Abs. 31 AMG

Rekonstitution eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.

weiter ausgeführt in der Begründung der Gesetzesänderung (Deutscher Bundestag Drucksache 16/12256) :

„Unter Rekonstitution ist demnach ein einfacher Prozess zu verstehen, z. B. das Auflösen eines Arzneimittels, das Verdünnen für die bestimmte Patientin/den Patienten oder das Mischen mit einem für die Anwendung erforderlichen Hilfsstoff, der so kurz wie möglich vor der Anwendung durchgeführt wird, und in Übereinstimmung mit dem Prüfplan bzw. außerhalb der klinischen Prüfung, der Packungsbeilage stehen muss“.

Definition Rekonstitution

Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 (1. Scope):

“Reconstitution of investigational medicinal products is not considered manufacturing and therefore is not covered by this guideline.”

„...reconstitution shall be understood as simple process of:

- Dissolving or dispersing the IMP for administration of the product to a trial subject
- Or, diluting or mixing the IMP(s) with some other substance(s) used as a vehicle for the purposes of administering it
- Reconstitution is not mixing several ingredients, including the active substance, together to produce the IMP
- An IMP must exist before a process can be defined as reconstitution
- The process of reconstitution has to be undertaken as soon as practicable before administration
- This process has to be defined in the clinical trial application / IMP dossier and clinical trial protocol, or related document, available at the site

Wann macht die Beteiligung der Apotheke Sinn?

- Rekonstitution → unter aseptischen Bedingungen und / oder
- Verblindung → verblindete applikationsfertige Zubereitung
- Lagerung → nicht ausreichend Platz oder keine überwachten (Temperatur/Luftfeuchte),
zutrittsbeschränkten Lagerplätze
- Vernichtung → keine SOP dafür am Prüfzentrum vorhanden
- Arbeitssicherheit → Personenschutz im Umgang mit Prüfpräparat erforderlich
- (Herstellerlaubnispflichtiges Prüfpräparat, wenn HE vorhanden oder Apotheke als externe
Herstellungsstätte genutzt werden könnte)

ADKA-Leitlinie: GCP-konforme Mitarbeit an klinischen Prüfungen ohne Herstellerlaubnis

die ADKA (Ausschuss Klinische Studien) veröffentlichte im Jahr 2012 eine Leitlinie für Krankenhausapotheken

→ Pharmazeutische Qualitätsstandards in Bezug auf:

- Rekonstitution/Zubereitung zur Anwendung
- Kennzeichnen
- Lagerung
- Logistik und Transport
- Dokumentation
- Vernichtung

Download unter: www.krankenhaus-pharmazie.de

ADKA Ausschuss für klinische Studien

Wer sind die aktuellen Mitglieder:

- Dr. Lenka Taylor, Heidelberg (Vorsitz)
- Barbara Förster, Erlangen
- Uta Kerkweg, Köln
- Dr. Ina-Maria Klut, Dresden
- Dr. Beate Lubrich, Freiburg
- Mieke Mertens, Heidelberg
- Dr. Nils Pollak, Würzburg
- Dr. Dorothea Heller, Stuttgart
- Dominik Schuler, Villingen-Schwenningen

Was macht der Ausschuss?

- Unterstützung der LAUD-Vertreter bei den Vergütungsverhandlungen mit verschiedenen problematischen Auftraggebern (Pharm. Industrie, Fachgesellschaften) → Weiterführung der allgemeinen LAUD-Vergütungstabelle, Novartis-LAUD-Vereinbarung
- Pflege und Ausbau ADKA Studien Kompetenznetzwerk: E-mail-Verteiler Gruppe zum kollegialem Austausch über klinische Prüfungen, Erfahrungen, Probleme, Verhandlungsergebnisse → as-studiennetzwerk@adka.de
- Treffen des Studienkompetenz Netzwerks organisieren → geplant für November 2025 in Würzburg
- Regelmäßige Referententätigkeiten für Prüfer, Study Nurses etc.