

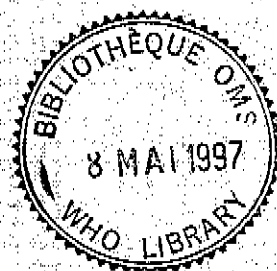


WHO

REGIONALBÜRO FÜR EUROPA

SCHERFIGSVEJ 8
DK-2100 KOPENHAGEN Ø
DÄNEMARK
TEL.: (45) 39 17 17 17
TELEFAX: (45) 39 17 18 18
TELEX: 15348 UND 12000

EUR/ICP/DRVE 94 01 MT/01
ORIGINAL: ENGLISCH
09516



**KLINISCH-
PHARMAKOLOGISCHE
EVALUATION IN DER
ARZNEIMITTEL-
KONTROLLE:
SICHERUNG DER
QUALITÄT VON
KLINISCHEN
VERSUCHEN**

Bericht des 19. Europäischen
Symposiums

Bad Neuenahr, Deutschland
12.-13. Dezember 1995

1996

EUR/GFA-Ziel 31

ZIEL 31

QUALITÄT DER VERSORGUNG UND BEDARFSGERECHTE TECHNOLOGIE

Bis zum Jahr 2000 sollte es in allen Mitgliedstaaten Strukturen und Verfahren geben, die gewährleisten, daß die Qualität der Gesundheitsversorgung laufend verbessert und Gesundheitstechnologien bedarfsgerecht weiterentwickelt und eingesetzt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Versuche sind ein wesentlicher Schritt der Entwicklung sicherer und effizienter Arzneimittel. Die Registrierung neuer Arzneimittel könnte künftig von der gegenseitigen Anerkennung solcher Versuche abhängig sein. Sie müssen deshalb qualitativ hochwertig sein und sich an hohe ethische Standards halten. Sichern läßt sich das durch die Anwendung guter klinischer Praxisverfahren, die strenge Anforderungen für ethisches Verhalten, Qualitätsbeurteilung und hohe wissenschaftliche Standards beinhalten. Die persönlichen Rechte von Freiwilligen und Patienten in klinischen Versuchen müssen geschützt werden. Länder, die keine Erfahrungen mit einer guten klinischen Praxis haben, müssen als Grundlage der erforderlichen Gesetzgebung regulatorische, biomedizinische und ethische Standards festlegen.

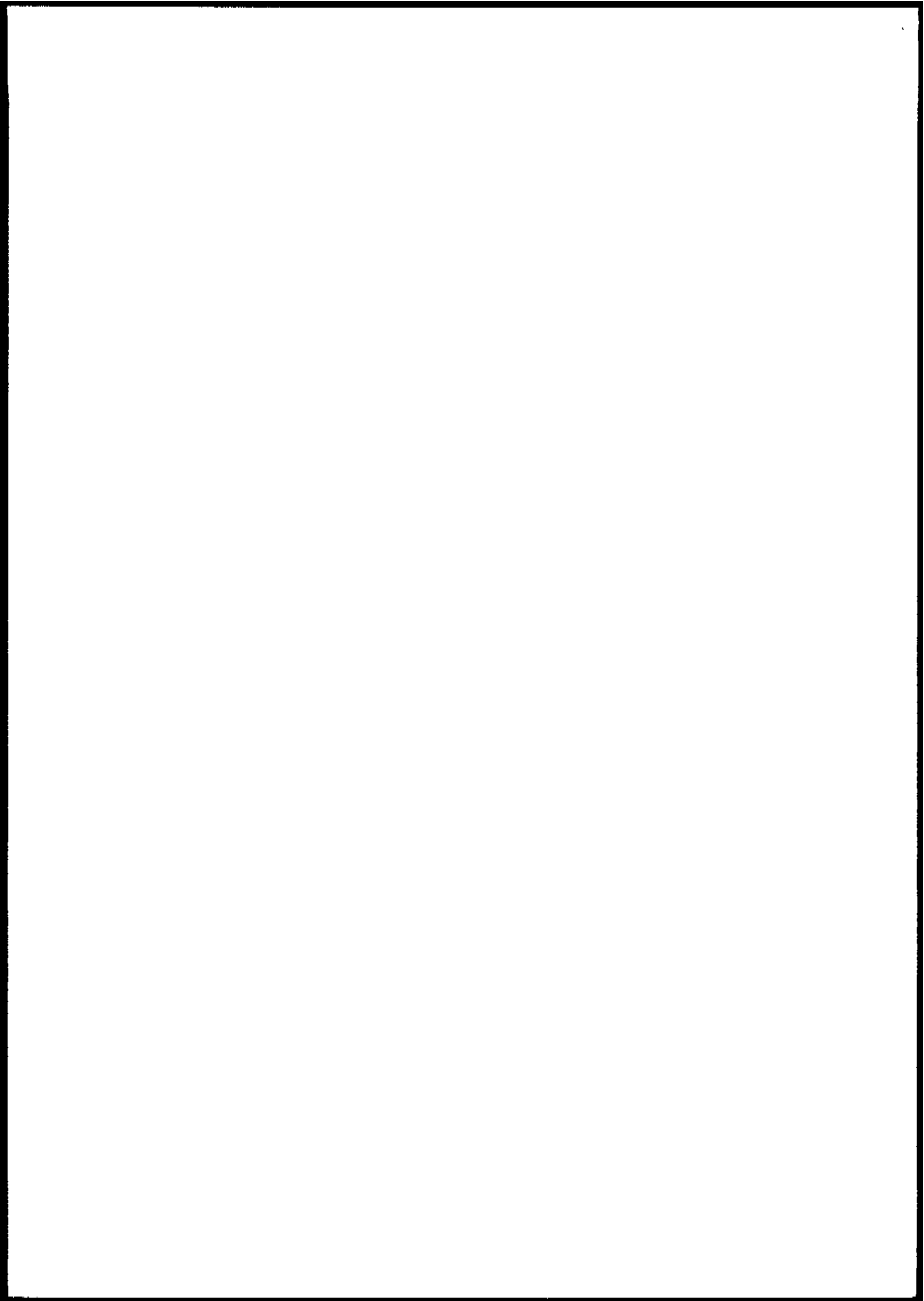
Schlüsselwörter

PHARMACOLOGY, CLINICAL
DRUG AND NARCOTIC CONTROL
QUALITY CONTROL
CLINICAL TRIALS
EUROPE

Alle Rechte an diesem Bericht sind dem WHO-Regionalbüro für Europa vorbehalten. Es ist indessen ohne weiteres gestattet, dieses Dokument zu rezensieren, auszugsweise wiederzugeben, zu vervielfältigen oder in andere Sprachen zu übersetzen, sofern dies nicht zum Zwecke des Verkaufs oder im Zusammenhang mit anderen kommerziellen Zwecken geschieht. Für den Inhalt der mit dem Namen des Verfassers gekennzeichneten Beiträge ist ausschließlich der Verfasser verantwortlich. Das WHO-Regionalbüro für Europa bittet um Zusendung von drei Kopien jeder Übersetzung.

INHALT

	<i>Seite</i>
Einleitung.....	1
Gute klinische Praxis	1
WHO-Leitlinien für eine gute klinische Praxis.....	3
WHO-Arzneimittelprogramm in den MOE-/GUS-Ländern	4
Überblick über gute klinische Praxis in Europa.....	5
Länderreferate.....	6
Regulatorische Voraussetzungen für die Umsetzung einer guten klinischen Praxis	8
Regulatorischer Rahmen	8
Entwicklungsplan	10
GKP-Inspektionen	10
Biomedizinische Voraussetzungen für die GKP-Compliance	11
Präklinische Sicherheitsevaluation	12
Verantwortliche Arbeitsteilung	12
Ethik.....	12
Praktische Umsetzung einer guten klinischen Praxis	14
Schlußfolgerungen und Empfehlungen.....	15
Referenzen	21
Anhang 1: Erklärung von Helsinki	17
Anhang 2: Hintergrunddokumentation	22
Anhang 3: Programm	23
Anhang 4: Teilnehmer	24



EINLEITUNG

Das 19. Europäische Symposium für klinisch-pharmakologische Evaluation in der Arzneimittelkontrolle fand vom 12. bis 13. Dezember 1995 in Bad Neuenahr, Deutschland, statt. Das Symposium verfolgte den Zweck, Vertretern aus den mittel- und osteuropäischen Ländern (MOE) und den GUS-Republiken das Konzept einer guten klinischen Praxis (GKP) bei der Sicherung der Qualität klinischer Versuche mit Arzneimitteln und Medizinprodukten zu erläutern.

