



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Grundlagenkurs für Mitglieder eines Prüfungsteams

**Grundlagenkurs für Mitglieder eines Prüfungsteams bei klinischen
Prüfungen nach der VO (EU) 536/2014 (Humanarzneimittel)**



Aus Gründen des barrierefreien Lesens wird in diesem Kurs das generische Maskulinum verwendet. Es sind jedoch alle Geschlechter gemeint.



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Ethische Grundlagen

Dr. rer. nat. Kay Horn
Projektmanagement
ZKS Lübeck

Was ist Ethik?

„Die **Ethik** ist ein Teilgebiet der Philosophie, das sich mit den Grundlagen menschlicher Werte, Normen, Sitten und Moralvorstellungen befasst, und dabei eine Anleitung zum richtigen Handeln geben will. Zentrale Probleme der Ethik betreffen die Motive, Methoden und Folgen menschlichen Handelns.“

Quelle: <https://flexikon.doccheck.com/de/Ethik>

„**Moral** bezeichnet ein menschliches Empfinden: halb Gefühl, halb Wissen. Ein anderes Wort für dieses Empfinden ist Gewissen. Wenn wir mit unserem moralischen Empfinden im Reinen sind, haben wir ein gutes Gewissen. Wenn wir gegen unser moralisches Empfinden verstoßen, haben wir ein schlechtes Gewissen. Das Empfinden gleicht einer inneren Stimme, die uns sagt, ob eine Handlung richtig oder falsch ist.“

<https://dajolens.de/blog/moral-und-ethik/>



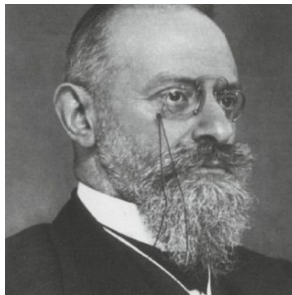
<https://creazilla.com/nodes/35338-angel-and-devil-pictogram-clipart>

Heute: Strenge Regularien in klinischen Studien - warum?

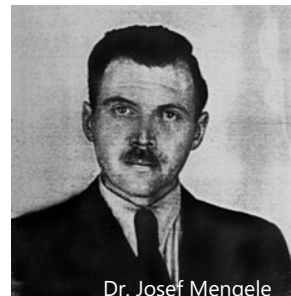
Es gab immer wieder Vorfälle, die t.w. rechtlich nicht angreifbar, aber ethisch extrem fragwürdig waren und/oder folgeschwere Auswirkungen hatten

=> Verhältnis von Ethik und Recht sowie Änderung von rechtlichen Grundlagen nach ethischen Gesichtspunkten

1898
Dr. Albert Neisser
Syphilisimpfung



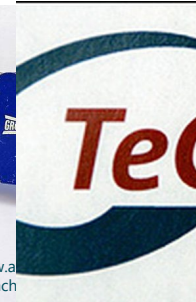
1939 - 1945
Menschenversuche
im 2. Weltkrieg



1957 - 1962
Contergan
Sedativum



2006
TeGenero
Antikörper TGN1412



2016
Bial-Portela
Schmerzmittel
BIA 10-2474



Quelle: www.bial.com

Reaktionen von Gesetzgeber und Weltärztebund

Vorkommnis	Reaktion	Was
1898 Albert Neisser	1900: Direktive des „Ministerium für Religion, Erziehung und medizinische Angelegenheiten“	Aufklärung der Patienten nötig
1939 -1945 Menschenversuche	1947: Nürnberger Kodex 1964: Deklaration von Helsinki (DvH) (Erklärung des Weltärztebundes (WMA))	Aufklärung, freiwillige Teilnahme und Zustimmung des Patienten Beteiligung einer Ethikkommission Vorrang des Wohlergehens
1957 – 1962 Contergan	1976: Arzneimittelgesetz (AMG)	Medikamente müssen vor ihrer Zulassung auf Sicherheit und Wirksamkeit getestet werden
2006 TeGenero	2007: Erstellung einer europäischen Richtlinie	European Medicines Agency (EMA): Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products
2016 Bial-Portela I	2018: Revision of Guideline	EMA: Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in -human and early clinical trials with investigational medicinal products

Gesetzgeber und Weltärztebund

Gesetzgeber

- **EU-Recht** (z.B. EU-Verordnungen, EU-DSGVO) <https://creazilla.com/nodes/3153301-paragraph-clipart>
 - **Bundesrecht** (z.B. Arzneimittelgesetz (**AMG**), Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (**MPDG**), Patientenrechtegesetz)
 - **Landesrecht**
- Vgl. nächster Vortrag => Reihung von Recht



Deklarationen des Weltärztebundes/ World Medical Association (WMA)

