

## SPOTLIGHT

NO. 2  
NOVEMBER  
2024**Sehr geehrte Leserinnen und Leser, liebe Kolleginnen und Kollegen,**

mit der vorliegenden Ausgabe unseres ZKS Newsletters SPOTLIGHT geben wir Ihnen nun schon zum zweiten Mal im Jahr 2024 fundierte Einblicke in unsere ZKS-Arbeit. In 2024 sind wir unserem Entwicklungsziel, klinische Studien an der MHH national und international auf höchstem Niveau durchzuführen und für die Pharmaindustrie vor allem bei frühen Phase I - II Studien und wissenschafts-initiierten klinischen Studien (IITs) attraktiver Kooperationspartner zu sein wieder ein deutliches Stück nähergekommen.

Im Abschnitt Zahlen und Fakten finden Sie auf Seite 11 die aktuellste Studienstatistik, die klinische Studien an der MHH insgesamt, sowie vom ZKS betreute Studien ausweist und, man möge mir den freundschaftlichen Seitenhieb in Richtung unserer niedersächsischen Universitätsmedizin Kollegen in Göttingen und Oldenburg verzeihen, wer im Land insbesondere bei den regulierten Studien und IITs die Nase vorne hat. Besonders hervorzuheben ist die gute Zusammenarbeit mit dem Comprehensive Cancer Center (CCC) Hannover, welche im Oktober 2024 zur erfolgreichen Zertifikatserteilung für das Zentrum für personalisierte Medizin Onkologie (ZPM) durch OnkoZert geführt hat.

Seit Inkrafttreten der neuen EU-weit gültigen Clinical Trial Regulation EU CTR 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln am 31.1.2022 sind Anforderungen und Arbeitsaufwand auch bei ZKS und Sponsorgeschäftsführung erheblich gestiegen. In der Universitätsmedizin ist es dadurch bedingt nicht mehr möglich, regulierte Studien ohne ein qualifiziertes ZKS durchzuführen. Erfolgreiche Translation fordert effiziente Zusammenarbeit von Clinician Scientists und den verschiedenen Studienexperten im ZKS. Voraussetzung für das Entstehen einer interdisziplinär erfolgreichen, ziel- und lösungsorientierten Kommunikationskultur zwischen Clinician Scientists, pharmazeutischen Herstellungsexperten, Regulatoren, Ethikkommissionen, Zulassungsbehörden und den in einem ZKS vorgehaltenen hochspezialisierten Expertisen wie Projekt-, Qualitäts- und Datenmanagement, klinischem Monitoring, den Regulatory und Sponsor Affairs Experten nebst Pharmakovigilanz und Biometrie muss von fundiertem gegenseitigen Verständnis und Respekt geprägt sein. Daraus entsteht dann in besonderem Maße auch interdisziplinäre Wertschätzung. Marie von Ebner-Eschenbach hat die Weisheit geprägt: „Der Schlüssel zu gutem Urteilen ist Verstehen. Wer zuerst urteilt, wird nie ganz verstehen.“ Diesem Impuls folgend erklären wir in diesem SPOTLIGHT auf Seite 4 den Projektzyklus und die erforderlichen zeitlichen Abläufe eines IITs im ZKS und wie wir als ZKS arbeiten. Die IIT-Studien im besonderen Fokus dieses SPOTLIGHTS, CARAML (02) und EXCHANGE (01), zeigen exemplarisch, wie anspruchsvoll, komplex und zeit- und arbeitsaufwändig die Interaktion mit den Zulassungsbehörden und die erfolgreiche Umsetzung der regulatorischen Vorgaben ist, um endlich in die aktive Studiendurchführung und somit zu validen wissenschaftlichen Ergebnissen zu gelangen.

Aus der Arbeit im KKS-Netzwerk e. V. gibt es zu berichten: „Habemus Medizinforschungsgesetz!“ Am 30.10.2024 ist dieses durch Veröffentlichung im Bundesgesetzblatt inkraftgetreten. Als ZKS erhoffen wir uns davon, dass Zulassungen von klinischen Prüfungen in Deutschland dadurch vereinfacht und deutlich beschleunigt werden und dadurch auch Abläufe in unserem Tagesgeschäft davon profitieren.



In diesem Sinne wünsche ich Ihnen viel Vergnügen beim Lesen und Studieren. Nehmen Sie sich etwas Zeit und glauben Sie mir, es lohnt sich!

*Ihr Christoph Schindler*

**REINGEZOOMT**

## PROJEKTE IM SPOTLIGHT

**EXCHANGE – Trotz neuer Clinical Trial Regulation (CTR) Erfordernis einer klinischen Prüfung nach „altem“ Arzneimittelgesetz (AMG)**

Die EXCHANGE-2-Studie von Prof. Sascha David aus der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen in Kooperation mit PD Dr. Klaus Stahl aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie der MHH und Prof. Christian Bode vom Universitätsklinikum Bonn ist ein regulatorischer „Exot“. Prof. David ist weiterhin an die MHH angebunden, agiert aber mittlerweile am Universitätsspital Zürich aus der Schweiz. Patienten sollen in Zürich, in Bonn und an der MHH in Hannover eingeschlossen werden. Bei dieser zukunftsweisenden Studie besteht die therapeutische Intervention in einer Plasmapherese (Plasmaaustausch bzw. Filtration) bei Patienten mit septischen Schock. Nach langen Überlegungen und Einbindung mehrerer Ethikkommissionen, der zuständigen Überwachungsbehörde in Niedersachsen, dem Gewerbeaufsichtsamt (GAA Hannover) und weiterer Expertinnen und Experten durch das ZKS wurde die Studie dann zunächst als sogenannte nichtinterventionelle „non/non-Studie“ eingestuft, was bedeutet, dass sie weder nach Arzneimittelgesetz (AMG), noch nach Medizinproduktedurchführungsgesetz (MPDG) durchzuführen ist, sondern dass lediglich die Vorschriften nach der Berufsordnung für Ärzte/innen anzuwenden sind (BOÄ-Studie).

Trotz Scientific Advice und etlicher Abstimmungen im Vorfeld hat die Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut (PEI) jedoch im Intervall

► **Lesen Sie bitte weiter auf Seite 2**

► Fortsetzung Seite 1 – Reingezoomt | Projekte im Spotlight

dann schlussendlich sehr unerwartet abschließend im Sinne einer Rolle rückwärts entschieden, dass es sich doch nicht um eine BOÄ-Studie handelt, sondern die Studie aufgrund der Anwendung eines Blutproduktes doch unter das AMG fällt. Da die EU CTR 536/2014 mit dem neuen Clinical Trial Information System (CTIS) derartige Studien aber gar nicht berücksichtigt, wurde vom PEI subakut entschieden, dass die Studie in Deutschland eben doch nach „altem“ AMG einzureichen, durchzuführen und zu berichten ist.

Dies stellt nun natürlich für den Sponsor MHH und das ZKS eine extreme Ausnahmesituation dar und kam für alle Beteiligten sehr überraschend, zumal das „alte“ AMG ebendies ist, nämlich alt, da es mittlerweile ein neues AMG nach CTR 536/2014 gibt. Somit ist leicht vorstellbar, dass gerade bei einem solchen multizentrischen internationalen Projekt nun Schwierigkeiten entstehen, wenn die Studie nun plötzlich doch nach veralteter nationaler deutscher Gesetzgebung durchgeführt werden soll. In der Schweiz wird sie hingegen als „sonstiger klinischer Versuch“ mit einem deutschen Sponsor durchgeführt. Um diesen Umstand vertraglich abzubilden wird nun zudem die Implementierung eines Sponsor Representative Vertrages für die Schweiz erstmalig notwendig, da eine nationale Vertretung zwingend ist. Die regulatorischen Besonderheiten von investigator initiated trials (IITs) scheinen offensichtlich zumindest keine Grenzen zu kennen.

## Study-Background

EXCHANGE-2 ist eine randomisierte, prospektive, multizentrische, offene, kontrollierte Parallelgruppenstudie in der Intensivmedizin zur Untersuchung der Wirksamkeit eines zusätzlichen Plasmaaustauschs als ergänzende Strategie bei Patienten mit septischem Schock. Der therapeutische Plasmaaustausch (TPE) ist ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, das auf die Entfernung von Molekülen mit hohem Molekulargewicht ausgerichtet ist. Der Grundgedanke der Behandlung ist, dass die Entfernung „schädlicher“ Moleküle die Umkehrung der mit ihrem Vorhandensein verbundenen pathologischen Prozesse ermöglicht.

## CARAML – MHH erstmals in der Rolle als „Legal Representative“

Die besondere Herausforderung im CARAML Projekt von Principal Investigator Prof. Martin Sauer aus der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie ist nicht nur eine hochinnovative Wirksamkeitsprüfung mit einem neuen Gentherapeutikum. Die internationale Zusammenarbeit mit dem inzwischen nicht mehr zur EU gehörenden Großbritannien birgt die regulatorische Anforderung der „legal representation“. Sollte ein Sponsor, der im Vereinigten Königreich und somit nicht in der EU ansässig ist, eine klinische Prüfung nach der neuen EU Clinical Trial Regulation CTR 536/2014 in einem EU-Land durchführen wollen, so benötigt dieser in der EU einen Legal Representative. Dieser ist nach EU-Recht der gesetzliche Vertreter der klinischen Prüfung und damit in Bezug auf die Gesamtverantwortung für die Studie nahezu gleichzusetzen mit dem Sponsor. Er vertritt diesen in der EU, gewährleistet die Einhaltung aller regulatorischen Vorgaben, ist Ansprechpartner in allen Haftungsfragen und fungiert als Ansprech- und Verbindungspartner zwischen den Aufsichtsbehörden der EU und dem Sponsor.

Im Streitfall soll diese Vorgehensweise die teilnehmenden Patienten schützen, indem sie nach europäischem Recht klagen können und nicht einen Rechtsstreit mit einem Sponsor im Nicht-EU-Ausland führen müssen. Der Legal Representative müsste im Streitfall mit dem Sponsor außerhalb der EU in den Rechtsstreit treten. Dies sind sehr theoretische Konstrukte, die aber die extreme Divergenz des regulatorischen Bereichs in klinischen Studien herausstellen.

Die MHH übernimmt im Fall von CAR-AML erstmals in einer klinischen Studie die Rolle des Legal Representatives, um eine neue hochinnovative Therapie für die jungen Patienten in Deutschland mit dem UK Sponsor GOSH (Great Ormond Street Hospital London) zu ermöglichen. Alleine die Einfuhr des Prüfpräparats (IMP), welches in UK hergestellt wird, ist ein regulatorischer Meilenstein für sich. Zusammen mit dem CTC (Cellular Therapy Center) der MHH, Dr. Lubomir Arseniev und Kollegen, konnte bereits eine Einfuhrerlaubnis in die EU bei der zuständigen Landesbehörde Gewerbeaufsichtsamt GAA Hannover beantragt werden. Nun hoffen wir auf das Gelingen der Studie und die schnelle und erfolgreiche Behandlung der jungen Patienten in Deutschland.



# 02

## Study-Background

Ziel dieser klinischen Studie ist es, die Sicherheit von baseneditierten CAR-T-ZELLEN (BE-CART) für die Tiefenconditionierung von Kindern mit rezidivierter akuter myeloischer Leukämie (AML) vor einer geplanten allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-SCT) zu bewerten und die Machbarkeit einer solchen Therapie zu überprüfen.

Die Verwendung von CAR-T-Zellen als „Brücke zur Transplantation“ hat sich bei der B-ALL (B-Zell-akute lymphatische Leukämie) bereits als vielversprechend erwiesen, indem eine tiefe Clearance von leukämischen Zellen vor der Transplantation erreicht wird.

# 03

## KAR-Alexion: Hochinnovative Auftragsforschung in Kooperation zwischen der Klinik für Kardiologie der MHH und dem Team der Early Clinical Trial Unit (ECTU) des ZKS im Clinical Research Center(CRC)

Die Studie KAR-Alexion als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie ist eine klassische industriegesponserte Auftragsforschungsstudie. Diese klinisch-operative, für das Studienpersonal anspruchsvolle und aufwändige Studie, dient der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Amyloid-Depleter-ALXN 2220 bei erwachsenen Teilnehmern mit Transthyretin Amyloid-Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Das MHH interne Synergie-Modell „Nutzung der Translationsinfrastruktur der MHH“ und des hochqualifizierten Studien-Fachpersonals der ECTU des ZKS und der indikationsspezifischen Principal Investigator-Expertise der Fachabteilung Kardiologie, stellt in diesem Beispiel eine sehr effiziente Kooperation zwischen dem ZKS und der Fachabteilung Klinik für Kardiologie und Angiologie mit Prof. Bauersachs und Prof. Bavendiek dar.

An der MHH sind bestimmte Patientenpopulationen wie in diesem Fall Patienten mit einer stoffwechselbedingten, strukturellen Herzmuskelerkrankung in einer klinischen Spezialambulanz in Behandlung. Die behandelnden klinischen Forscher möchten diesen Patienten eine neue, sich noch in klinischer Entwicklung befindliche Therapieoption (die nur im Rahmen einer aufwändigen klinischen Studie angeboten werden kann) zugänglich machen. Aufgrund des herausfordernden Umfangs der studienspezifischen klinisch-operativen Tätigkeiten, die nicht vom Ambulanzpersonal in der Kardiologie geleistet werden können, erfolgt eine frühzeitige Einbindung der translationalen ECTU im CRC. Ein „Clinician Trialist“ der Fachabteilung fungiert als klinischer PI (Principal Investigator) und übernimmt die Identifikation potentieller Studienteilnehmer. Kardiologischfachspezifische Untersuchungen wie z.B. Echokardiographien werden selbstverständlich von Kardiologen durchgeführt. Auch die klinische Gesamtverantwortung für die Studiendurchführung liegt bei den kardiologischen PIs. Die Visiten im Rahmen der Studiendurchführung und z.B. aufwändige Blutentnahmen werden hingegen vom Team

der ECTU in den Räumlichkeiten des CRC durchgeführt. Der Investigator Site File und auch das eCRF mit allen Studiendaten werden dort gepflegt. Die Patienten werden engmaschig nach Prüfplan behandelt und überwacht und es erfolgen Sicherheitsmeldungen, falls notwendig bzw. andere GCP-relevante Tätigkeiten durch das medizinische Personal der ECTU. Ambulante Visiten finden im Ambulanzbereich des CRC statt. Bei erforderlicher Hospitalisierung können Überwachungsbetten der Forschungsstation 1 belegt werden, die als Intermediate Care Unit mit Überwachungsbetten ausgestattet ist. Diese gemeinschaftliche, interdisziplinäre Studiendurchführung kardiologischer Experten mit dem hochqualifizierten medizinischen Studienteam der ECTU des ZKS im CRC garantiert optimale Effizienz und Ressourcennutzung zum Wohle der Patienten.



# PROJEKTZYKLUS EINES IIT IM ZKS



Die Abrechnung aller ZKS-Leistungen erfolgt verursachungsgerecht per ILV (Interner Leistungsverrechnung)

\*mit Drittmittel- und Rechtsabteilung der MHH

## 1 VORBEREITUNGS- & PLANUNGSPHASE

Die Vorbereitungs- bzw. Planungsphase einer klinischen Studie (unabhängig von der Durchführung nach EU CTR 536/2014, EU MDR 2017/745, oder Berufsordnung für Ärzte (BOÄ) als non/non-Projekt) sollte frühzeitig gemeinsam von Principal Investigator (PI) und ZKS begonnen und mit suffizienter Zeit- und Ressourcenplanung auf beiden Seiten durchgeführt werden. Die notwendigen Arbeitspakete sollten bereits genau definiert sein, da hier das Budget für die Studie kalkuliert und beantragt wird. Nachträgliche Änderungen nach Bewilligung sind zumeist nur noch sehr schwer möglich. Die Vorbereitungsphase wird von unseren langjährig in der Projektberatung erfahrenen wissenschaftlichen Mitarbeitern, den Studienberatern durchgeführt. Nach einem in einer standard operation procedure (SOP) festgelegten strukturierten Erstberatungsgespräch geht es in die Umsetzung der Vorbereitungsphase. Die Studien-Synopse wird geschrieben, das Studien-Budget kalkuliert und der Förder-Antrag wird vorbereitet. Zu diesem Zeitpunkt sollte klar sein, um welchen Studientyp es sich genau handelt und nach welchen Regularien die Studie eingereicht und durchgeführt werden muss (Abgrenzung). Die Vorbereitungsphase schließt ab mit dem Ausformulieren und „Stellen“ des Antrags, auf den als erster Meilenstein die Bewilligung der finanziellen Mittel durch den Fördergeber erfolgt. Dies ist dann auch der offizielle Startschuss für den offiziellen Beginn der klinischen Studie am ZKS und die Einleitung der Setup-Phase. Zwischen dem Stellen des Förderantrags und der Bewilligung der Mittel können vor allem bei öffentlichen Mittelgebern (z.B. DFG, BMBF und DKH) allerdings Monate bis in Einzelfällen Jahre vergehen. Manche Anträge werden in Gänze abgelehnt.

## 2 SET-UP-PHASE

Bis ein Förderbescheid eingeht, dauert es in der Regel 6-12 Monate. Vor Eingang des Bescheids sollte noch nicht mit vorbereitenden Studienmaßnahmen begonnen werden, da diese in der Regel nicht abgerechnet werden können, auch wenn danach doch noch eine Finanzierung erfolgt. Die finanziellen Förderer geben vor, wann das Startdatum des Projektes und somit auch der Start der Finanzierung stattfindet. Bei einigen Förderern (z.B. DKH) muss bis zum Erreichen der regulatorischen Genehmigung der Studie noch eine Zwischenfinanzierung erfolgen. Erst danach wird die Bewilligung rechtskräftig.

Die Setup-Phase bindet enorme Kapazitäten im ZKS und muss deshalb gut abgestimmt und zeitlich insbesondere im Umfeld bereits genehmigter Studienprojekte eingetaktet werden. ZKS Mitarbeiter arbeiten permanent auf bereits laufenden Projekten. Ressourcen müssen für eine Setup-Phase extra zusätzlich allokiert werden. Wann das Setup dann wirklich beginnen kann, hängt von der jeweils aktuellen Auslastung mit laufenden und neuen Projekten ab. Ein verzögerter Studienstart und anfangs unzureichende Planung sollte unbedingt vermieden werden. Es ist wichtig, in der Vorbereitungsphase genügend Zeit einzuplanen und mit allen Experten zu sprechen, so dass möglichst alle Arbeitspakete bereits definiert und korrekt berücksichtigt sind. Sollten neue Aufgaben und Erweiterungen hinzukommen, muss ggf. das Budget angepasst werden. Die Setup-Phase endet mit dem Meilenstein der Genehmigung und mit dem offiziellen Rekrutierungsstart.

**MEHR ZUR  
SET-UP-PHASE  
AUF DER  
FOLGESEITE**



## 3 AKTIVE KLINISCHE STUDIENDURCHFÜHRUNG & REKRUTIERUNG

In der Rekrutierungsphase laufen alle vorher geplanten Arbeitspakete routinemäßig ab. Unvorhergesehene Änderungen in der laufenden Studie werden in Amendments (Ergänzungsnachträgen) berücksichtigt, die auch von den Behörden genehmigt werden müssen. Da diese oftmals aufwändig und kostenintensiv sind, sollten so wenig Amendments wie möglich durchgeführt werden. Es macht dennoch Sinn, in der Planung etwa ein Amendment pro Jahr im Budget bereits zu berücksichtigen. Die Behandlungsphase endet mit der letzten Visite des letzten Patienten und leitet die Close Down Phase ein.