Zu dem Symposium kamen 38 Teilnehmer. Vorsitzender war Professor Eigill F. Hvidberg, Einar Magnusson war Berichterstatter. Anhang 2 enthält eine Liste der Hintergrundpapiere, Anhang 3 das Programm und Anhang 4 die Teilnehmerliste.

Kurt Fonnesbæk Rasmussen (amtierender Regionalbeauftragter des Arzneimittelprogramms am WHO-Regionalbüro für Europa) begrüßte die Teilnehmer im Namen von Dr. J.E. Asvall, dem Regionaldirektor für Europa der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dankte der Regierung der Bundesrepublik Deutschland und dem Know-How-Fund des Vereinigten Königreichs für ihre großzügige Unterstützung.

In seiner Begrüßungsrede an die Teilnehmer unterstrich Dr. Hermann Josef Pabel (Stellvertretender Minister für Gesundheit der Bundesrepublik Deutschland) die Komplexität klinischer Versuche und die Schwierigkeit, sie zu kontrollieren. Die Genehmigung klinischer Versuche könne nicht besser sein als die Versuche selbst. Deshalb seien Verfahrensstandards und ethische Normen, wie die von der WHO, der Europäischen Union (EU) und der Internationalen Konferenz für Harmonisierung (ICH) festgelegten grundlegende Werkzeuge, wenn es darum gehe sicherzustellen, daß die Versuche den bestmöglichen Standards entsprächen.

Dr. Idänpään-Heikkilä (Direktor, Division of Drug Management and Policies am WHO-Hauptbüro) begrüßte die Teilnehmer im Namen des WHO-Generaldirektors, Dr. Hiroshi Nakajima. Er verwies auf die Satzung der WHO, die von der Organisation verlange, daß sie internationale Standards für Lebensmittel und biologische, pharmazeutische und ähnliche Produkte entwickle, festlege und fördere. Die WHO trage somit die ausdrückliche und satzungsgemäße Verantwortung für die Förderung von Initiativen, die sich darauf richteten, wo und wann immer das angemessen sei, im Gesundheitssektor die internationale Harmonisierung technischer Standards zu fördern.

GUTE KLINISCHE PRAXIS

Professor Eigill F. Hvidberg (Dänisches Gesundheitsamt, Dänemark) beschrieb die gute klinische Praxis (GKP) als einen Satz von Standards und Prinzipien, mit denen klinische Arzneimittelstudien die Dokumentation für die klinischen Qualitäten eines Medizinprodukts lieferten. Das Hauptziel der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln sei die Schaffung effizienter, sicherer, verlässlicher, relevanter und bezahlbarer medizinischer Produkte von höchster pharmazeutischer Qualität für die Patienten jetzt und in Zukunft. Auf kurze Sicht sei die gute klinische Praxis zwar für alle Beteiligten teuer, auf die Dauer spare sie jedoch Geld.

Der Begriff gute klinische Praxis habe sich zur Beschreibung der strengen ethischen Qualitätsbeurteilung und der wissenschaftlichen Anforderungen eingebürgert, die erforderlich seien, um sichere und effiziente neue Arzneimittel entwickeln und qualitativ hochwertige klinische Versuche mit hohen ethischen Standards durchführen zu können. Das Konzept habe schnelle Verbreitung gefunden, und die Registrierung neuer Arzneimittel könnte in Zukunft von der gegenseitigen Anerkennung klinischer Versuche abhängen. Länder, die bisher noch keine gute klinische Praxis eingeführt hätten, müssten deshalb dringend regulatorische, biomedizinische und ethische Standards festlegen und ihre Einführung planen.

Die ersten Leitlinien für eine gute klinische Praxis wurden von der Federal Drug Administration in den USA eingeführt. Viele andere Länder folgten mit ihren eigenen Leitlinien. Auf der dritten Internationalen Harmonisierungskonferenz, die kurz zuvor in Yokohama stattgefunden hatte, wurde versucht, diese Leitlinien im Interesse der öffentlichen Gesundheit weltweit und des internationalen Handels mit pharmazeutischen Produkten zu harmonisieren.

Auf der Internationalen Harmonisierungskonferenz wurde ein klinischer Versuch definiert als: „Jede systematische Beschreibung einer Studie über einen therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Wirkstoff, die am Menschen durchgeführt wird, in der die klinische und statistische Beschreibung, die Präsentationen und die Analyse vollständig zu einem Bericht verarbeitet sind“. Solche Versuche sollten sich auf die folgenden Prinzipien gründen.

1. Klinische Versuche sollten in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Erklärung von Helsinki¹ haben und mit der GKP und den jeweils geltenden Durchführungsbestimmungen vereinbar sind.
2. Bevor ein Versuch eingeleitet wird, sollten die voraussehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den anzunehmenden Vorteil für die einzelne Versuchsperson und die Gesellschaft insgesamt abgewogen werden. Ein Versuch sollte nur dann eingeleitet und fortgesetzt werden, wenn die voraussichtlichen Vorteile die Risiken rechtfertigen.
3. Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Versuchspersonen sind die wichtigsten Überlegungen und sollten über den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft stehen.
4. Die verfügbaren klinischen und nicht-klinischen Informationen über ein in Untersuchung befindliches Produkt sollten ausreichen, um den vorgeschlagenen klinischen Versuch abzustützen.
5. Klinische Versuche sollten wissenschaftlich haltbar sein und in einem klaren und ausführlichen Protokoll beschrieben werden.

¹ Siehe Anhang 1.

6. Ein Versuch sollte in Einhaltung des Protokolls und der Änderungen durchgeführt werden, die zuvor von dem institutionellen Gutachterrät oder unabhängigen Ethikausschüssen gebilligt wurden (oder von ihnen ein positives Gutachten erhalten haben).
7. Die medizinische Versorgung eines Patienten und die für ihn getroffenen Entscheidungen sollten immer in der Verantwortung eines qualifizierten Arztes oder gegebenenfalls eines qualifizierten Zahnarztes liegen.
8. Alle an der Durchführung eines Versuchs Beteiligten sollten durch Aus- und Fortbildung sowie durch Erfahrung zur Durchführung der jeweiligen Aufgaben qualifiziert sein.
9. Vor der Beteiligung an einem klinischen Versuch sollte von jeder Versuchsperson nach Aufklärung die freiwillige Zustimmung eingeholt werden.
10. Alle Informationen über einen klinischen Versuch sollten so aufgezeichnet, gehandhabt und gespeichert werden, daß eine genaue Berichterstattung, Interpretation und Verifikation möglich ist.
11. Aufzeichnungen, die sich Einzelpersonen zuordnen lassen, sollten nach den einschlägigen Datenschutzbestimmungen geschützt sein.
12. Die einen Untersuchungsprozeß durchlaufenden Produkte sollten in Übereinstimmung mit der jeweils geltenden guten Herstellungspraxis hergestellt, gehandhabt und gelagert werden. Sie sollten in Übereinstimmung mit dem vereinbarten Protokoll und dessen Zusätzen verwendet werden.
13. Es sollten Verfahren umgesetzt werden, durch die die Qualität aller Versuchsaspekte gewährleistet wird.