- Deutsches Mitglied: Bundesärztekammer
- u.a. Erstellung von (ethischen) Leitlinien, Richtlinien
 - **Genfer Deklaration**
 - **Deklaration von Helsinki**
 - **Deklaration von Taipeh**
- **Rechtsnatur: Standesrechtliche Regelungen**



Nürnberger Kodex (1)

- Nürnberger Ärzteprozess im Anschluss an den zweiten Weltkrieg (Prozessende am 20. August 1947 nach 140 Verhandlungstagen)
 - **Nürnberger Kodex** (Nuremberg Code): **zehn Grundätze** für „Permissible Medical Experiments“ formuliert durch US-Militärgerichtshof.
 - Eher allgemein gehalten
 - s. Kursunterlagen
- Der Versuch (...) darf seiner Natur nach **nicht willkürlich oder überflüssig** sein.
- (...) auf Ergebnissen von Tierversuchen und naturkundlichem Wissen über die Krankheit oder das Forschungsproblem aufzubauen (...)
- (...) alles **unnötige körperliche und seelische Leiden und Schädigungen vermieden werden**.

Nürnberger Kodex (2)

- **Kein Versuch** darf durchgeführt werden, wenn von vornherein mit Fug **angenommen werden kann, dass es zum Tod oder einem dauernden Schaden führen wird (...)**
- (...) Sorge zu tragen, um die **Versuchsperson auch vor der geringsten Möglichkeit von Verletzung, bleibendem Schaden oder Tod zu schützen.**
- Der Versuch darf nur von **wissenschaftlich qualifizierten Personen** durchgeführt werden. (...)
- Während des Versuches muss der Versuchsperson **freigestellt bleiben**, den Versuch zu beenden, (...)
- (...) muss der Versuchsleiter jederzeit darauf vorbereitet sein, den Versuch abubrechen, (...) **vermuten muss, dass eine Fortsetzung des Versuches eine Verletzung, eine bleibende Schädigung oder den Tod der Versuchsperson zur Folge haben könnte**



Deklaration von Helsinki

1964 Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (Aktuelle Version von 2024 s. Kursunterlagen)

1. Präambel
2. Allgemeine Grundsätze
3. Risiken, Belastungen und Nutzen
4. Vulnerable Gruppen und Einzelpersonen
5. Wissenschaftliche Anforderungen und Forschungsprotokolle
6. Forschungs-Ethikkommissionen
7. Privatsphäre und Vertraulichkeit
8. Informed Consent
9. Informierte Einwilligung
10. Die Verwendung von Placebos
11. Maßnahmen nach Abschluss einer Studie
12. Registrierung von Forschung sowie Publikation und Verbreitung von Ergebnissen
13. Nicht-nachgewiesene Maßnahmen in der klinischen Praxis

=> Deutlich
detaillierter als
Nürnberger Kodex

Deklaration von Taipeh

- 2002: **WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks**
- Deklaration zu Gesundheitsdaten in **Biobanken** als Anpassung auf die Entwicklungen in der Forschung
 - Forschung mit Gesundheitsdaten- und Biobanken mit kollektivem Nutzen soll nur so wenig wie nötig eingeschränkt werden und trotzdem die individuellen Rechte der Spender auf Autonomie, Vertraulichkeit und Privatsphäre wahren.
(<https://www.aerzteblatt.de/archiv/194681/Deklaration-von-Taipeh-Weltaerztebund-betont-Nutzen-von-Gesundheitsdaten-und-Biobanken>)
- „ This Declaration is intended to cover the collection, storage and use of identifiable data and biological material beyond the individual care of patients. In concordance with the Declaration of Helsinki, it provides additional ethical principles for their use in Health Databases and Biobanks.”
- Aktuelle Version s. Kursunterlagen

Deklaration von Genf

- 1948 Deklaration von Genf (= Genfer Gelöbnis) der WMA
„Als Mitglied der ärztlichen Profession gelobe ich feierlich, mein Leben in den Dienst der Menschlichkeit zu stellen.
Die Gesundheit und das Wohlergehen meiner Patientin oder meines Patienten werden mein oberstes Anliegen sein. (...)“
- „Moderner Hippokratischer Eid“

s. Kursunterlagen (aktuelle Version von 2017)

ICH-GCP: Inhalt und Prinzipien

April 1990, Brüssel: „Birth of ICH“ (<https://www.ich.org/page/history>)

Hintergrund:

- ▶ Vereinheitlichung der technischen Anforderungen an die Zulassung pharmazeutischer Produkte in USA, Japan und der EG

Grund:

- ▶ Internationalisierung der pharmazeutischen Industrie
- ▶ Unterschiedliche nationale Bestimmungen erschweren und verteuern Einführung
- ▶ Gemeinsames Projekt der Zulassungsbehörden und der pharmazeutischen Industrie
- ▶ Für Zulassungsstudien aber auch zunehmend für wissenschaftliche Studien

ICH= International conference on harmonisation

ICH - Guidelines



Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.



Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability: the single most important cause of drug withdrawals in recent years.



Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.



Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

ICH – Efficacy Guidelines

E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment	▼
E2A - E2F Pharmacovigilance	▼
E3 Clinical Study Reports	▼
E4 Dose-Response Studies	▼
E5 Ethnic Factors	▼
E6 Good Clinical Practice	▼
E7 Clinical Trials in Geriatric Population	▼
E8 General Considerations for Clinical Trials	▼
E9 Statistical Principles for Clinical Trials	▼
E10 Choice of Control Group in Clinical Trials	▼
E11 Clinical Trials in Pediatric Population	▼
E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category	▼
E14 Clinical Evaluation of QT	▼
E15 Definitions in Pharmacogenetics / Pharmacogenomics	▼
E16 Qualification of Genomic Biomarkers	▼
E17 Multi-Regional Clinical Trials	▼
E18 Genomic Sampling	▼
Cross-cutting Topics	▼



E6(R3)

- E6(R3) ab 2025
- Der Aufbau ist komplett überarbeitet worden, es gibt deshalb keine „Version im Änderungsmodus“ https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf; s. Kursunterlagen

Table of contents (71 Seiten):

- I. Introduction
- II. Principles
- III. Annex 1 => interventional clinical trials
 1. Institutional Review Board/ Independent Ethics Committee (IRB/IEC)
 2. Investigator
 3. Sponsor
 4. Data governance – investigator and sponsor

Appendices

- Appendix A. Investigator's Brochure
- Appendix B. Clinical trial protocol and protocol amendment(s)
- Appendix C. Essential records for the conduct of a clinical trial
- Glossary
(Annex 2 => Additional considerations)

11 wesentliche Prinzipien in E6(R3)

- Clinical trials should **be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki** and that are consistent with GCP and applicable regulatory requirement(s). Clinical trials should be designed and conducted in ways that **ensure the rights, safety and well-being of participants**.
- **Informed consent** is an integral feature of the ethical conduct of a trial. Clinical trial participation should be voluntary and based on a consent process that ensures participants (or their legally acceptable representatives, where applicable) are well-informed
- Clinical trials should be subject to an **independent review by an IRB/IEC**.
- Clinical trials should be scientifically sound for their intended purpose and **based on adequate and current scientific knowledge and approaches**
- Clinical trials should be **designed and conducted by qualified individuals**.
- **Quality** should be built into the scientific and operational design and conduct of clinical trials

11 wesentliche Prinzipien in E6(R3)

- Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented in a way that is proportionate to the risks to participants and to the importance of the data collected and that **avoids unnecessary burden on participants and investigators.**
- Clinical trials should be described in a clear, concise, scientifically sound and operationally feasible **protocol.**
- Clinical trials should **generate reliable results.**
- **Roles and responsibilities** in clinical trials should be clear and documented appropriately
- Investigational products used in a clinical trial should be manufactured in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (**GMP**) **standards** and be managed in accordance with the product specifications and the trial protocol

E6(R3)

Besonderes Augenmerk:

- Von „one fits all“ zu „**fit for purpose**“
- 11 Grundprinzipien
 - Quality management, assurance and control
 - Sponsor oversight
 - Trial design, Hinweis auf weitere Kapitel von GCP (z.B. **E8 – general considerations of clinical trials**)
 - **Quality by design**, wesentlich längere Vorbereitungszeit, Risikomanagement
- **Zumutbarkeit** für Patienten und teilnehmende Prüfzentren (Avoid unnecessary burden)
 - Dazu gehört auch: So wenig Daten wie möglich erheben
- **Wording:** „Errors“ => „Harms/hazards“

E6(R3)

- Die Nutzung von verschiedenen, auch elektronischen, Datenquellen ist explizit vorgesehen (Wearables, Apps, elektronische Patientenakte, Real world data wie Register etc.) => **Increase in efficiency**
 - Elektronische Unterschriften auch unter Einwilligungserklärung
 - Qualitätskontrolle: Monitoring + Medical Monitor + zentrales Monitoring
- Definition eines Prüfzentrums
- **Etc.**

Clinical Equipoise/ Gleichwertigkeit

Gleichwertigkeit von zwei Behandlungsregimen

- Randomisierung in RCT (randomized controlled trials)
- In der Regel wird die **Gleichwertigkeit zwischen zwei alternativen medizinischen Interventionen** als die zentrale ethische Voraussetzung für einen RCT angesehen

➤ Erreichbar? Was ist zu beachten?

- Risiko im Behandlungsarm, Leitliniengerechte Behandlung, Goldstandard, Placebo...



<https://creazilla.com/nodes/78763-balance-scale-clipart>



Welche relevanten Regelwerke kennen Sie nun?



HABEN SIE NOCH FRAGEN?





**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !**