

# Ethische, rechtliche und biometrische Grundlagen für die Durchführung klinischer Studien

PD Dr. med. Thomas Sudhop  
BfArM

## Pharmazeutische Industrie in D

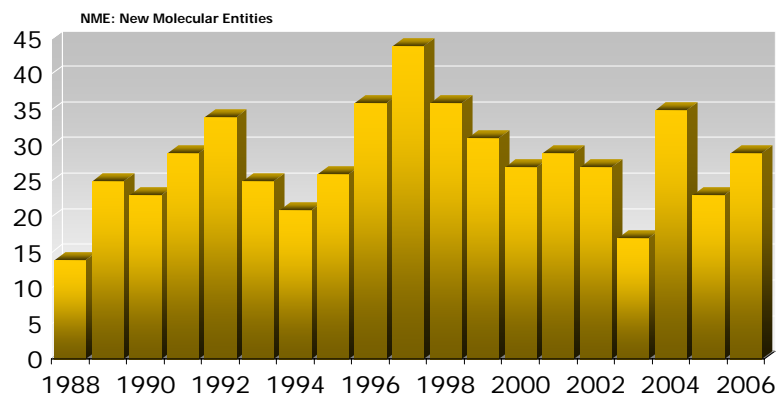
- Umsatz 2006 ca. 29 Mrd. €
  - davon Auslandsumsatz 16,20 Mrd. €
  - Exportquote 55 Prozent
- Investitionen „forschende Arzneimittelhersteller (VFA)“ 1,5 Mrd. €
- Beschäftigte Pharmazeutische Industrie
  - insgesamt 113.200
  - Forschende Arzneimittelhersteller (VFA) 95.100

Quelle: VFA ([www.vfa.de](http://www.vfa.de))

## Pharmazeutische Industrie in D

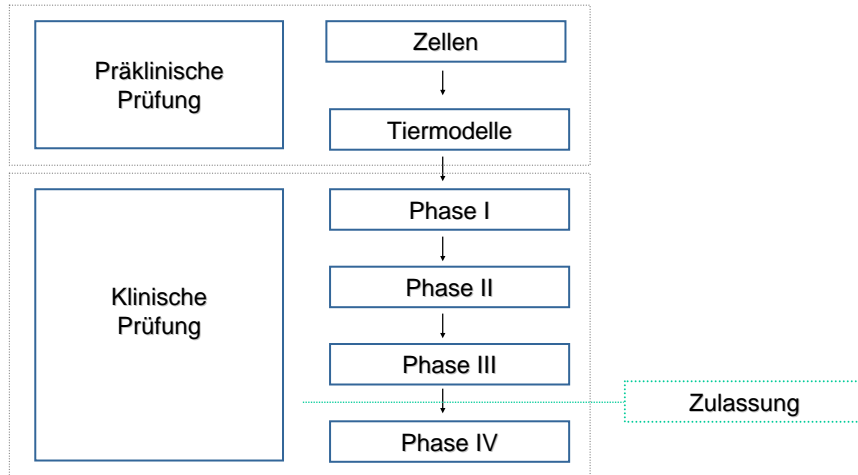
- Neue Wirkstoffe mit Markteinführung in D in 2006
  - 29 Wirkstoffe
- Forschung und Entwicklung (F&E) eines neuen Medikamentes
  - Kosten ~ 800 Mio. USD ???
  - Dauer ~ 12 Jahre ???
- F&E im Bereich forschende Arzneimittelhersteller
  - Aufwendungen 4,37 Mrd. €
  - Beschäftigte: 16.500