WHO-Leitlinien für eine gute klinische Praxis

Die WHO erkennt, daß es notwendig ist, die wissenschaftliche Unverfälschtheit klinischer Daten zur Bestimmung der Sicherheit, Effizienz und Qualität eines jeden medizinischen Produkts zu sichern. Innovative Produkte, gleichgültig, wo sie entwickelt wurden, müssen auf der Grundlage angemessener pharmazeutischer und biologischer Daten bewertet werden, die in Übereinstimmung mit allgemeinen Standards einer guten klinischen Praxis generiert wurden.

Die WHO-Leitlinien für eine gute klinische Praxis² bei Versuchen mit pharmazeutischen Produkten zielen darauf ab, weltweit anwendbare Standards für biomedizinische Forschung am Menschen festzulegen. Aufgestellt wurden sie 1991–1993 in Rücksprache mit Vertretern von Arzneimittelzulassungsbehörden, Hochschulen und Pharmaindustrie in den Mitgliedstaaten. Sie gründen sich auf die Erklärung von Helsinki und

² WHO Technical Report Series, No. 850, 1995 (*The use of essential drugs. Annex 3: Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: Sixth report of the WHO Expert Committee*).

die *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*³ und entsprechen den in Australien, Japan, Kanada, der Europäischen Union (EU), den skandinavischen Ländern und den Vereinigten Staaten bereits veröffentlichten Bestimmungen.

Die Leitlinien richten sich an Untersucher, ethische Gutachterausschüsse, Arzneimittelhersteller und andere Sponsoren von Forschungsvorhaben, an Beobachter, Statistiker und Arzneimittelzulassungsbehörden. Sie bieten Orientierungshilfe über Bestimmungen und Voraussetzungen für klinische Versuche, den Schutz von Versuchspersonen, die Beobachtung der Sicherheit, die Führung von Aufzeichnungen und das Datenmanagement sowie die Handhabung und Rechenschaftslegung für die zu untersuchenden pharmazeutischen Produkte. Erörtert werden auch besondere Kennzeichen und Anforderungen im Hinblick auf Multi-Center-Versuche.

Die Leitlinien gelten zwar spezifisch für Studien, die bei der kommerziellen Entwicklung von Arzneimitteln vor und nach ihrer Registrierung durchgeführt werden, viele Elemente haben jedoch eine breitere Bedeutung für die biomedizinische Forschung. Sie können auch Redakteuren Entscheidungshilfe dafür bieten, ob spezifische Forschungsberichte veröffentlicht werden sollten, vor allem dann, wenn eine Studie den Gebrauch oder die Bedingungen für die Marktzulassung eines pharmazeutischen Produkts beeinflussen könnte.

WHO-Arzneimittelprogramm in den MOE-/GUS-Ländern

Dr. Natela Menabde (WHO-Regionalbüro für Europa) stellte das Arzneimittelprogramm des Regionalbüros in den MOE-/GUS-Ländern vor. Der Beistand, den die WHO den offiziellen Arzneimittelzulassungsstellen dieser Länder anbietet, befaßt sich hauptsächlich mit Konzeption und Steuerung, Versorgung und Logistik, Qualitätssicherung und rationalem Arzneimitteleinsatz.

Die Hauptprobleme in den MOE-/GUS-Ländern sind:

- die Verfügbarkeit und Bezahlbarkeit unentbehrlicher Arzneimittel,
- Arzneimittelreformen, die ohne eine eindeutig festgelegte Arzneimittelpolitik, ohne den gesetzlichen Rahmen oder (in einigen Ländern) ausreichende Durchführungsbestimmungen unternommen werden,
- fehlende Informationen über neue Arzneimittel, was zu einer unangemessenen Verschreibungspraxis und Verwendung von Arzneimitteln führt.

Die MOE-/GUS-Länder müssen dringend eine nationale Arzneimittelpolitik aufstellen, in der die Prioritäten aufgelistet und Wege zu ihrer Umsetzung aufgezeigt werden. Eine nationale Arzneimittelpolitik sollte darauf abzielen sicherzustellen, daß die Arzneimittelversorgung für die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung relevant ist. Zu den Aspekten, die bei der Aufstellung einer nationalen Arzneimittelpolitik berücksichtigt werden sollten, zählen die Rolle des Staates in der Arzneimittelversorgung, die Aufteilung der

³ *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1993.

Zuständigkeiten zwischen dem öffentlichen und dem privaten Sektor, Kontrollmaßnahmen, sowie Wahl, Qualität, Verfügbarkeit, Bezahlbarkeit und rationale Verwendung von Arzneimitteln.

Die wichtigsten Schritte bei der Festlegung einer nationalen Arzneimittelpolitik sind:

- die richtige Organisation des konzeptionellen Arbeitsprozesses
- Problemerkennung
- Analyse bestehender Probleme
- offizielle Verabschiedung der Politik
- Einführung der Politik.

Das Arzneimittelprogramm kann dabei helfen, indem es:

- eine Untersuchungsdelegation schickt
- Informationen analysiert
- Empfehlungen aufstellt
- Empfehlungen auf nationaler Ebene erörtert
- einen ausführlichen Bericht und einen Aktionsplan schreibt
- für hochrangige Beamte Studienreisen in ein Land mit hochentwickeltem Arzneimittelsektor organisiert
- eine Tagung zur Erörterung einer nationalen Arzneimittelpolitik veranstaltet
- ein Dokument für eine nationale Arzneimittelpolitik erarbeitet
- einen detaillierten Plan für die Umsetzung einer nationalen Arzneimittelpolitik ausarbeitet
- die internationale Hilfe koordiniert.

ÜBERBLICK ÜBER GUTE KLINISCHE PRAXIS IN EUROPA

Die ersten einzelstaatlichen Papiere, die sich auf die korrekte Durchführung klinischer Studien in Europa beziehen, wurden 1986 in Frankreich geschrieben. Die Leitlinien und Durchführungsbestimmungen in diesem Bereich wurden rasch international und zunehmend stringenter. Sie umfassen mittlerweile auch Ethik und Qualitätssicherung, und der Zusammenhang zwischen guter klinischer Praxis und Marktzulassung ist deutlicher geworden.

Die EU veröffentlichte 1991 eine „Note for Guidance“. Diese ist zwar für die EU-Mitgliedstaaten nicht offiziell bindend, der größte Teil des Textes wurde jedoch in eine Richtlinie aufgenommen, und mit neuen Arzneimittelzulassungsanträgen müssen mittlerweile Standards für eine gute klinische Praxis vorgelegt werden. Etwa 10 Mitgliedstaaten haben die Note in ihre eigenen Arzneimittelgesetze und Durchführungsbestimmungen aufgenommen; die Anforderungen für eine gute klinische Praxis in den wenigen europäischen Nationen außerhalb der EU sind äußerst ähnlich.

Die praktische Umsetzung der GKP könnte der kritischste Schritt sein. Erforderlich ist dafür die positive Zusammenarbeit aller Beteiligten – von Industrie, Untersuchern, örtlichen Arzneimittelbehörden, Ethikausschüssen. Die Weiterentwicklung der GKP verlief an einigen Orten möglicherweise langsamer als erwartet und ist anfänglich ziemlich

teuer, dennoch gilt die GKP mittlerweile in den meisten westeuropäischen Ländern als der Standard für klinische Versuche.

Länderreferate

Albanien

Dr. Gezim (Vorsitzender, Albanischer pharmakologischer Ausschuß), führte aus, daß klinische Versuche in Albanien nicht den Anforderungen einer guten klinischen Praxis entsprächen. Die WHO habe der albanischen Regierung geholfen, ein modernes Arzneimittelgesetz zu entwerfen und eine Liste unentbehrlicher Arzneimittel mit 200 Arzneimitteln zusammenzustellen, und demnächst werde ein Ethikausschuß eingerichtet. Das Gesetz werde jedoch nicht befolgt, weil die regulatorische Stelle schwach sei und es den albanischen Fachkräften an Erfahrung fehle. Er bitte die WHO und Teilnehmer aus anderen Ländern um Hilfe bei der Ausarbeitung der relevanten Anforderungen und bei ihrer Umsetzung in seinem Land.

Armenien

Dr. Samvel Azatyan (Leiter der Abteilung Arzneimittelsicherheit und rationaler Arzneimittelersatz, Erewan) beschrieb, wie klinische Versuche unter dem sowjetischen System organisiert gewesen seien. Klinische Versuche seien an einer begrenzten Patientengruppe in zentralen Kliniken (z. B. am Allunionszentrum für Chirurgie, am Wissenschaftlichen Zentrum für Onkologie und am Wissenschaftlichen Zentrum für Kardiologie) durchgeführt worden. Diese klinischen Versuche seien zuweilen ohne die nach Aufklärung eingeholte Zustimmung des Patienten durchgeführt worden, und man habe auch nicht auf die Meinung des Ethikausschusses gewartet oder sich an standardisierte Verfahrensregeln gehalten. Technisch seien die Versuche nicht immer adäquat gewesen.

Die schwierige Wirtschaftslage bereite weitere Probleme für die klinischen Versuche mit neuen Arzneimitteln, das gelte für die fehlende Finanzierung, für moderne Untersuchungsmethoden in Krankenhäusern und von besonderen Wirkstoffen. Ein weiteres Hindernis sei die geringe Größe der Bevölkerung.

In Artikel 10 des armenischen Arzneimittelgesetzes gehe es um klinische Versuche mit neuen Arzneimitteln in Übereinstimmung mit den internationalen Anforderungen einer guten klinischen Praxis, wozu auch der Schutz der Versuchspersonen, die Schaffung eines unabhängigen Ethikausschusses, die Einwilligung nach Aufklärung sowie standardisierte Verfahrensregeln gehörten.

Ungarn

Herr Kálmán Várady (Staatliches Pharmazie-Institut, Budapest) berichtete, daß klinische Versuche in Ungarn seit 1987 geregelt seien. 1994 seien die wichtigsten Konzepte der guten klinischen Praxis allmählich als gesetzliche Anforderungen eingeführt und inzwischen in das neue Arzneimittelgesetz aufgenommen worden. Die EU-GKP-Leitlinien seien ins Ungarische übersetzt und 1992 vom Staatlichen Pharmazie-Institut als offizielles Dokument herausgegeben worden. Das Institut arbeite zwar

unter der Supervision, jedoch unabhängig vom Ministerium für Soziales und sei zuständig für die Genehmigung klinischer Forschungsvorhaben, für klinische Versuche, Arzneimittelregistrierung, eine gute klinische, medizinische und Laborpraxis, für Apothekeninspektionen und die Überwachung nach Vermarktung eines Arzneimittels.

Vor Beginn des ersten klinischen Versuchs mit einer neuen chemischen oder biologischen Einheit stelle der Sponsor (ein Pharmaunternehmen) oder ein Untersucher an das Staatliche Pharmazie-Institut vor dem Zentralen Wissenschaftlichen Ethikausschuß einen Genehmigungsantrag, der folgende Unterlagen umfassen müsse:

- einen kurzgefaßten Antrag
- eine Zusammenfassung der Produktkennzeichen
- kurze Expertengutachten über chemische, pharmazeutische, biologische und klinische Fragen
- chemische, pharmazeutische, biologische, toxikologische und pharmakologische Dokumentation
- den klinischen Entwicklungsplan
- das Protokoll und das Formular für den Betreuungsbericht
- eine Beschreibung der an den Patienten weitergegebenen Informationen und die nach Aufklärung des Patienten von ihm erteilte Zustimmung.

Die Genehmigung brauche zur Zeit 4 bis 6 Monate. Die Ethikausschüsse spielten in der derzeitigen instabilen politischen/ethischen Situation eine wesentliche Rolle. Durchführung eines klinischen Versuchs ohne Genehmigung der Behörden sei illegal. Ein gleichzeitiger Genehmigungsantrag bei den regionalen oder kommunalen Ethikausschüssen sei nicht zeitsparend, da deren Mitglieder ihre Entscheidung auf diejenigen des Zentralen Ethikausschusses gründeten.

Das Staatliche Pharmazie-Institut erhebe eine Gebühr für GKP-Inspektionen. Diese würden normalerweise von zwei Experten durchgeführt, oftmals einem Apotheker und einem Mediziner, die danach einen Bericht schrieben. Der Antragsteller erhalte eine kurze Zusammenfassung ihrer Beobachtungen.

1995 seien 36 klinische Versuche durchgeführt worden, von denen 32 einer guten klinischen Praxis entsprochen hätten.

Kirgisistan

Professor Dogdurbek Adambekov (Pharmakologischer Ausschuß des Ministeriums für Gesundheit, Bischkek) sagte, im Ministerium für Gesundheit sei 1992 eine pharmakologische Abteilung (Standardisierung und Kontrolle von Arzneimitteln) eingerichtet worden. Klinische Versuche fielen unter die Supervision des Arzneimittellistenausschusses, der der Arzneimittelabteilung zugeordnet sei.

Die ehemaligen sowjetischen Durchführungsbestimmungen seien noch in Kraft. Es gebe noch keine umfassende Arzneimittelgesetzgebung, mit Hilfe der WHO sei jedoch ein Arzneimittelgesetz ausgearbeitet worden. Artikel 13 dieses Gesetzentwurfs enthalte

Anforderungen an klinische Versuche, Artikel 14 Bestimmungen über die Rechte der Patienten. Dieses Gesetz werde vom Parlament wahrscheinlich in nächster Zukunft verabschiedet.

Slowakei

Herr Pavol Gibala (Staatliches Institut für Arzneimittelkontrolle, Bratislava) beschrieb die in der Slowakei geltenden Gesetze und Durchführungsbestimmungen. Klinische Versuche würden inspiziert und sollten gemäß einer guten klinischen Praxis durchgeführt werden. Detaillierte Durchführungsbestimmungen zu klinischen Versuchen und zur GKP würden aufgestellt, um die Verantwortlichkeiten von Sponsoren und Untersuchern abzuklären. Die Steuerung der klinischen Versuche werde außerordentlich wichtig sein, die Untersucher müßten für die Arbeit richtig qualifiziert sein. Dringend erforderlich sei in diesem Bereich eine Postgraduierten-Diplomausbildung.

REGULATORISCHE VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE UMSETZUNG EINER GUTEN KLINISCHEN PRAXIS

Dr. Ursula Gundert-Remy (Abteilung für Klinische Pharmakologie, Universität Göttingen, Deutschland) erläuterte, daß die von den EU-Mitgliedstaaten angenommenen GKP-Leitlinien bedeutet hätten, daß die westeuropäischen Länder jetzt eine gute klinische Praxis einführen und gewährleisten sollten, daß alle am klinischen Versuchssystem Beteiligten das Konzept und die Durchführungsbestimmungen akzeptierten. Der erste Schritt sei die Schaffung eines regulatorischen Rahmens, der die Verfahren festlege und ihre Aufnahme in die Gesetzgebung ermögliche. Es werde unweigerlich Probleme geben, die Länder fänden bereits jetzt unterschiedliche Lösungen, die ihre nationalen Traditionen und ihre bestehenden nationalen Strukturen berücksichtigten. Bestimmte Punkte könnten für Länder, die die Einführung einer guten klinischen Praxis in Erwägung zögen, hilfreich sein.

Regulatorischer Rahmen

Gesetzgebung

Die Forderung, klinische Versuche müßten gemäß einer guten klinischen Praxis durchgeführt werden, bedeutet, daß verschiedene Elemente der GKP in die Gesetzgebung einfließen müssen. Wo noch kein Gesetz existiert, sollte eines aufgestellt werden, das die Bestimmungen für die Durchführung klinischer Versuche festlegt. Folgende Punkte sollten darin enthalten sein:

- Anmeldung und Genehmigung der Versuche, u. a. Voraussetzungen und Bedingungen (präklinische Daten, Versuchsprotokolle usw.),
- Monitoring der Verfahren, Audits und Inspektionen unter Berücksichtigung des persönlichen Datenschutzes,
- Berichterstattung über Nebenwirkungen,
- Ethikausschüsse und ihre Verpflichtungen,
- Versicherung.