## 4 CLOSE-DOWN-PHASE

In der Close-Down-Phase werden alle Zentren geschlossen und regulatorisch abgemeldet. Die Daten werden im Datenmanagement „gecleaned“ und für die statistische Auswertung vorbereitet. Die eigentliche Auswertung der erhobenen Daten in der Studie findet statt und die Archivierung aller Studienunterlagen wird vorbereitet und durchgeführt. Die Close-Down Phase endet mit der regulatorischen Abmeldung der Studie und dem Schluss der Datenbank und leitet über in die Abschluss-Phase.

## 5 ABSCHLUSS-PHASE

In der Abschlussphase wird der Clinical Study Report (CSR = Abschlussbericht) geschrieben. Dieser muss spätestens 12 Monate nach Abmeldung der Studie bei den zuständigen Behörden eingereicht werden. Außerdem werden in der Regel eine oder mehrere wissenschaftliche Publikationen vorbereitet und eingereicht. Unsere ZKS Mitarbeiter sind erfahrene klinische Forscher und Experten in ihren jeweiligen Fachgebieten. Eine IIT ist ein gemeinschaftliches Projekt und der fachliche und wissenschaftliche Input von ZKS Mitarbeitern sollte auch in wissenschaftlichen Publikationen angemessene Berücksichtigung finden. Wir als ZKS der MHH verstehen uns als eine akademische Clinical Research Organisation (CRO) und ausdrücklich nicht als bezahlter kommerzieller Dienstleister. Wir führen Ihr Projekt gemeinsam mit Ihnen gemäß unseres Mottos „interdisziplinär, integrativ und kompetent“ zusammen „auf Augenhöhe“ durch und bringen es gemeinsam mit Ihnen zum Erfolg.



## IM FOKUS: DIE SET-UP-PHASE

WEICHENSTELLUNG FÜR EINE REGULIERTE KLINISCHE STUDIE

### ARBEITSPAKET 1 | EINREICHUNG

Diese Phase bis zur Einreichung über CTIS nimmt erfahrungsgemäß etwa 6 Monate in Anspruch. In der beginnenden Set-up Phase vor der eigentlichen Einreichung bei der Behörde und Ethikkommission sind durch alle Beteiligten aufwändige Arbeitspakete zu bewältigen.

#### Was passiert in dieser Phase?

Die für die Einreichung über CTIS notwendigen Dokumente, wie beispielsweise das Study Protocol und die darauf aufbauenden Patienteninformationen und Einwilligung (ICF) werden erstellt und von allen notwendigen Instanzen im Vieraugenprinzip interdisziplinär geprüft und freigegeben. Parallel werden in diesem Zeitraum alle erforderlichen Studien-Verträge und Formblätter zur Dokumentation im Prüferordner erstellt und mit allen Parteien abgestimmt. Bei der Erstellung von Prüfzentrumsverträgen unterstützt das ZKS lediglich. Alle Verträge laufen an der MHH durch die Drittmittel- und Rechtsabteilung. Im Datenmanagement wird die Programmierung der electronic Case Report Form (eCRF) begonnen.

### ARBEITSPAKET 2 | GENEHMIGUNG

Nach erfolgter Einreichung über CTIS dauert es ca. 3 weitere Monate, bis letztendlich die finale Genehmigung/ das Votum der Behörden bzw. der Ethikkommission vorliegt. Diese finale Genehmigung ist Grundvoraussetzung für einen Studienstart und den damit verbundenen Beginn der Rekrutierung, mit dem Meilenstein: „First Patient In“ (FPI).

In dieser Zeit werden potenzielle Mängel und Rückfragen der Behörden bzw. Ethikkommissionen, sogenannte RFIs (=request for information) bearbeitet und beantwortet, was meist erneut mit einer internen Prüfung und Überarbeitung bis zu einer endgültigen Genehmigung der Studiendokumente einhergeht.

Parallel zur erfolgten Einreichung werden zudem weitere Planungen und Vorbereitungen getroffen, zu denen beispielsweise die Erstellung bzw. Finalisierung eines Monitoring-Plans, eines Manuals und Guidelines für den eCRF etc. gehören, damit möglichst zeitnah nach einer Genehmigung mit den Initiierungen der Zentren und dem Einschluss von Patienten begonnen werden kann.

# FAZIT

Wenn von einem standardmäßigen Zeitbedarf für diese beiden Arbeitspakete ausgegangen wird\*, dann wäre der Meilenstein FPI (*First Patient In*) frühestens 9 Monate nach dem Bewilligungsbescheid bzw. der Vertragsunterschrift mit dem finanziellen Förderer möglich.

\*Dies sind unsere aktuellen Erfahrungswerte bei hoher Arbeitsdichte im ZKS seit Inkrafttreten der neuen EU VO 536/2014 im Jahr 2022

# ABKÜRZUNGEN

<b>BMBF</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung	<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>BOÄ</b>	Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte	<b>ICF</b>	Informed Consent Form
<b>CRO</b>	Clinical Research Organization	<b>ILV</b>	Interne Leistungsverrechnung
<b>CSR</b>	Clinical Study Report	<b>IMP</b>	Investigational Medicinal Product
<b>CTR</b>	Clinical Trial Regulation	<b>IIT</b>	Investigator Initiated Trial
<b>CTIS</b>	Clinical Trials Information System	<b>LPLV</b>	Last Patient Last Visit
<b>DFG</b>	Deutsche Forschungsgemeinschaft	<b>MDR</b>	Medical Device Regulation
<b>DKH</b>	Deutsche Krebshilfe	<b>PI</b>	Principal Investigator
<b>eCRF</b>	electronic Case Report Form	<b>RFI</b>	Request for Information
<b>FPI</b>	First Patient In	<b>SOP</b>	Standard Operating Procedure
<b>GCP</b>	Good Clinical Practice	<b>VO</b>	Verordnung
		<b>ZKS</b>	Zentrum für klinische Studien



## SPONSOR BEI IITs

### DIE MHH ÜBERNIMMT ALS INSTITUTION DIE SPONSORSCHAFT EIGENER IITs NACH AMG UND MPDG

IITs (Investigator Initiated Trials) unter dem Dach der MHH, sowohl kommerzielle als auch nicht-kommerzielle Projekte, laufen unter „MHH Sponsorschaft“. Das bedeutet, die MHH (vertreten durch den Präsidenten/ die Präsidentin bzw. Vorstand Forschung und Lehre) fungiert als Sponsor der klinischen Prüfung nach EU CTR 536/2014 oder EU MDR 2017/745. Die Geschäfte des Sponsors werden vom geschäftsführenden Sponsorvertreter geleitet, der auch für die Prozesse und Überwachungsaufgaben verantwortlich ist. Die Sponsorüberwachung ist im ZKS verortet und dient dazu, Risiken wie Haftungs- und finanzielle Risiken von der MHH abzuwenden.



