



Klinische Krebs-Studien

...Vom Labor in die Klinik

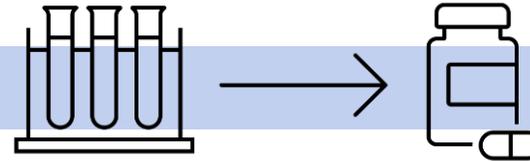
Referentin: Dr. med. Greta Sommerhäuser

Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum



AGENDA

STUFEN DER MEDIKAMENTENENTWICKLUNG



- Von Präklinik bis zur Zulassung

QUALITÄTSANFORDERUNGEN AN KLINISCHE STUDIEN



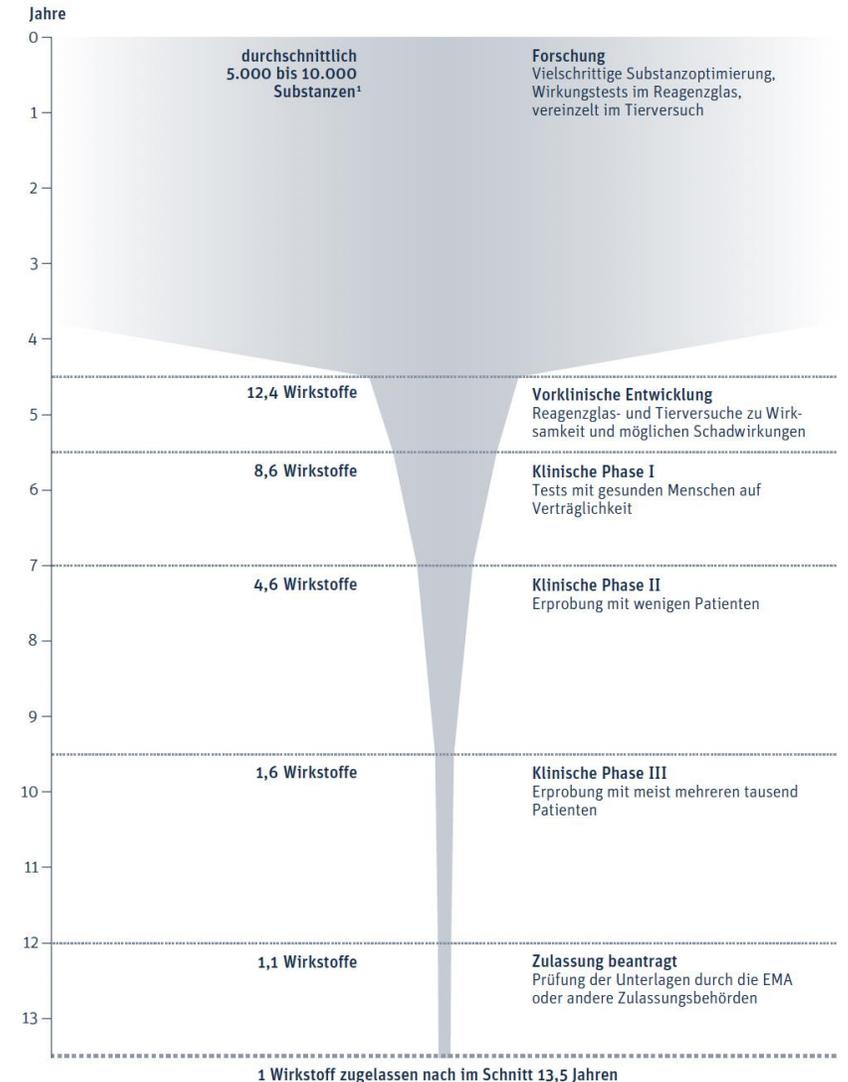
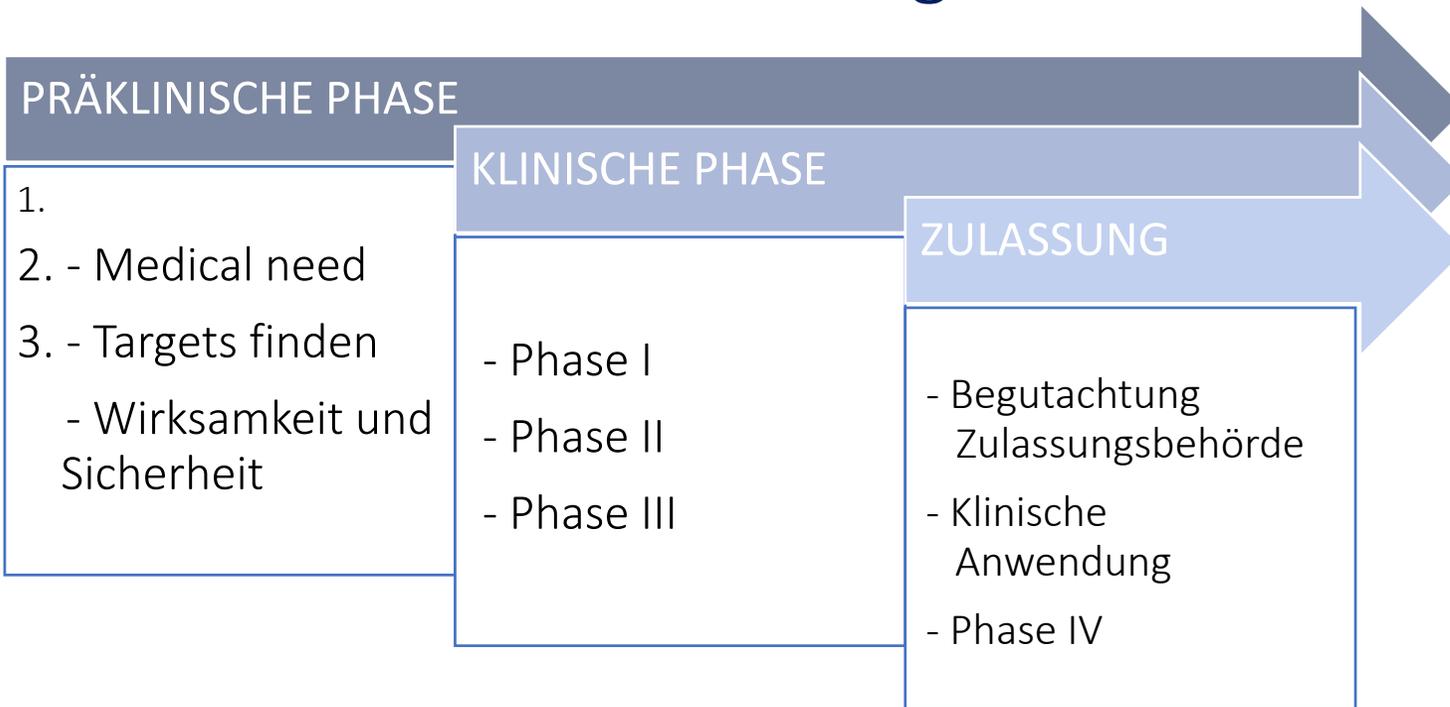
- Prüfplan & Studiendurchführung

RECHTLICHE UND ETHISCHE RAHMENBEDINGUNGEN



- Gesetze und Kommissionen
- Patient_innenrechte

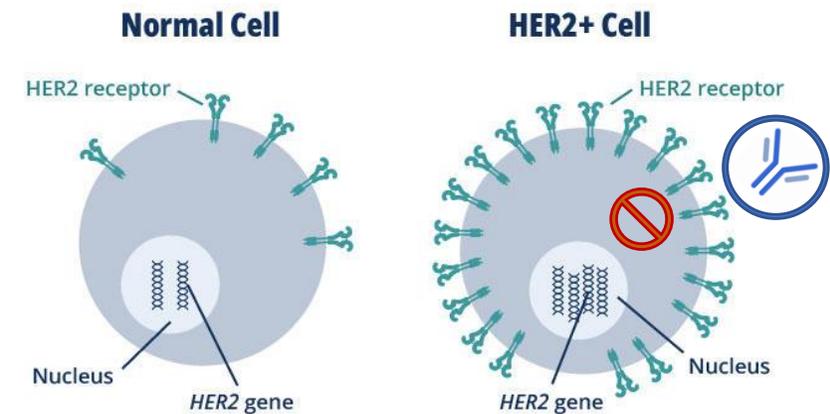
Medikamentenentwicklung



<https://mrc.charite.de/forschung/forschungsschwerpunkte/medikamentenentwicklung/> | Paul, S et al. *Nat Rev Drug Discov* 9, 203–214 (2010)

PRÄKLINISCHE PHASE

- Therapeutischen Angriffspunkt identifizieren
- Identifikation passender Wirkstoffmoleküle
- Test auf Wirksamkeit und Verträglichkeit
 - In Vitro (Zellkultur)
 - In vivo (Tiermodell)



Beispiel

Monoklonaler Antikörper gegen HER2-Rezeptor bei Brustkrebs

<https://www.cancer.gov/news-events>

PRÄKLINISCHE PHASE

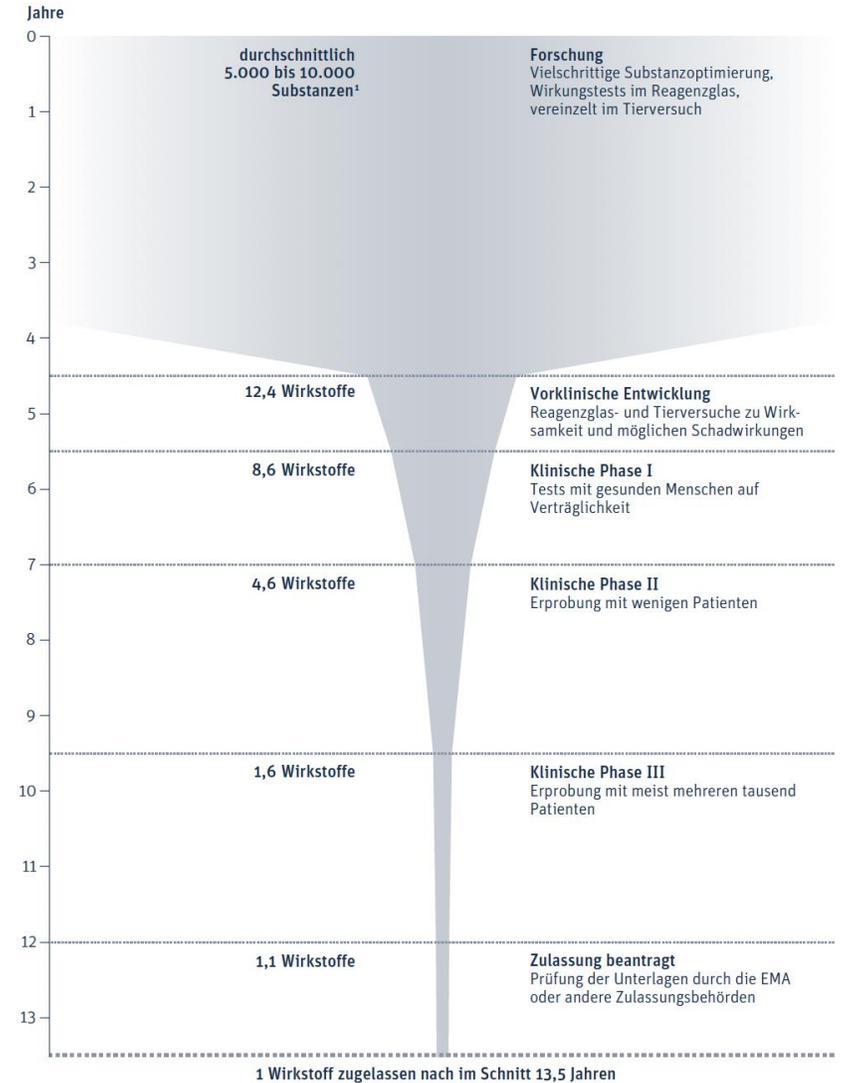
- 1.
2. - Medical need
3. - Targets finden
- Wirksamkeit und Sicherheit

KLINISCHE PHASE

- Phase I
- Phase II
- Phase III

ZULASSUNG

- Begutachtung Zulassungsbehörde
- Klinische Anwendung
- Phase IV



Paul, S et al. Nat Rev Drug Discov 9, 203–214 (2010)

KLINISCHE PHASE

- **Phase I:** Test auf Verträglichkeit mit wenigen Probanden
- **Phase II:** Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosis an größerer Anzahl Probanden
- **Phase III:** Sehr große Probandengruppe; Durchführung als randomisiert kontrollierte Studie