## NME 1988-2006



Quelle: Pharmazeutische Zeitung, VFA

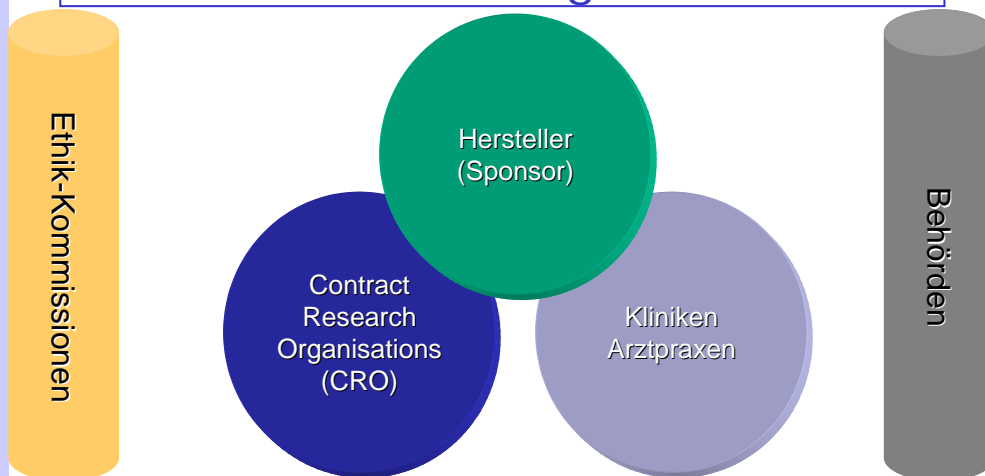
## Arzneimittelentwicklung



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

5

## Beteiligte an einer Klinischen Prüfung



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

6

## Teilnehmer an Klinischen Studien

### Proband

- Person, die an einer Studie eines Produktes oder Verfahrens teilnimmt **ohne**
  - einen medizinischen Nutzen durch die Teilnahme zu haben, und ohne
  - an einer Krankheit zu leiden, für die das Produkt bzw. Verfahren bestimmt ist
- Honorar?

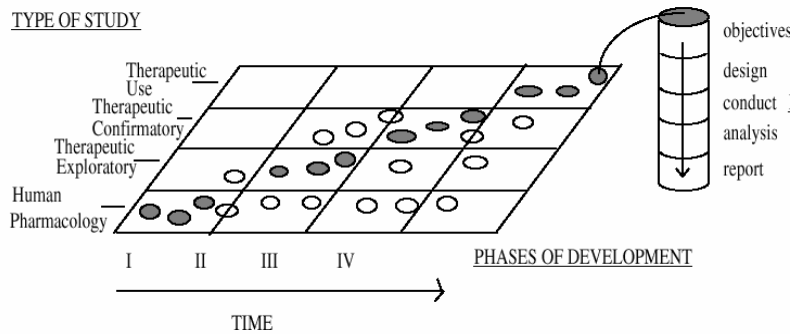
### Patient

- Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Produkt oder Verfahren angewendet werden soll
- Das Produkt muss geeignet sein
  - das Leben der Person zu retten
  - seine Gesundheit wiederherzustellen oder
  - sein Leiden zu erleichtern
- Honorar?

## Klinische Studie / Prüfung

- Klinische Prüfung ist besondere Form der Klinischen Studie, die sich mit der Untersuchung zur Wirkung und Verträglichkeit am Menschen beschäftigt.
- Spezielle gesetzliche Regelungen für Klinische Prüfungen im Arzneimittelgesetz (AMG)

## Zeitlicher Ablauf der Entwicklung und Zulassung eines Arzneimittels



Quelle: CPMP/ICH/291/95

9

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Phase I „Human Pharmacology“

- Erste Anwendung am Menschen
  - Normalerweise Probanden
  - Ev. Patienten (z.B. Zytostatika)
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
- Metabolisierung und Interaktionen
- Erste Dosis-/Wirkungsbeziehungen

10

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Phase II „Therapeutic Exploratory“

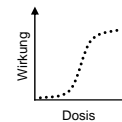
- Untersuchung zur Indikation
  - symptomtragenden Probanden
  - Patienten
- Dosisabschätzung für Folgestudien
- Datenerhebung zur Planung von Bestätigungsstudien
  - Design
  - Endpunkte
  - Methodik

11

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Phase III „Therapeutic Confirmatory“

- Wirksamkeitsnachweis
  - Beweis der Effizienz
- Dosis-/Wirkungsbeziehungen
- Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil
- Datengrundlage zur Abschätzung der Nutzen/Risikoabwägung zur Zulassung



**Zulassung bei BfArM, PEI, EMA, FDA**

12

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Studien nach der Zulassung

- Zulassung kann widerrufen werden
- Phase IV-Studien
- Therapieoptimierungsstudien
  - Unterliegen AMG-Anforderungen
  - Investigator-initiiert
- Anwendungsbeobachtungen
  - Unkontrollierte Beobachtung in Klinik und Praxis
  - Nur Patienten, die das Medikament „sowieso“ erhalten werden beobachtet

13

## Phase IV „Therapeutic Use“

- Überprüfung/Bestätigung der Nutzen/Risiko-Abwägung bei bestimmten Populationen oder Bedingungen
  - Leber-, Niereninsuffizienz
  - Kinder, Schwangere, Stillende
  - Ethnische Gruppen
- Ermittlung seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Überprüfung/Bestätigung der Dosisempfehlungen

14

## Methoden in Klinischen Studien

$$\alpha=0.05$$
$$1-\beta=0.90$$

## Studiendesign

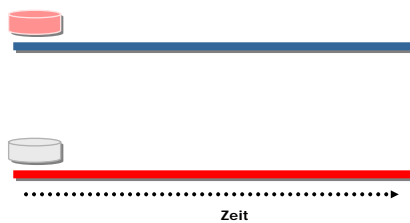
- Einordnung nach Art
  - Kontrolliert / unkontrolliert
- Einordnung nach zeitlichem Ablauf
  - prospektive Studie
  - retrospektive Studie
- Einordnung nach Vergleichstyp
  - Inter-individuelle Vergleiche
  - Intra-individuelle Vergleiche



# Designformen

## Inter-individueller Vergleich

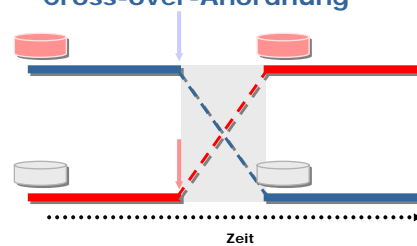
- Verschiedene Probanden in mehreren Gruppen
- Meist Parallel-(Gruppen) Design



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Intra-individueller Vergleich

- Jeder Proband dient als eigene Kontrolle
- Vorher-/Nachher-Anordnung
- **Cross-over-Anordnung**



17

## Doppelblind

- Subjektiv beeinflussbare Zielgrößen
- Placebo-kontrollierte Studien
- Sicherheits- und Verträglichkeitsprüfungen

## Einfachblind

- Keine subjektiv beeinflussbaren Zielgrößen
- z.B. reine PK-Studien (Bioäquivalenz-Studien)

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

18

## Randomisierung

- Zufällige Zuteilung zu Behandlungsgruppen
- Randomisierung nach Verhältnissen
  - Balanciert / Unbalanciert
- Randomisierungsmuster
  - Blockrandomisierung
- Randomisierung in Untergruppen
  - Stratifizierung

19

## Prüfplan / Studienprotokoll

- Zielsetzung und Begründung
- Prüfsubstanz(en)
- Prüfdesign
- Zielpopulation
  - Einschlusskriterien
  - Ausschlusskriterien
- Randomisierungsverfahren
- Behandlung
  - Art, Dosis, Dauer
  - ambulant/stationär
- Begleittherapien
- Ziel- und Begleitvariablen
- Messverfahren
- Unerwünschter Begleiterscheinungen
- Prüfungsablauf
- Überprüfung der Compliance
- Vorgesehene Gesamtdauer
- Biometrischer Plan
  - Hypothesen
  - Irrtumswahrscheinlichkeiten
  - Fallzahlschätzung
- Abbruchkriterien

20

## Rechtliche Voraussetzungen

## Nationale Regularien

- Allgemeine Gesetze
  - Grundgesetz
  - Bürgerliches Gesetzbuch (BGB)
  - Strafgesetzbuch (STGB)
  - Heilberufegesetz
  - Bundesdatenschutzgesetz
  - Landesdatenschutzgesetze
  - Strahlenschutzverordnung ...
- Spezielle Gesetze & Verordnungen
  - **Arzneimittelgesetz (AMG)**
  - **GCP-Verordnung**
  - Betäubungsmittelgesetz
  - Medizinproduktegesetz (MPG)
- Richtlinien & Empfehlungen
  - Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Patientenaufklärung
  - Richtlinien der deutschen Krankenhausgesellschaft zur Aufklärung von Krankenhauspatienten über vorgesehene ärztliche Maßnahmen
- Sonstiges
  - **Berufsordnung der Ärzte**
  - Allgemeine Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln

# Klinische Prüfung von Arzneimitteln

## Regelungen im Arzneimittelgesetz (AMG)

## § 96 AMG - Strafvorschriften

„Mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer  
[...]

10. entgegen § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2, 2a Buchstabe a, Nr. 3, 4, 5, 6 oder 8, jeweils auch in Verbindung mit Abs. 4 oder § 41 die klinische Prüfung eines Arzneimittels durchführt,
11. entgegen § 40 Abs. 1 Satz 2 die klinische Prüfung eines Arzneimittels beginnt,

## Arzneimittelgesetz (AMG) Klinische Prüfung am Menschen (§40)

- Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung
- Voraussetzung zur Klinischen Prüfung
  - Ärztlich vertretbare Nutzen-Risiko-Abwägung gegenüber Teilnehmer unter Berücksichtigung der Bedeutung der für Heilkunde
  - Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)
  - Zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission
  - Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM o. PEI)
  - Einwilligung und Aufklärung
    - (Wirksamkeit, Geschäftsfähigkeit, Willensbekundung)
  - Information der Prüfer zur pharmakologisch-toxikologische Prüfung
  - Versicherung
- Prüfung an Minderjährigen

25

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Klinische Prüfung am Patienten (§41 AMG)

- Besondere Voraussetzungen für Prüfungen an Patienten
  - Patienten allgemein
    - Gruppennutzen hinreichend
  - Minderjährige
    - Gruppennutzen hinreichend
    - Minimal risk / minimal burden
  - Nicht-einwilligungsfähige Erwachsene
    - Individualnutzen erforderlich

26

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Versicherung

- AMG (und teilweise MPG) erlauben die Klinische Prüfung nur, wenn ...  
„für den Fall, daß bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird, eine Versicherung ... besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet.“
- Für die Versicherung gilt:  
„Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden, dass für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit einer von der klinischen Prüfung betroffenen Person mindestens 500.000 Euro zur Verfügung stehen.  
Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadensersatz..“

27

## Pflichten des Teilnehmers aus den Obliegenheiten der Versicherung

- Andere ärztliche Behandlung nur nach Rücksprache mit Prüfer
  - Gilt nicht in Notfällen
- Anzeigepflicht möglicher Gesundheitsschäden durch Studienteilnahme inklusive Todesfall
- Mitwirkungspflicht des Teilnehmers zur Ursachenaufklärung und Schadensminderung

28

## § 15 Musterberufsordnung der Bundesärztekammer

- (1) Ärztinnen und Ärzte müssen sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen - ausgenommen bei ausschließlich epidemiologischen Forschungsvorhaben - durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen. Dasselbe gilt vor der Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe.
- (2) Zum Zwecke der wissenschaftlichen Forschung und Lehre dürfen der Schweigepflicht unterliegende Tatsachen und Befunde grundsätzlich nur soweit offenbart werden, als dabei die Anonymität der Patientin oder des Patienten gesichert ist oder diese oder dieser ausdrücklich zustimmt.
- (3) In Publikationen von Forschungsergebnissen sind die Beziehungen der Ärztin oder des Arztes zum Auftraggeber und dessen Interessen offenzulegen.
- (4) Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.

29

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit



## Ethische Grundlagen

## Entwicklung der medizinischen Ethik

- 19. Jahrhundert
  - Preußische Richtlinie zu medizinischen Versuchen am Menschen (Neisser)
- 1931
  - Richtlinie des Reichsministeriums
    - (nach Tod von mehr als 100 Kinder an einer Tuberkulose-Impfung)
- 1946/47
  - Nürnberger Ärzteprozesse



## The Doctors Trial

(The Medical Case of the Subsequent Nuremberg Proceedings)

- Nuremberg 12/1946 - 8/1947
  - An American military tribunal opened legal proceedings against 20 leading Nazi physicians and three administrators for their participation in war crimes and crimes against humanity
  - 16 accused were found guilty
    - 7 of them were sentenced to death
- The court claimed 10 basic principles on **“Permissible Medical Experiments” (on humans)** later known as **“Nuremberg Codex”**



## Nuremberg Codex

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential. [Additional comments]
2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.
3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment.
4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.
5. No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.
6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment.
7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability, or death.
8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.
9. During the course of the experiment the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end if he has reached the physical or mental state where continuation of the experiment seems to him to be impossible.
10. During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probably cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.

Visit "<http://www.ushmm.org/research/doctors/codeptx.htm>" for complete codex

33

## Entwicklung der medizinischen Ethik

- 19. Jahrhundert
  - Preußische Richtlinie zu medizinischen Versuchen am Menschen (Neisser)
- 1931
  - Richtlinie des Reichsministeriums
    - (nach Tod von mehr als 100 Kinder an einer Tuberkulose-Impfung)
- 1946/47
  - Nürnberger Ärzteprozesse
- 1947
  - Nürnberger Kodex („informed consent“)
- 1964
  - Deklaration von Helsinki durch den Weltärztebund



34

## Ethik-Kommissionen

- Sicherstellung des Schutzes, der Rechte und des Wohlbefindens aller Teilnehmer an einer wissenschaftlichen Untersuchung
- Unabhängiges Gremium aus medizinischen Experten und Laien (Juristen)
- Einrichtungen an Landesärztekammern und Medizinischen Fakultäten

35

## Ethik-Kommissionen

- Berufsrechtliche und berufsethische Beratung der Prüfarzte
  - Antizipiertes Sachverständigen-Gutachten
- Nutzen/Risikoabwägung
- Beratung vor Beginn einer klinischen Studie
  - Prüfplan, Prüfarztbroschüre, schriftliche Teilnehmerinformation, Einwilligungserklärung, Datenschutz
- Überwachung im Verlauf einer klinischen Studie in Zusammenarbeit mit BfArM / PEI

36

## Internationale Regularien

## Good Clinical Practice (GCP)

- Erste Einführung 1977 in den USA
  - Hauptziele:
    - to guarantee „The protection of the rights of subjects and obtaining Ethics Approval before the start of a trial“
    - „Proper planning, conduct, interpretation and documentation of clinical trials“
  - Ursprünglich verschiedene GCP-Richtlinien
    - USA
    - Japan
    - EU
- } „International Conference of Harmonisations“  
ICH-GCP

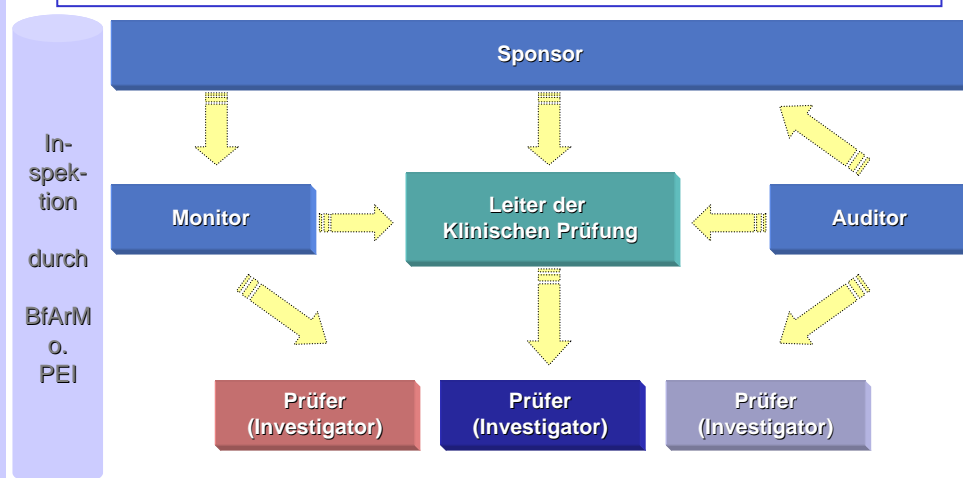
## Good Clinical Practice (GCP)

- Regelt Aufgaben und Verantwortung von Sponsor und Investigator
- Definiert Qualitätsanforderungen an klinische Arzneimittelstudien in
  - Durchführung
  - Dokumentation
  - Qualitätssicherung
  - Qualitätskontrolle
- Ermöglicht internationale Vergleichbarkeit und ist Voraussetzung zur Akzeptanz in Zulassungsverfahren

39

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle in Klinischen Prüfungen



40

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Pharmakovigilanz

- AE = Adverse Event
  - Unerwünschtes Ereignis
- A(D)R = Adverse (Drug) Reaction
  - Unerwünschte Arzneimittelwirkung / Nebenwirkung
- SAE = Serious Adverse Event
  - Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
- SAR = Serious Adverse Reaction
  - Schwerwiegende Nebenwirkung

41

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Adverse Events (AE)

- Alle subjektiven und objektiven Störungen der Befindlichkeit eines Teilnehmers in einer klinischen Prüfung unabhängig vom Zusammenhang mit dem Prüfpräparat, z.B. auch in einer Auswaschphase oder unter einer Placebobehandlung
- Einteilung
  - „Adverse Event“ (AE)
  - „Serious Adverse Event“ (SAE) (schwerwiegend)
- Beurteilung des Schweregrades
  - mild
  - moderate
  - severe

42

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Serious Adverse Event (SAE) und SUSAR

- Klassifikation eines AE als SAE, wenn:
  - AE tödlich oder lebensbedrohlich
  - AE zu bleibenden Schäden führt
  - AE eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht
  - eine angeborene Mißbildung auftritt
  - ein maligner Tumor auftritt
- SAE erfordern (meist) umgehende Meldung an Sponsor
- Wenn SAE als Nebenwirkung (SAR) eingestuft wird und unerwartet ist (unexpected), liegt ein SUSAR (suspected unexpected serious adverse reaction) vor
  - Meldepflicht für den Sponsor innerhalb von 7/15 Tagen an BfArM/PEI und Ethikkommission