Die Sponsor-Prozesse sind im ZKS etabliert und in SOPs geregelt. Sie umfassen den Green-Light-Check zum Studienstart, die Evaluation und Qualifikation von externen Dienstleistern und die ständige Überwachung durch regelmäßige TMF-Checks. Diese Maßnahmen gewährleisten, dass die klinische Prüfung nach ICH-GCP und den geltenden Gesetzen durchgeführt wird und die Sicherheit der Patienten sowie die Integrität der Daten sichergestellt sind.

Die Sponsorüberwachung von IITs ist eine institutionelle Aufgabe der MHH und kann nicht an Dritte ausgelagert werden. Das ZKS ist immer in die Sponsoraufgaben involviert, unabhängig davon, ob die Projekte durch öffentliche Gelder oder Industriemittel gefördert werden. Klinische Prüfungen mit externem Sponsor sind keine MHH-IITs. Bei Fragen zu Sponsortätigkeiten und regulatorischen Abgrenzungen steht das ZKS zur Verfügung.

Wenn externe Dienstleister für klinische Prüfungen eingebunden werden sollen, ist eine rechtzeitige Kontaktaufnahme notwendig, da der Evaluationsprozess Vorlauf benötigt. Die Beauftragung externer Dienstleister erfolgt über den MHH-Zentraleinkauf. Zahlreiche externe Dienstleister sind bereits qualifiziert. Bei Bedarf an qualifizierten Dienstleistern für Monitoring, IMP-Logistik etc. steht das ZKS zur Verfügung.

## MITARBEITER AM ZKS STELLEN SICH VOR



### LEONIE KSCHIONSKO | FREIWILLIGES WISSENSCHAFTLICHES JAHR (FWJ)

Im Juni 2024 hat Frau Kschionsko das Abitur erfolgreich abgeschlossen und ist seit August dieses Jahres als FWJlerin in der klinischen Forschung am ZKS beschäftigt. Frau Kschionsko arbeitet im Bereich ECTU und unterstützt bei der Datenerhebung. Sie erwarb bereits Erfahrungen zum wissenschaftlichen Arbeiten während der Abiturzeit, ebenso wie zum Planen, Durchführen und Auswerten im Labor. Darüber hinaus verfügt Sie über die Fähigkeiten, engagiert, eigenverantwortlich und zielorientiert an Projekten mitzuwirken. Durch Ihr vielseitiges Interesse an wissenschaftlichen Fragestellungen und Methoden, ist sie im kommenden Jahr motiviert, neue Herausforderungen anzugehen.



### MIKE ENGELHARDT | GESUNDHEITS- UND KRANKENPFLEGER, STUDIENASSISTENT, KLINISCHER MONITOR

Nach seinem Studium der Betriebswirtschaftslehre an der FH-Hannover ist Herr Engelhardt im Pflegebereich und mittlerweile seit 10 Jahren ausschließlich im Bereich der klinischen Studien aktiv. In dieser Zeit konnte er bei etwa 30 Studienprojekten mitwirken und zu einem erfolgreichen Abschluss beitragen. Herr Engelhardt hat 2015 die Ausbildung zum Studienassistenten am UKE in Hamburg absolviert und danach mehrere Jahre hauptsächlich im pneumologischen/allergologischen Bereich gearbeitet bis er dann an ein Studienzentrum in Hannover wechselte. Dort hat er Studien der Phase II bis IV verschiedenster Indikationen durchgeführt. Im März 2024 schloss er die Fortbildung zum Klinischen Monitor (CRA) erfolgreich ab. Seit September 2024 ist Herr Engelhardt in der ECTU (Early Clinical Trial Unit) des ZKS als Studienassistent/Studienkoordinator tätig.



### DR. JUTTA RÖTTER | DIPL. BIOLOGIN

Frau Jutta Rötter ist promovierte Diplom-Biologin mit über 14-Jahren Erfahrung im Bereich der klinischen Forschung. Sie war für mittelständische CROs tätig und hauptsächlich mit dem Management nationaler und internationaler Studien der Phasen I-IV betraut. Darüber hinaus ist sie sowohl mit Aspekten der Pharmakovigilanz als auch mit regulatorischen Einreichungen von Anträgen bei Ethik und Behörden vertraut. Seit April 2024 verstärkt sie nun den Bereich Regulatory Affairs im Bereich CRO-Services des ZKS.



### ANTJE KULA | MSC PUBLIC HEALTH, M.A. POLITIK- UND GESCHICHTSWISSENSCHAFTEN, GESUNDHEITS- UND KRANKENPFLEGERIN, RETTUNGSASSISTENTIN

Frau Antje Kula arbeitet seit zehn Jahren als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung an der MHH. Ihr Forschungsschwerpunkt lag in der evidenzbasierten Prävention und Gesundheitsförderung bei Kindern und Jugendlichen. Als Studiengangskoordinatorin im Masterstudiengang Public Health an der MHH konnte sie Fähigkeiten in den Bereichen Organisation, Planung, Kommunikation und Management vertiefen und erweitern. Seit Mai dieses Jahres unterstützt Frau Kula das QM-Team am ZKS.



### MAI VU | MEDIZINISCHE INFORMATIONS-MANAGERIN (B.SC.)

Mai Vu hat an der Hochschule Hannover Medizinisches Informationsmanagement studiert. Während ihres Studiums legte sie ihre Schwerpunkte insbesondere in den Bereichen „Klinische Studien (Forschung, Management und Qualitätssicherung)“ sowie „Angewandte Statistik und Epidemiologie“. Durch Praxisphasen und eine Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft konnte sie wertvolle praktische Erfahrungen im Bereich der klinischen Forschung sammeln. Seit Februar 2024 ist sie als Clinical Trial Assistant im Bereich CRO-Services des ZKS tätig.



### ÖZCAN BALIK | MEDIZINISCHER FACHANGESTELLTER & STUDIENASSISTENT

Herr Balik hat an der MHH erfolgreich seine Ausbildung zum Medizinischen Fachangestellten 2016 abgeschlossen und im Anschluss als Medizinischer Fachangestellter in verschiedenen Bereichen der MHH gearbeitet. Seit Mai 2024 ist er als Studienassistent an der Early Clinical Trial Unit (ECTU) des ZKS tätig.



## IM SPOTLIGHT: PROFESSOR CARSTEN FRAMME

TRANSLATIONALE INFRASTRUKTUR IM CLINICAL RESEARCH CENTER (CRC)

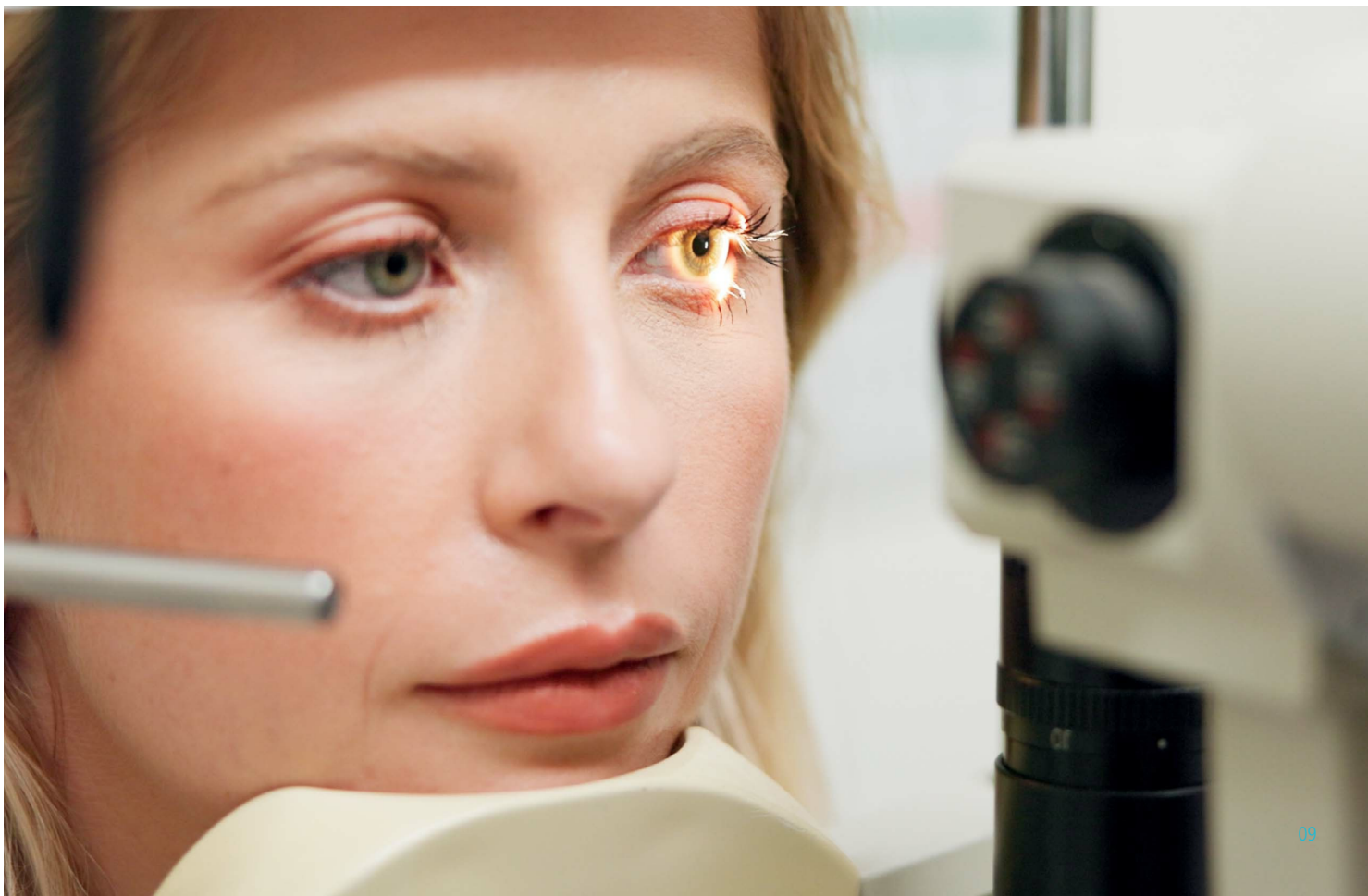


Im ersten Stock des CRC Gebäudes befindet sich ein eigens für Augenstudien eingerichteter Untersuchungsraum für ophthalmologische klinische Studien, der mit einem augenärztlichen Untersuchungsplatz mit einer Spaltlampe zur stereoskopischen Inspektion der Augen und einem OCT-Gerät (optische Kohärenztomographie) ausgestattet ist. Dieses Spezialgerät ermöglicht es, Schnittbilder des Augenhintergrundes in hoher Auflösung aufzunehmen.

Bei diesem Verfahren wird ein Laserlicht genutzt. Die Netzhaut reflektiert dieses schwache Laserlicht unterschiedlich. Diese Reflexionsmessungen werden von einem Computersystem in detailreiche Bilder umgewandelt, welche einen genauen Einblick in die feinsten Strukturen und Veränderungen der Netzhautschichten geben. Der große Vorteil der OCT liegt darin, dass Flüssigkeitseinlagerungen (Ödeme) in der Makula objektiv gemessen und beurteilt werden können. Die OCT-Untersuchung eignet sich nicht nur für die Diagnostik von verschiedenen Krankheiten wie zum Beispiel altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) und diabetischer Retinopathie, sondern insbesondere auch für die Verlaufskontrolle nach einer medikamentösen Intervention. Dies qualifiziert das Verfahren OCT als bevorzugte Methode zum Einsatz in klinischen Studien.

Aktuell werden im CRC 10 ophthalmologische Auftragsforschungsstudien in den Indikationsgebieten diabetisches Makulaödem, altersbedingte Makuladegeneration und geographische Atrophie interdisziplinär durchgeführt. Die Ärzte und Study Nurses der ECTU des ZKS unterstützen in diesen Studien alle operativen Studientätigkeiten, die nicht primär von einem Augenarzt durchgeführt werden müssen. Die Leistungen der ECTU werden per ILV (interne Leistungsverrechnung) mit dem jeweiligen Studienfonds verrechnet.

Das Studienteam der Augenklinik der MHH besteht neben Prof. Framme aus Frau Melanie Haar, Frau Anke Beckmann und Frau Irene Oluwatoba-Popoola und ist telefonisch unter 0511/532-9411, oder per E-Mail unter [augenklinik.studien@mh-hannover.de](mailto:augenklinik.studien@mh-hannover.de) zu erreichen.



# PHARMAKOVIGILANZ

## ARZNEIMITTELSICHERHEIT IN KLINISCHEN STUDIEN

Seit 2011 ist das **Institut für Klinische Pharmakologie** im Auftrag des Präsidiums der MHH für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Aufgaben in allen Klinischen Studien, die nach Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG) unter MHH-Sponsorschaft durchgeführt werden, verantwortlich.



### Was bedeutet Pharmakovigilanz im Kontext von klinischen Studien?

Der Begriff bedeutet soviel wie **Arzneittelsicherheit** und umfasst dabei alle Aktivitäten, die mit der Erkennung, Bewertung und Prävention von Nebenwirkungen in Verbindung stehen. In klinischen Studien besteht die Arbeit des Instituts insbesondere in der zeitnahen Erfassung und medizinisch-pharmakologischen Bewertung von unerwünschten Ereignissen. Ziel ist es, neue Nebenwirkungen der untersuchten Arzneimittel oder Medizinprodukte frühzeitig zu identifizieren und die Sicherheit aller Studienteilnehmer an der MHH zu gewährleisten. Dabei wird sich strikt an nationale und europäische Vorschriften gehalten, um die klinische Forschung an der MHH rechtskonform durchzuführen und mögliche Schäden für Studieninitiatoren und die MHH zu vermeiden. Das Pharmakovigilanz-Team verfügt über bestmögliche fachärztliche und pharmazeutische Expertise, arbeitet nach strengsten Qualitätsstandards und wird regelmäßig auditiert.

Dank der langjährigen Erfahrung in der Betreuung von Studien verfügt das **Institut für Klinische Pharmakologie**, unter der Führung von Prof. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth und PD Dr. med. Christoph Schröder, über ein umfangreiches Wissensspektrum und einen großen Erfahrungsschatz.

Weitere  
Informationen  
finden Sie hier:

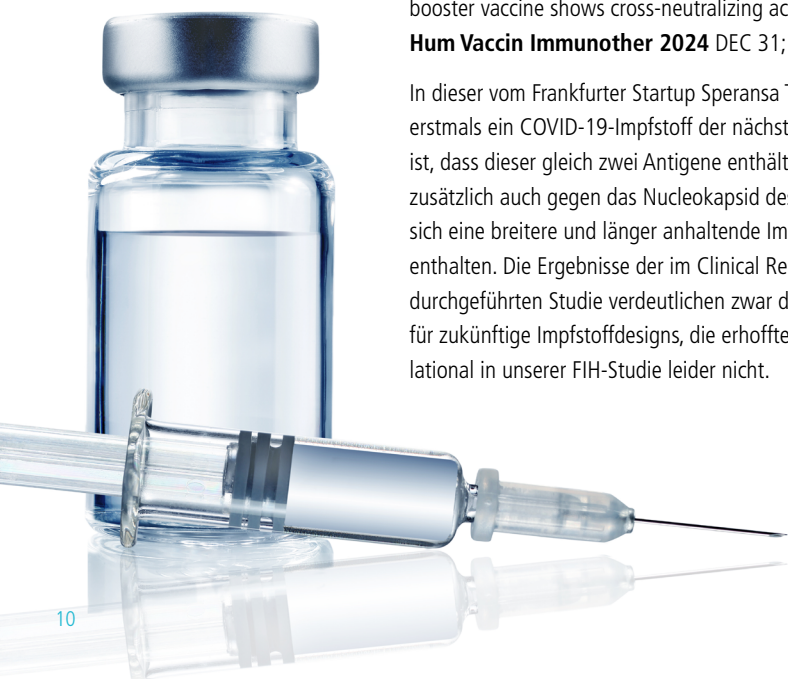


## AKTUELLE PUBLIKATION

### NEXT GENERATION CORONA-IMPfstOFFE

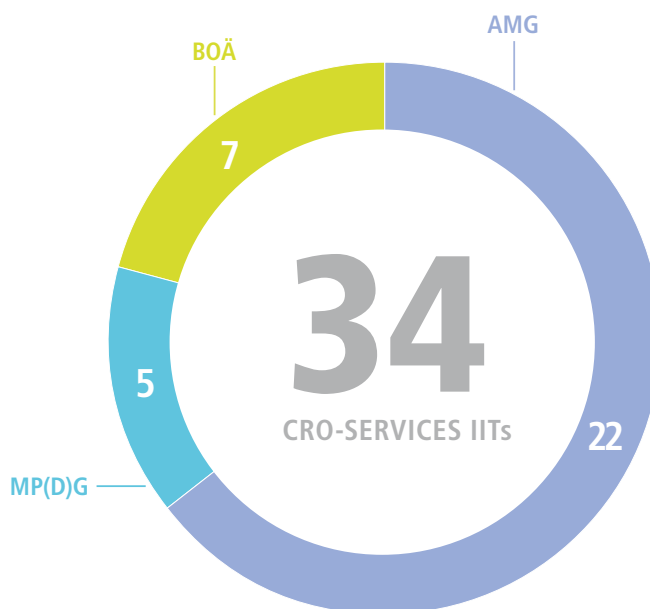
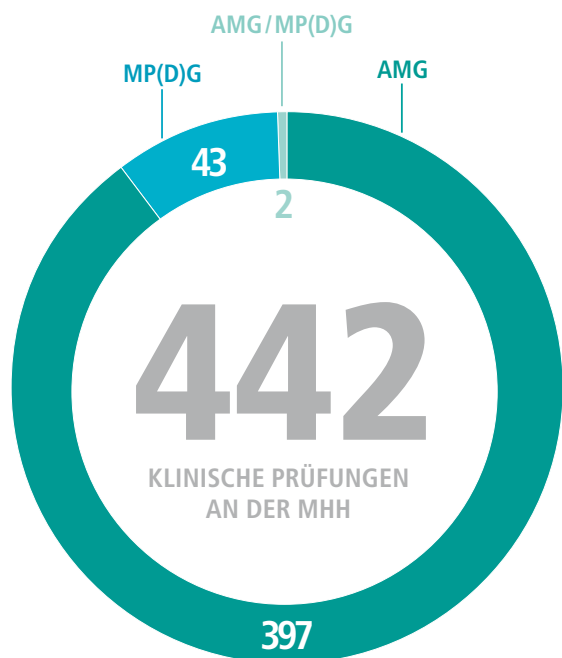
Ute Klinkardt, Mirjam Schunk, John Ervin, **Christoph Schindler**, Danny Sugimoto, Bruce Rankin, Ralf Amann, Martina Monti, **Anna Kutschenko**, **Carsten Schumacher**, Kristina Huber, Andreas Zeder, Nelli Heikkila, Arnaud M. Didierlaurent, Sylvia E. Schwarz, and Madiha Derouazi: A novel orf virus vector-based COVID-19 booster vaccine shows cross-neutralizing activity in the absence of anti-vector neutralizing immunity. **Hum Vaccin Immunother** 2024 DEC 31; 20: 2410574

In dieser vom Frankfurter Startup Speransa Therapeutics gesponserten „First In Human“ (FIH) Phase-1-Studie wurde erstmals ein COVID-19-Impfstoff der nächsten Generation getestet. Die Besonderheit an diesem Vektor-Impfstoff ist, dass dieser gleich zwei Antigene enthält und somit eine Immunantwort nicht nur gegen das Spikeprotein, sondern zusätzlich auch gegen das Nucleokapsid des Corona-Virus hervorruft. Mittels dieses neuen Ansatzes erhoffte man sich eine breitere und länger anhaltende Immunantwort verglichen mit bisherigen Impfstoffen, die nur ein Antigen enthalten. Die Ergebnisse der im Clinical Research Center vom Team der ZKS Early Clinical Trial Unit (ECTU) durchgeführten Studie verdeutlichen zwar das grundsätzliche Potenzial des ORFV-Vektors als sichere Plattform für zukünftige Impfstoffdesigns, die erhoffte breitere und nachhaltigere Immunantwort bestätigte sich hingegen translational in unserer FIH-Studie leider nicht.