Vor Studienbeginn: Definition Behandlungserfolg anhand definierter Zielgröße

PRÄKLINISCHE PHASE

- 1.
2. - Medical need
3. - Targets finden
- Wirksamkeit und Sicherheit

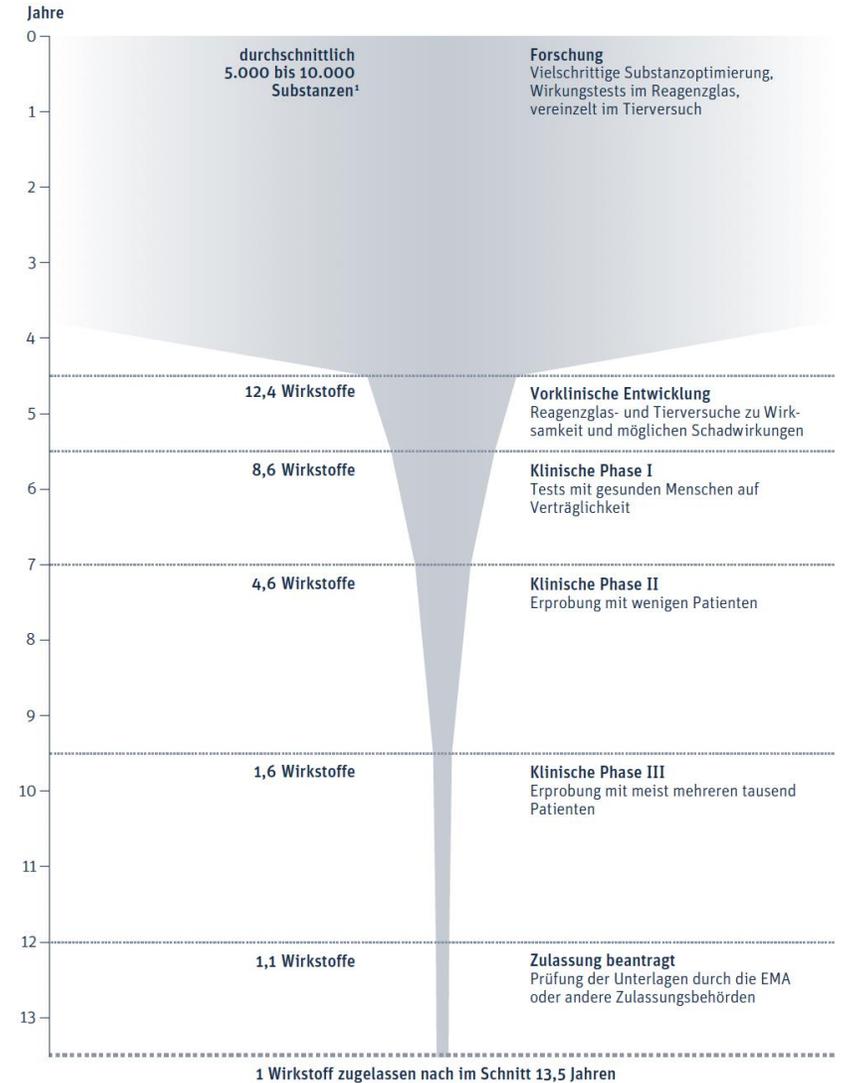
KLINISCHE PHASE

- Phase I
- Phase II
- Phase III

ZULASSUNG

- Begutachtung Zulassungsbehörde
- Klinische Anwendung
- Phase IV

Paul, S et al. Nat Rev Drug Discov 9, 203–214 (2010)



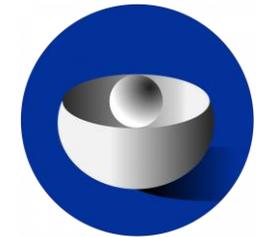
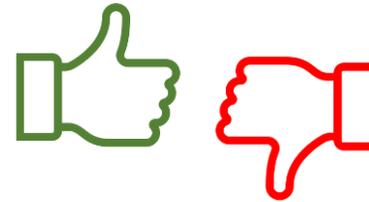
Paul, S et al. Nat Rev Drug Discov 9, 203–214 (2010)

ZULASSUNG

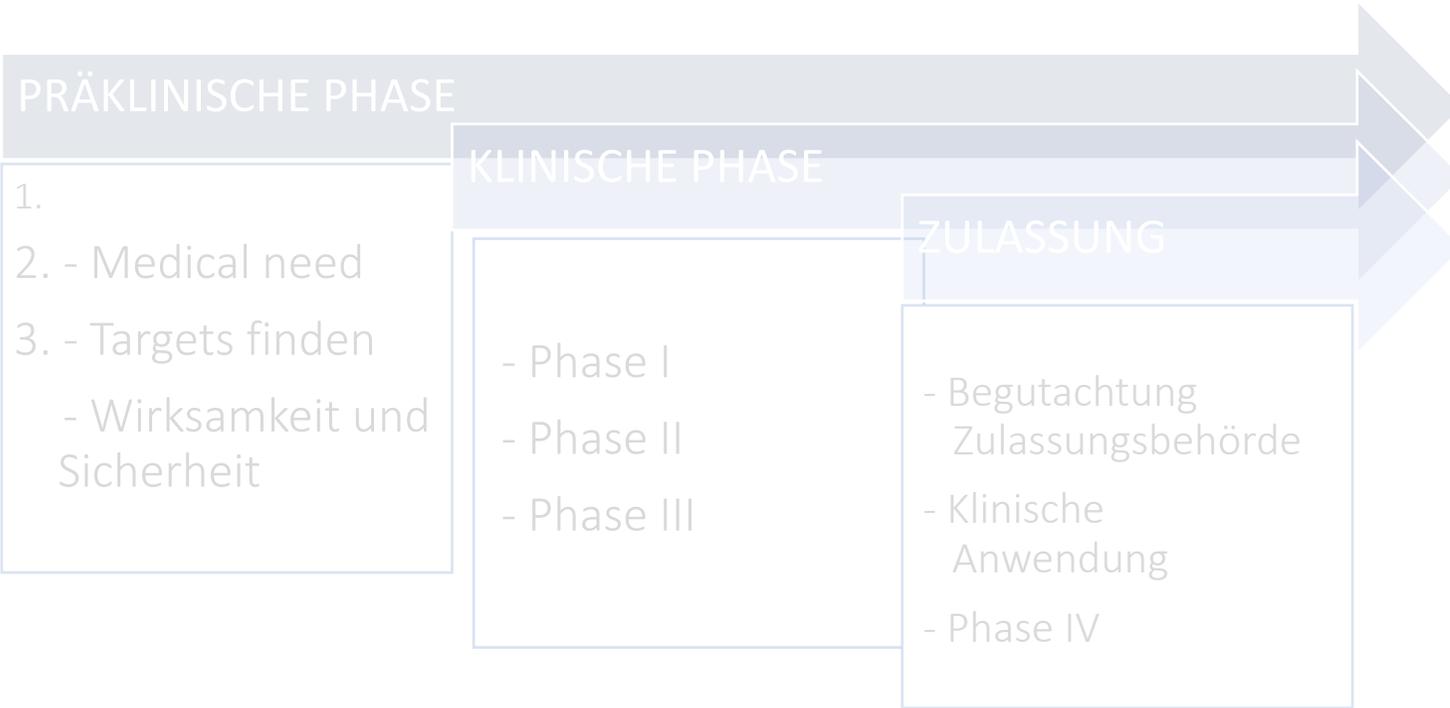
- Einreichung Zulassung
 - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
 - Europäische Arzneimittelagentur (EMA)
- Phase IV Prüfungen



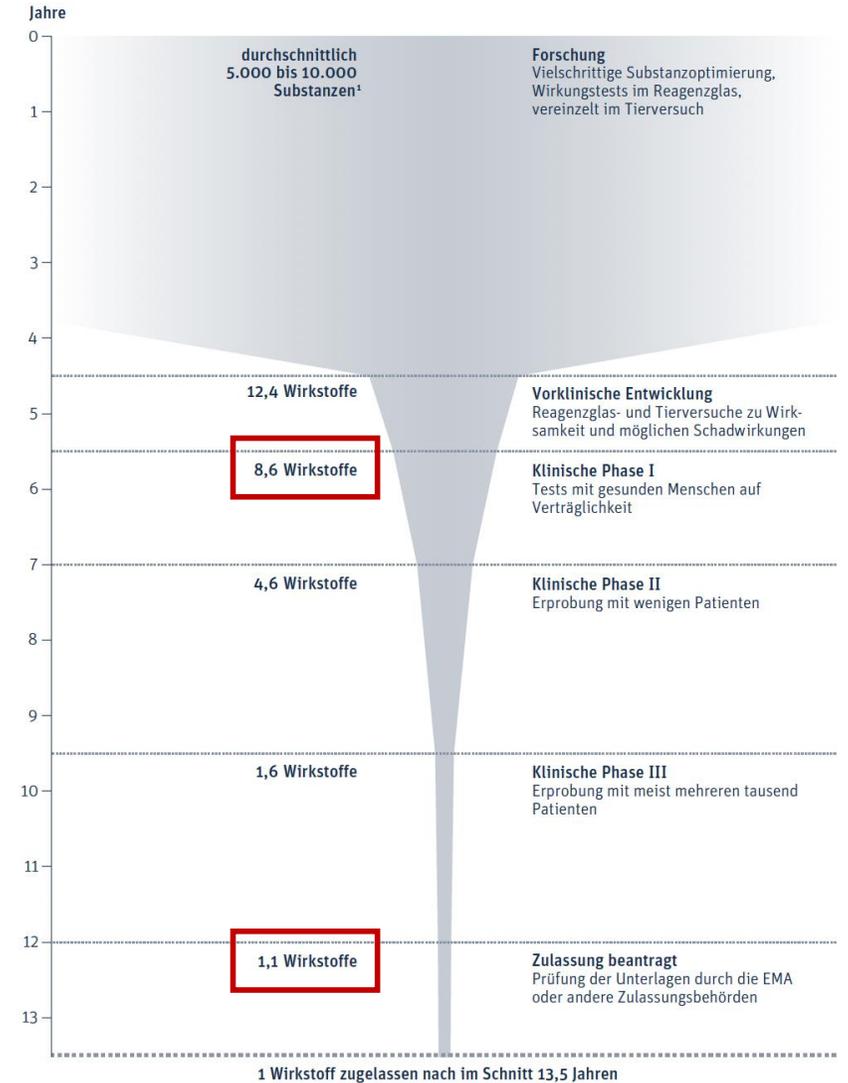
Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



<https://www.pei.de/> | <https://www.ema.europa.eu/en> | https://www.bfarm.de/DE/Home/_node.html



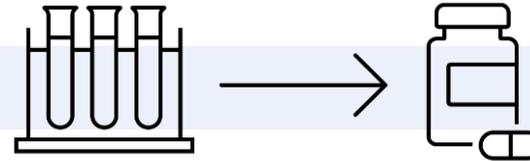
1 Wirkstoff zugelassen nach im Schnitt 13,5 Jahren



Paul, S et al. Nat Rev Drug Discov 9, 203–214 (2010)

AGENDA

STUFEN DER MEDIKAMENTENENTWICKLUNG



- Von Präklinik bis zur Zulassung

QUALITÄTSANFORDERUNGEN AN KLINISCHE STUDIEN



- Prüfplan & Studiendurchführung

RECHTLICHE UND ETHISCHE RAHMENBEDINGUNGEN



- Gesetze und Kommissionen
- Patient_innenrechte

Qualitätsanforderungen an klinische Studien

Studienprotokoll

- Verantwortlichkeiten
- Rationale
- Studienziele
- Studiendesign
- Studienpopulation, insb. Ein- und Ausschlusskriterien
- Individueller Studienablauf
- Unerwünschte Ereignisse (AE)
- Biometrische Aspekte
- Datenmanagement
- Ethische und rechtliche Aspekte

PRÜFPLAN

Studiendurchführung

Randomisierung

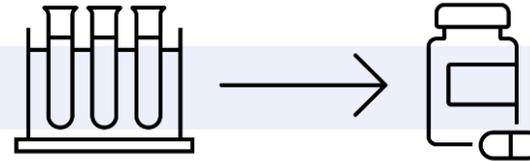
Kontrolle

Verblindung

<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/> | Hariton E, Locascio JJ. BJOG. 2018 Dec;125(13):1716.