Ethikausschüsse

Ein Ziel der guten klinischen Praxis ist es, der Öffentlichkeit die Sicherheit zu geben, daß klinische Versuche in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien internationaler Leitlinien, wie der Erklärung von Helsinki und den European Guidelines on good clinical practice durchgeführt werden.⁴ Diese Sicherheit gibt die Überprüfung der Versuchsprotokolle durch einen unabhängigen Ethikausschuß vor Beginn des Versuchs. Ethikausschüsse können zentralisiert oder dezentralisiert arbeiten. Ihre Mitglieder können gewählt oder von öffentlichen Einrichtungen ernannt werden. Wo es mehr als einen Ethikausschuß gibt, sollte die Kommunikation zwischen den Ausschüssen organisatorisch festgelegt werden, um einen gemeinsamen Standard garantieren zu können.

GKP-Inspektionsstellen

Zur Durchführung staatlicher Audits (Inspektionen) müssen mit angemessen geschultem Personal ausgestattete Inspektionsstellen geschaffen werden.

Verwaltungsverfahren

Die zweckdienlichen administrativen Verfahren müssen bereitstehen. Ihre Gestaltung kann von Land zu Land unterschiedlich ausfallen.

Zusammenhang mit dem Arzneimittelgenehmigungssystem

Die Genehmigung von Arzneimitteln stützt sich auf klinische Versuchsberichte sowie auf den Nachweis ihrer Qualität und präklinischen Sicherheit. Da klinische Versuche in Übereinstimmung mit GKP-Regeln durchgeführt werden müssen, sind klinische Versuchsberichte mit der Kontrolle ihrer Durchführung zu verknüpfen. In Verbindung mit dem Meldesystem sollte ein zentrales Versuchsregister eingerichtet werden, so daß die für die Beurteilung von Genehmigungsanträgen Zuständigen die Versuchsberichte einsehen können.

Dr. Stanislav Primožic (Pharmazeutische Fakultät, Ljubljana) veranschaulichte die unterschiedliche Art und Weise, in der Arzneimittelbehörden neue chemische Einheiten und Generika evaluieren (Abbildung 1).

⁴ *European guidelines on good clinical practice*. 1st ed. Surrey, Brookwood Medical Publications, 1993 (NLN 35GCP).

Abbildung 1 Standards und Kriterien für die Evaluierung neuer Arzneimittel

NEUE MOLEKULARE EINHEITEN (Ein Hersteller, Patentverfahren läuft)	STANDARDS/KRITERIEN	GENERIKA (Mehrfachquelle, nach Patentierung)
<i>Arzneimittelzulassungsdossier</i>		
Pharmazeutische/chemische Tests	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Gute Herstellungspraxis Gute klinische Praxis </div>	Pharmazeutische/chemische Tests
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Europäische Arzneimittelbücher Arzneimittelbücher der Vereinigten Staaten Japanische Arzneimittelbücher usw. </div>	
Pharmakologische/toxikologische Tests	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Gute Laborpraxis </div>	
Klinische Versuche I, II, III, IV und pharmakokinetische Tests	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Gute klinische Praxis (Gute Laborpraxis) </div>	Bioäquivalenztests
<i>Sonstige Kriterien</i>		
	Bezahlbarkeit	
	Therapeutische Äquivalenz	
	Therapeutische Substitution	

Entwicklungsplan

Der Entwicklungsplan sollte die präklinischen und klinischen Phasen, die biomedizinischen Anforderungen für die sichere und angemessene Durchführung klinischer Versuche und Post-Marketing-Studien (Phase IV) anführen. Versuche der Phase IV sollten nach der guten klinischen Praxis gerechtfertigt und kontrolliert werden, damit sie nicht das einzige Ziel verfolgen, für ein Arzneimittel zu werben oder es zu verkaufen. In Artikel 1.1 der WHO-Leitlinien für die gute klinische Praxis heißt es: „Es ist wichtig für jeden, der einen Versuch mit einem Medizinprodukt am Menschen vorbereitet, daß die spezifischen Ziele, die Probleme und Risiken oder der Nutzen eines bestimmten klinischen Versuchs gründlich erwogen werden und die gewählten Optionen wissenschaftlich fundiert und ethisch gerechtfertigt sind.“

GKP-Inspektionen

Dr. Michael Schmidt (Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Baden-Württemberg, Deutschland) beschrieb den Aufbau der GKP-Aufsichtsbehörde in Deutschland und gab einen Überblick über einige praktische Aspekte der Inspektion klinischer Versuche.

Das deutsche Arzneimittelgesetz von 1976 lege fest, daß sich die Inspektionen klinischer Untersuchungen durch die zuständigen Gesundheitsbehörden auf den Schutz der

menschlichen Versuchspersonen konzentrieren müßten. Die Aufsichtsbehörde sei deshalb verantwortlich für den Schutz der Teilnehmer an klinischen Versuchen, für die Aufklärung der Ärzte und für die Ermittlung von Abweichungen.

Standards für die Planung, Methodik, Durchführung, Berichterstattung und Dokumentation klinischer Versuche seien in einer Richtlinie für nationale GKP-Standards der Inspektion und Registrierung festgehalten, die von Sponsoren, Ärzten und Behörden beachtet werden müsse.

Die Inspektionen bestünden in der Sammlung und gründlichen Durchsicht von Daten zu klinischen Versuchen. Besonders notwendig sei das bei Daten, die beispielsweise im Hinblick darauf, welche Ärzte oder Patienten an einem Versuch beteiligt seien, kritisiert werden könnten. Folgende Gründe könnten zu einer Inspektion führen:

- Routinecheck
- der Arzt führt zahlreiche Versuche durch
- der Versuch hat besondere Teilnehmer (z. B. Senioren, Kinder)
- schlechte Meldetätigkeit
- Beschwerden der Teilnehmer

Inspektionen vor Ort könnten umfassen:

- Wie und von wem die Ärzte ausgewählt werden (gibt es eine „Schwarze Liste“ von Ärzten?)
- die den Patienten und Ärzten mitgeteilten Informationen
- Versicherung
- toxikologische Ergebnisse
- Qualitätssicherungssystem
- Datenhandhabung
- Dokumentation
- gute medizinische Praxisverfahren im Zusammenhang mit Testsubstanzen.

BIOMEDIZINISCHE VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE GKP-COMPLIANCE

Professor Andrzej Czarnecki (Arzneimittelinstitut, Zentralregister für klinische Versuche und pharmakologisches Zentrum, Warschau) beschrieb den langwierigen und teuren Prozeß von der Entwicklung eines neuen Arzneimittels bis zu seiner Marktüberwachung und die Effizienz- und Sicherheitsstudien, die den Hauptsinn klinischer Versuche bilden.

Die Entwicklung eines Arzneimittels brauche von dem Augenblick an, in dem eine Verbindung synthetisiert werde, etwa zehn Jahre und durchlaufe fünf Stadien. Zunächst werde die Pharmakologie getestet und überprüft. Danach würden verschiedene toxikologische Tests durchgeführt, u. a. Tests auf Onkogenität und reproduktive und genetische Toxizität. Nach Zusammenstellung der Grundinformationen könne die neue chemische Einheit in vier Phasen klinischer Versuche eintreten. Für diese Phasen gälten die GKP-Anforderungen.

Präklinische Sicherheitsevaluation

Professor G. Kreutz (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Deutschland) erläuterte die Schnittstelle zwischen Toxikologie und Pharmakologie in klinischen Versuchen und beschrieb In vitro- und Tierstudien, die durchgeführt werden, bevor Arzneimittel am Menschen getestet werden. Die präklinische Sicherheitsevaluation sei ein dynamischer Prozeß, bei der in jeder Phase die toxikologische Sicherheit im Verhältnis zur klinischen Erfahrung bewertet werde. Die präklinische Sicherheitsevaluation verfolge als primäre Ziele:

- die Ermittlung einer unbedenklichen Dosis für die Einleitung klinischer Versuche am Menschen;
- die Ermittlung potentieller Zielorgane der Toxizität und Untersuchungen möglicher Resultate;
- die Ermittlung von Parametern, deren Verlaufsbeobachtung während der klinischen Sicherheitstests wichtig sei.

Verantwortliche Arbeitsteilung

Wichtig sei, daß alle an klinischen Versuchen beteiligten Parteien sich ihrer Aufgabenverantwortung bewußt seien.

- Die Sponsoren seien dafür verantwortlich, alle relevanten Auskünfte über ein Arzneimittel mit den neuesten Erkenntnissen an die Arzneimittelbehörde zu liefern. Dazu gehörten chemische (Wahl der Untersucher), pharmazeutische (Wahl der Stelle), toxikologische (Versicherung), pharmakologische (Monitoring/Audit) und klinische (Analyse unerwünschter Ereignisse) Informationen. Der Sponsor müsse zudem ein unabhängiges Qualitätskontrollprogramm haben und ein Audit des Versuchs durchführen.
- Der Untersucher müsse alle Daten genauestens in einem Fallberichtsformular festhalten, sie gründlich überprüfen und alle unerwünschten Ereignisse melden.
- Der Überprüfer müsse die Berichte des Untersuchers nachgehen.
- Letztlich müßten dann die einschlägigen Behörden ihre Kontroll- und Aufsichtsfunktion wahrnehmen, und alle Beteiligten sollten sicherstellen, daß alle Dokumentation lückenlos und genau vorliege.

ETHIK

Dr. Gaut Gadeholt (Norwegische Arzneimittelkontrollbehörde, Oslo) leitete die Sitzung mit einer Besprechung der Erklärung von Helsinki ein.

Die meisten Artikel der Erklärung von Helsinki seien selbstverständlich. Andere betonten die Unterschiede und möglichen Konflikte zwischen guter Wissenschaft (die reliable Ergebnisse zu möglichst niedrigen Kosten produziere) und Ethik. Ethische Erwägungen seien stark durch Sicherheitsrücksichten beeinflußt. Gute ethische Entscheidungen könnten kaum ohne eine gründliche Analyse der beteiligten Risiken getroffen werden. Deshalb sollten die Mitglieder eines Überprüfungsrats breite medizinische

Kenntnisse besitzen und Zugang zu den relevanten klinischen und toxikologischen Informationen über die jeweiligen Arzneimittel haben.

Sinn einer ethischen Überprüfung sei die Befugnis, NEIN sagen zu können, das könne jedoch auf unterschiedliche Weise geschehen. Beispielsweise sagten ethische Ausschüsse oft, die Durchführung eines Versuchs sei nicht empfehlenswert.

Bei einem Versuch müsse auf folgende Grundprinzipien geachtet werden, nämlich daß:

- er wissenschaftlich tragfähig ist,
- ein Protokoll vorliegt, das auch ethische Statements und externe Gutachten umfaßt,
- das Personal qualifiziert ist,
- seine Bedeutung die damit verbundenen Risiken rechtfertigt,
- die Risiken abgeschätzt wurden,
- die Unverletzlichkeit der Privatsphäre und Persönlichkeit des Patienten gesichert sind,
- der Versuch abgebrochen wird, wenn die Risiken größer sind als erwartet,
- die Resultate exakt veröffentlicht werden,
- die Patienten alle sachgerechten Auskünfte erhalten und nach Aufklärung ihre Einwilligung erteilt haben,
- kein Druck auf die Patienten ausgeübt wurde, um ihre Zustimmung zu erhalten,
- eventuelle Vormünder ihre Einwilligung erteilt haben.

Hohe Risiken seien u. U. ethisch akzeptabel, wenn auch der potentielle Nutzen groß sei. In solchen Fällen müßten die Teilnehmer gründlich und ehrlich aufgeklärt werden.

Die wissenschaftlich beste Art und Weise der Ermittlung eines therapeutischen Effekts seien Placebokontrollen. Ethisch möge das allerdings problematisch sein, weil die Kontrollpatienten nicht behandelt werden. Die Risiken der Nichtbehandlung einer Krankheit müßten im Rahmen der ethischen Analyse eingeschätzt werden. Artikel 5 der Erklärung von Helsinki bestimme: „Jedem biomedizinischen Forschungsprojekt am Menschen sollte eine gründliche Einschätzung der voraussagbaren Risiken im Vergleich zu den vorhersehbaren Vorteilen für die Versuchsperson oder andere vorausgehen. Die Sorge um die Interessen der Versuchsperson müssen immer über den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft stehen“.

Für eine Studie, die nachweisen solle, daß ein therapeutischer Effekt ebenso gut sei wie eine bereits etablierte Behandlung, brauche man u. U. mehr Patienten als für eine placebokontrollierte Studie. Erörtert werden sollte auch das ethisch Problematische einer Studie, die eine größere Anzahl von Patienten einer experimentellen Behandlungsform aussetze, deren Risiken kaum bekannt seien. Folgende Kontrollfragen könnten gestellt werden: Ist das Placebo (in)aktiv? Welche Charakteristika hat das einschlägige Vergleichs Arzneimittel? Wie hoch ist die relevante Dosis?

Bias sollte vermieden werden.

Spezielle Problembereiche sind u. a. folgende:

- Arzneimittelforschungen an Patienten mit medizinischen Leiden, die als Kontraindikationen für die Behandlung gelten (das sei ein wichtiger Punkt für die Festlegung von Vorsichtsmaßnahmen, die eine künftige Behandlung ermöglichen könnten);
- Untersuchungen an Menschen, die das Risiko nicht verstehen können;
- Untersuchungen neuer chemischer Einheiten, für die u. U. zunächst medizinische und präklinische Daten analysiert werden müssen, um zu zeigen, daß die Untersuchung am Menschen unethisch ist;
- Untersuchungen neuer chemischer Einheiten, die nachweislich nicht sicherer oder effizienter sind als bereits etablierte Therapien.

PRAKTISCHE UMSETZUNG EINER GUTEN KLINISCHEN PRAXIS

Professor Hvidberg erläuterte, daß es für die Durchführung der GKP verschiedene Gründe gebe, nämlich wissenschaftliche, ethische, wirtschaftliche und erzieherische. Die gute klinische Praxis sei jedoch erst dann möglich, wenn die dafür erforderliche Gesetzgebung und die gesamte Infrastruktur für die Durchführung qualitativ hochwertiger klinischer Versuche bereitstehe, was klinische Sachkenntnis, medizinische Einrichtungen, einen regulatorischen Verwaltungsapparat und ein ethisches Überprüfungssystem umfasse. Genauso wichtig sei, daß sich Sponsoren und Untersucher ihrer Verantwortlichkeiten bewußt seien und sich dem Konzept der GKP verpflichtet fühlen müßten. Außerdem müßten für alle Beteiligten ausreichende Ressourcen vorgesehen werden.

Es gebe nicht nur ein System für die Umsetzung einer guten klinischen Praxis. Die Länder hätten unterschiedliche Rechtssysteme, Verwaltungstraditionen und Einstellungen zur Arzneimittelbehandlung und zeigten eine unterschiedliche Bereitschaft zur Zuweisung von Ressourcen. Selbst in den hochindustrialisierten Ländern habe man für die Festlegung von GKP-Standards und ihre Umsetzung Jahre gebraucht. Kleine, mit dem medizinischen und regulatorischen Stand und den Traditionen eines Landes zu vereinbarende Schritte würden schließlich die Entwicklung in die richtige Richtung lenken. Allen Maßnahmen zur Verbesserung der Wissenschaftlichkeit klinischer Versuche gehe normalerweise ein langer erzieherischer Zeitraum voraus. Kulturelle Unterschiede seien ebenfalls ein erheblicher Faktor.

Alle Länder, die daran dächten, eine gute klinische Praxis einzuführen, sollten einen kleinen Ausschuß einrichten, der sich ernsthaft mit den Punkten befassen müsse, die auf diesem Symposium aufgebracht worden seien, um beurteilen zu können, ob die Gegebenheiten des Landes mit den GKP-Anforderungen in Einklang gebracht werden könnten. Die nächste Phase sei die Aufstellung eines Plans.

Zur Frage, ob eine gute klinische Praxis die Arzneimitteltherapie verbessern würde, meinte Professor Hvidberg, daß die GKP:

- Versuchspersonen in experimentellen therapeutischen Behandlungen schützen würde;
- die Generierung und Berichterstattung abhängiger Daten zum Nutzen künftiger Patienten gewährleisten würde;
- eine bessere und effektivere Ressourcennutzung fördern würde;
- Standards hervorbringen würde, die letztlich einen Einfluß auf die Arzneimitteltherapie allgemein haben würden, und
- den Klinikern bewußtmachen würde, daß objektive und wissenschaftlich begründete Resultate die notwendige Grundlage der Arzneimitteltherapie bilden müssen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN UND EMPFEHLUNGEN

1. Die schwierige Wirtschaftslage und fehlende finanzielle Unabhängigkeit der Fachkräfte in vielen MOE-/GUS-Ländern bringt es mit sich, daß sich die Länder bei der Einführung klinischer Versuche und der guten klinischen Praxis in unterschiedlichen Entwicklungsphasen befinden. Einige Länder brauchen Zeit, um allgemeine europäische Standards zu erreichen. Die WHO könnte helfen, indem sie Partnerschaftsprojekte zwischen Ländern unterstützt, die in dieser Hinsicht mehr oder weniger weit fortgeschritten sind.
2. Bei der Inspektion handelt es sich um die Überprüfung eines Versuchs, nicht um Evaluation oder Polizeikontrolle. Die Inspektoren sollten ungehinderten Zugang zur gesamten Dokumentation eines Versuchs haben und die rechtliche Befugnis besitzen, einen Versuch zu stoppen. Sehr wichtig ist auch, daß sie die schriftliche Zustimmung der Patienten und das Datum der Einverständniserklärung inspizieren.
3. Ethische Fragen sind schwierig. Wichtig ist, daß man das richtige Gleichgewicht zwischen dem Schutz der Versuchsperson, dem Nutzen für den Patienten, dem Vorteil für die Gesellschaft, dem wissenschaftlichen Fortschritt und der Freiheit der Forschung findet.
4. Die Unabhängigkeit von Ethikausschüssen ist eine wichtige und komplizierte Angelegenheit. In jedem Land sollte es mehr als einen Ethikausschuß geben.
5. Erfahrungen haben gezeigt, daß von Pharmaunternehmen gesponserte klinische Versuche normalerweise besser sind als solche, die nicht von der Pharmaindustrie getragen werden.
6. Einige Länder haben Gesetze eingeführt, die das Recht der Öffentlichkeit auf Akteneinsicht festlegen. Das könnte zu Datenschutzproblemen führen. Die Vertraulichkeit der Daten muß im Gesetz erhalten bleiben. In diesem Zusammenhang ist die ethische Haltung des Untersuchers äußerst wichtig. Die Versuchsperson muß wissen und der Tatsache zustimmen, daß persönliche Auskünfte über sie bei Monitoring, Audit oder Inspektion des Versuchs durch dazu befugte Personen (den Sponsor oder zuständige Behörden) überprüft werden könnten und daß solche sich auf ihre Beteiligung an dem Versuch beziehenden Informationen vertraulich behandelt und nicht öffentlich zugänglich gemacht werden. (Dieses Prinzip muß im

Lichte nationaler Gesetze und Durchführungsbestimmungen u. U. modifiziert werden.)

7. Die Antragsteller sollten sehr gute Gründe für klinische Versuche mit Kindern haben, und solche Versuche sollten strengsten Kontrollen unterworfen sein.
8. Das Regionalbüro sollte:
 - bereit sein, Stellungnahmen zu Arzneimittelgesetzen abzugeben,
 - die gute klinische Praxis in das Arzneimittelprogramm und dessen Projekte aufzunehmen,
 - an die Teilnehmer einen Fragebogen zu verschicken und Dokumente und Informationen über die GKP zu sammeln, um sie analysieren und die Situation in den Ländern vergleichen zu können,
 - einen einfachen Leitfaden zur Durchführung der GKP abfassen und
 - bereit sein, nach zwei Jahren ein weiteres Symposium zu veranstalten, wenn die Mittel dafür vorhanden sind.
9. Die Teilnehmer sollten Arbeitsgruppen zur Weiterentwicklung der guten klinischen Praxis in ihren Ländern einrichten.

*Anhang I***ERKLÄRUNG VON HELSINKI****EMPFEHLUNGEN FÜR MIT BIOMEDIZINISCHER FORSCHUNG AM
MENSCHEN BEFASSTE ÄRZTE⁵****EINLEITUNG**

Aufgabe des Arztes ist es, die Gesundheit des Menschen zu schützen. Sein Wissen und Gewissen sind der Erfüllung dieses Auftrags gewidmet.

Die Genfer Erklärung der Weltärzteversammlung verpflichtet den Arzt mit den Worten: "Der Gesundheit meines Patienten gilt meine erste Überlegung", und im internationalen Kodex für ärztliche Ethik wird erklärt: "Ein Arzt darf bei ärztlicher Versorgung, die dazu führen könnte, daß der physische und psychische Zustand eines Patienten geschwächt wird, nur im Interesse des Patienten handeln."

Biomedizinische Forschung am Menschen muß den Sinn haben, diagnostische, therapeutische und prophylaktische Verfahren und das Verständnis der Ätiologie und Pathogenese von Krankheiten zu verbessern.

In der derzeitigen medizinischen Praxis bergen die meisten diagnostischen, therapeutischen oder prophylaktischen Verfahren Gefahren. Das gilt insbesondere für die biomedizinische Forschung.

Der medizinische Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich teilweise auf Versuche am Menschen stützen muß.

Im Bereich der biomedizinischen Forschung muß grundlegend unterschieden werden zwischen medizinischer Forschung, die im wesentlichen diagnostische oder therapeutische Ziele für einen Patienten verfolgt, und ärztlicher Forschung, deren Gegenstand im wesentlichen rein wissenschaftlich ist, ohne für die den Forschungsarbeiten unterworfenen Person einen direkten diagnostischen oder therapeutischen Wert zu implizieren.

Besondere Vorsicht ist bei der Durchführung von Forschungsarbeiten geboten, die sich auf die Umwelt auswirken könnten, und das Wohlergehen von für Forschungszwecke benutzten Tieren ist zu respektieren.

Da es unabdingbar ist, daß die Ergebnisse von Laborversuchen auf den Menschen angewendet werden, um den wissenschaftlichen Wissensfundus zu fördern und der leidenden Menschheit helfen zu können, hat die Weltärzteversammlung die folgenden Empfehlungen aufgestellt, die alle mit biomedizinischer Forschung am Menschen

⁵ Verabschiedet von der 18. Weltärzteversammlung, Helsinki, Finnland, Juni 1964. Änderungen durch die 29. Weltärzteversammlung, Tokio, Japan, Oktober 1975, die 35. Weltärzteversammlung, Venedig, Italien, Oktober 1983 und die 41. Weltärzteversammlung, Hongkong, September 1989.

befähigte Ärzte leiten sollen. Sie sollten in Zukunft immer wieder überprüft werden. Dabei ist zu betonen, daß die Standards in der vorgelegten Form nur eine weltweit geltende Orientierungshilfe für Ärzte darstellen. Sie entbinden die Ärzte nicht von der strafrechtlichen, zivilrechtlichen und ethischen Haftbarkeit im Rahmen der Gesetze ihres jeweiligen Landes.