# ZAHLEN & FAKTEN

STUDIEN AN DER MHH UND VOM ZKS BETREUTE PROJEKTE



# IIT-PROJEKTE

IITs DER MHH, DIE VOM ZKS BETREUT WERDEN

PROJEKT	INDIKATION	FÖRDERER	SPONSOR
ACTICCA	Onkologie	Extern	UKE
AIS	HNO	Industrie	MHH
Allo-EBT	Pädiatrie	Gesellschaft	MHH
AlloMM-PostCy	Onkologie	Extern	UKE
ANI NIH	HNO	Öffentlich	Extern
Brasseler	Zahnmedizin	Industrie	Extern
BUL-STOP	Gastroenterologie	Mischfinanzierung	nach BOÄ
CARAML	Pädiatrie	Öffentlich	UK
CurePML	Neurologie	Öffentlich	MHH
Digit-HF	Kardiologie	Öffentlich	MHH
EFA-FAST	Neurologie	Industrie	MHH
EMPA-PKD	Nephrologie	Industrie	MHH
ESCRT	HNO	Öffentlich	MHH
Exchange-2	Gastroenterologie	Öffentlich	MHH
EXTINCT	Nephrologie	Öffentlich	nach BOÄ
FIPPICI	HNO	Gesellschaft	nach BOÄ
G-LACC	Onkologie	Gesellschaft	nach BOÄ

PROJEKT	INDIKATION	FÖRDERER	SPONSOR
HACOL-ACS	Kardiologie	Industrie	MHH
HaSCo	Gynäkologie	Gesellschaft	nach BOÄ
HBIG	Gastroenterologie	Industrie	MHH
HBV Registry	Gastroenterologie	Industrie	nach BOÄ
IMSTAR	HNO	Extern	UKE
INTERIOHR	HNO	IBT Niedersachsen	MHH
MOLIVO-1	Hämatologie	Gesellschaft	MHH
MUC-Fire	Chirurgie	Öffentlich	nach BOÄ
MVA SARS-2-S	Immunologie	Öffentlich	MHH
ORION-HF	Kardiologie	Öffentlich	MHH
P4D Kohorte	Psychiatrie	Öffentlich	nach BOÄ
P4D Studie	Psychiatrie	Öffentlich	MHH
Pioneer	Gastroenterologie	Gesellschaft	nach BOÄ
RESOLVE	Hämatologie	Öffentlich	MHH
RSA Global Icon	Orthopädie	Industrie	MHH
RuxoAllo	Onkologie	Extern	UKE
TopRoc	HNO	Extern	UKE

In alphabetischer Reihenfolge zu lesen

Das Präsidium der MHH hat im Jahr 2024 nach dem Motto **First Come First Served** 30 Plätze in ZKS-GCP-Kursen finanziert. Wir bedanken uns für die freundliche Unterstützung!



## GCP-KURSE DES ZKS

AMG GRUND- & AUFBAUKURS, MPDG GRUNDKURS, AMG REFRESHER

Klinische Forschung setzt ein hohes Maß an Qualifikation voraus. Deshalb ist uns die Fort- und Weiterbildung im Bereich der Planung und Durchführung von klinischen Studien ein wichtiges Anliegen.

Das ZKS der MHH bietet Ihnen als klinische Forscher Weiterbildungsmöglichkeiten im Rahmen von GCP-Trainings an. Hierbei legen wir besonderen Wert auf den persönlichen Kontakt und fachlichen Austausch mit Ihnen. Insofern bieten wir unsere Kurse als Präsenzkurse an.

Die positive Bewertung klinischer Prüfungen durch Ethik-Kommissionen setzt eine entsprechende Qualifikation für Ärzte, die als Prüfer oder Mitglieder einer Prüfgruppe tätig werden wollen, voraus. Um die Mitarbeit in klinischen Prüfungen von Arzneimitteln bzw. Medizinprodukten zu ermöglichen, vermitteln die Prüferkurse wichtige Kenntnisse zur Durchführung klinischer Studien an Prüfer und Prüfgruppenmitglieder. Die von uns angebotenen Kurse für Prüfer entsprechen dem Umfang und den Inhalten der aktuellen Vorgaben der Bundesärztekammer und des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen.

- **ZKS AMG-GRUNDKURS**  
MO. 11.11.2024 (09:00h bis 16:30h)
- **ZKS AMG-REFRESHER**  
MI. 13.11.2024 (09:00h bis 13:30h)
- **ZKS MPDG-GRUNDKURS**  
MO. 18.11.2024 (09:00h bis 16:30h)
- **ZKS AMG-AUFBAUKURS**  
DI. 19.11.2024 (09:00h bis 16:30h)

Folgende Kurse finden dieses Jahr statt  
<https://www.mhh.de/zks/news/gcp-kurse>



## FRAGE & ANTWORT

ZUM THEMA KLINISCHE FORSCHUNG AN DER MHH

**Kommen Sie mit uns ins Gespräch!** Auch wenn Sie selber noch keine konkrete klinische Studie planen oder an einer beteiligt sind, beantworten wir gerne Ihre Fragen dazu. In regelmäßig stattfindenden (remote) Q&A-Sessions antworten wir auf Fragen wie:

„Bewege ich mich mit meinem Projekt in einer Studie nach CTR536/2014 bzw. AMG? Handelt es sich um eine „non/non“-Studie nach BOÄ oder doch um ein Medizinprodukte-Projekt nach MPDG? Wie viel Budget benötige ich und wo kann ich Geld beantragen? Wie komme ich zu einer GMP-gerecht gefertigten Prüfsubstanz? Soll ich Randomisieren und Verblinden? Wie kann ich meine Studie auf das Ausland erweitern? Benötige ich eine Versicherung?“

Erhalten Sie Antworten auf Ihre wichtigen Fragen bei der nächsten Q&A-Session am 17.06.2025 von 15:00h bis 16:00h online über MS Teams.

NÄCHSTE  
Q & A SESSION:  
17.06.2025



Die Möglichkeiten zur Unterstützung und Beratung, die Ihnen das ZKS hinsichtlich Ihres Klinischen Studien-Projekts anbieten kann, sind vielfältig. Bei Fragen sprechen Sie uns gerne direkt an.



WEITERE INFOS SOWIE KONTAKT-MÖGLICHKEITEN FINDEN SIE AUF UNSERER WEBSITE:

[www.mhh.de/zks](http://www.mhh.de/zks)