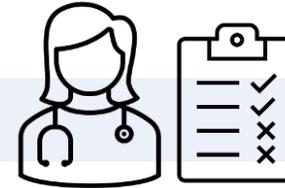
AGENDA

STUFEN DER MEDIKAMENTENENTWICKLUNG



- Von Präklinik bis zur Zulassung

QUALITÄTSANFORDERUNGEN AN KLINISCHE STUDIEN



- Prüfplan & Studiendurchführung

RECHTLICHE UND ETHISCHE RAHMENBEDINGUNGEN



- Gesetze und Kommissionen
- Patient_innenrechte

Rechtliche Rahmenbedingungen

Gesetze: Arzneimittelgesetz (**AMG**)

Zuständige Behörden:

- Europäische Arzneimittelagentur (**EMA**, European Medicines Agency)
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**BfArM**)
- Paul-Ehrlich-Institut (**PEI**)

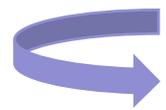
Ethikkommission

- Unabhängiges Gremium mit Vertretern aus Gesundheitswesen und nichtmedizinischen Bereichen

Contergan-Skandal

Contergan (Wirkstoff Thalidomid), Grünenthal GmbH

- Arzneimittelskandal in Deutschland, 1961-62 aufgedeckt
- Beruhigungs- & Schlafmittel, Schwangerschaftsübelkeit
- Häufung schwerer Fehlbildungen (Dysmelie, Amelie)
- Weltweit 5.000-10.000 betroffene Kinder, unbekannte Zahl an Totgeburten



Umfangreiche Wirkung auf Arzneimittelrecht



Rechtliche Rahmenbedingungen

Gesetze: Arzneimittelgesetz (**AMG**)

Zuständige Behörden:

- Europäische Arzneimittelagentur (**EMA**, European Medicines Agency)
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**BfArM**)
- Paul-Ehrlich-Institut (**PEI**)

Ethik-Kommission

- Unabhängiges Gremium mit Vertretern aus Gesundheitswesen und nichtmedizinischen Bereichen

Ethische Rahmenbedingungen

Deklaration von Helsinki (seit 1964)

- Ethische Grundsätze medizinischer Forschung



Patientenwohl

Einwilligung

Freiwilligkeit

Notwendigkeit

Nutzen > Risiken

Protokoll

Ethik-Kommission

Vertraulichkeit

Good Clinical Practice, *GCP*-Regeln (USA 1977, EU 1989)

- International anerkannte Standards zu Studiendurchführung und –auswertung

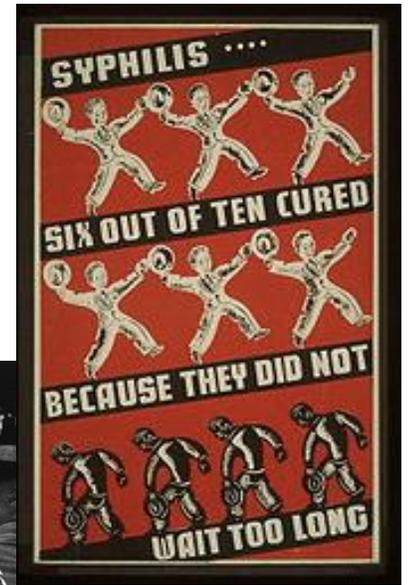


<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> | <https://www.dfg.de>

Tuskegee Syphilis Experiment 1932-1972

US Public Health Service

- 399 afroamerikanische Landarbeiter mit Syphilis und 200 gesunde Kontrollen
- Langzeituntersuchung über natürlichen Krankheitsverlauf
- Diagnose vorenthalten „bad blood“
- Penicillin-Therapie vorenthalten ab 1947
- Lumbalpunktion „als Therapie!“
- Kostenlose Beerdigung nur, wenn Autopsie



Ethische Rahmenbedingungen

Deklaration von Helsinki (seit 1964)

- Ethische Grundsätze medizinischer Forschung



Good Clinical Practice, *GCP*-Regeln (USA 1977, EU 1989)

- International anerkannte Standards zu Studiendurchführung und –auswertung



Erste deutsche Ethik-Kommission (1973 in Ulm und Göttingen)

Berufsordnung der Ärzte (1985)

- Beratung durch Ethik-Kommissionen für forschende Ärzt_innen verpflichtend

Patient_innenrechte bei Studienteilnahme

- Ausführliches Aufklärungsgespräch
- Rücknahme der Zustimmung jederzeit, ohne dass daraus ein Nachteil erwächst
- Vertraulichkeit medizinischer Daten, anonymisierte Auswertung
- Beendigung Studienbehandlung bei erheblichen Nebenwirkungen / Komplikationen
- Nachsorge



**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!**