GRUNDPRINZIPIEN

1. Biomedizinische Forschung am Menschen muß allgemein akzeptierten wissenschaftlichen Prinzipien entsprechen und sollte sich auf angemessen durchgeführte Labor- und Tierversuche sowie auf eine gründliche Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur gründen.
2. Plan und Durchführung eines jeden Versuchsverfahrens am Menschen sollten klar in einem Versuchsprotokoll festgelegt werden, das zur Behandlung, Stellungnahme und Anleitung an einen vom Untersucher und vom Sponsor unabhängigen, besonders dafür eingesetzten Ausschuß weitergeleitet werden sollte, vorausgesetzt, dieser unabhängige Ausschuß stimmt mit den Gesetzen und Durchführungsbestimmungen des Landes, in dem der Forschungsversuch durchgeführt wird, überein.
3. Biomedizinische Forschung am Menschen sollte nur von wissenschaftlich dazu qualifizierten Personen und unter Aufsicht einer klinisch kompetenten Person durchgeführt werden. Die Verantwortung für die menschliche Versuchsperson muß immer bei einer ärztlich qualifizierten Person liegen und darf nie auf der Versuchsperson lasten, auch wenn diese ihre Einwilligung erteilt hat.
4. Biomedizinische Forschung am Menschen ist nur dann legitim, wenn die Bedeutung des Forschungsziels im Verhältnis zu dem ihr innewohnenden Risiko für die Versuchsperson steht.
5. Jedem biomedizinischen Forschungsprojekt am Menschen sollte eine gründliche Einschätzung der voraussagbaren Risiken im Vergleich zu den vorhersehbaren Vorteilen für die Versuchsperson oder andere vorausgehen. Die Sorge um die Interessen der Versuchsperson müssen immer über den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft stehen.
6. Das Recht der Versuchsperson auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muß immer respektiert werden. Es sind alle Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, damit die Privatsphäre der Versuchsperson respektiert wird und die Auswirkungen der Studie auf die physische und psychische Unversehrtheit sowie die Persönlichkeit der Versuchsperson auf ein Mindestmaß beschränkt bleiben.
7. Ärzte sollten sich nicht an Forschungsprojekten am Menschen beteiligen, es sei denn, sie sind davon überzeugt, daß die damit verbundenen Gefahren für vorausagbar gehalten werden. Ärzte sollten jede Untersuchung abbrechen, wenn sie meinen, daß die Gefahren den möglichen Nutzen überwiegen.
8. Bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse ist der Arzt zur Wahrung der Resultatgenauigkeit verpflichtet. Nicht mit den Prinzipien der vorliegenden Erklärung übereinstimmende Versuchsberichte sollten nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.

9. Bei jeder Forschung am Menschen müssen alle potentiellen Versuchspersonen ausreichend über die Ziele, Methoden, den voraussichtlichen Nutzen und die potentiellen Gefahren der Studie und die möglicherweise damit verbundenen Unannehmlichkeiten aufgeklärt werden. Sie sollten davon in Kenntnis gesetzt werden, daß es ihnen freisteht, sich nicht an der Studie zu beteiligen, und daß sie ihre Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ungehindert zurückziehen können. Nach dieser Aufklärung sollte der Arzt die freiwillige, vorzugsweise schriftliche Zustimmung der jeweiligen Person einholen.
10. Wenn der Arzt nach Aufklärung die Zustimmung zur Beteiligung an dem Forschungsprojekt einholt, sollte er besonders darauf achten, ob die Person in einem Abhängigkeitsverhältnis zu ihm steht oder vielleicht unter Zwang einwilligt. In diesem Fall sollte die Einwilligung nach Aufklärung von einem Arzt eingeholt werden, der nicht an der Untersuchung beteiligt und von dieser offiziellen Beziehung völlig unabhängig ist.
11. Im Fall der Geschäftsuntüchtigkeit einer Person sollte die Einwilligung nach Aufklärung in Übereinstimmung mit der Gesetzgebung des Landes vom Vormund der Person eingeholt werden. In den Fällen, in denen die Person physisch oder psychisch unfähig ist, nach Aufklärung ihre Zustimmung zu geben, oder wenn es sich um Minderjährige handelt, ersetzt die Erlaubnis des fürsorgeberechtigten Verwandten in Übereinstimmung mit der Gesetzgebung des Landes diejenige der Person selbst.

Sobald Minderjährige praktisch imstande sind, ihre Zustimmung zu geben, muß neben der Einwilligung des jeweiligen Vormunds auch die Einwilligung des Minderjährigen eingeholt werden.
12. Das Forschungsprotokoll sollte immer eine Angabe der damit verbundenen ethischen Überlegungen enthalten und angeben, daß die in der vorliegenden Erklärung aufgestellten Prinzipien eingehalten sind.

MEDIZINISCHE FORSCHUNG IN VERBINDUNG MIT PROFESSIONELLER FÜRSORGE (KLINISCHE FORSCHUNG)

1. In der Behandlung des Kranken muß der Arzt ungehindert eine neue diagnostische und therapeutische Maßnahme einsetzen können, wenn diese nach seinem Urteil die Hoffnung bietet, Leben zu retten, Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu lindern.
2. Der potentielle Nutzen, die möglichen Gefahren und Unannehmlichkeiten einer neuen Methode sollten gegen die Vorteile der besten zum jeweiligen Zeitpunkt üblichen diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden.
3. In allen medizinischen Studien sollten alle Patienten - darunter auch die Mitglieder einer Kontrollgruppe - die Gewißheit der nachweislich besten diagnostischen und therapeutischen Methode haben.
4. Die Weigerung des Patienten, an einer Studie teilzunehmen, darf die Beziehung zwischen Arzt und Patient nie beeinträchtigen.
5. Wenn der Arzt es für wesentlich hält, nach erfolgter Aufklärung keine Einwilligung einholen zu müssen, sollten die spezifischen Gründe für diesen Vorschlag in dem

dem unabhängigen Ausschuß vorzulegenden Versuchsprotokoll angeführt werden (I,2).

6. Der Arzt kann medizinische Forschung, die das Erlangen neuer medizinischer Erkenntnis bezweckt, nur in dem Umfang mit professioneller Fürsorge verbinden, in dem diese medizinische Forschung durch ihren potentiellen diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Patienten gerechtfertigt ist.

NICHTTHERAPEUTISCHE BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG AM MENSCHEN (NICHTKLINISCHE BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG)

1. Bei der rein wissenschaftlichen Anwendung medizinischer Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes, Schützer von Leben und Gesundheit der Person, an der die biomedizinische Forschung durchgeführt wird, zu verbleiben.
2. Die Versuchspersonen sollten Freiwillige sein – entweder gesunde Personen oder Patienten, deren Krankheit keinen Zusammenhang mit dem Versuchsplan hat.
3. Der Untersuchungsleiter oder das Untersuchungsteam sollte die Forschungsarbeit einstellen, wenn die Fortführung nach ihrem Urteil der einzelnen Versuchsperson schaden würde.
4. Bei der Forschung am Menschen sollte die Rücksicht auf das Wohlergehen der Versuchsperson immer Vorrang vor dem wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Interesse haben.

Anhang 2

HINTERGRUNDDOKUMENTATION

Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983; and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989.

WHO Technical Report Series, No. 850, 1995 (*The use of essential drugs. Annex 3: Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: Sixth report of the WHO Expert Committee*).

International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1993.

Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. EEC Note for Guidance. *Pharmacology and toxicology*, 67: 361–372 (1990).

European GCP guidelines. 1st ed. Surrey, Brookwood Medical Publications, 1993 (NLN 35GCP).

Inspection: requirements, strategies and consequences: report on a Nordic Workshop, Stockholm, 19–20 September 1994. Uppsala, Nordic Council on Medicines, 1994.

Guidelines and recommendations for European ethics committees. Brussels, European Forum for Good Clinical Practice, 1995.

Clinical trials of medicinal products. Danish guideline on notification according to the Medicines Act. Denmark, The National Board of Health, 1993.

*Anhang 3***PROGRAMM****Monday, 11 December**

- 18.00 – 19.00 Registration
 19.30 Welcome dinner-buffet hosted by the Federal Ministry of Health, Bonn

Tuesday, 12 December

- 08.00 Registration
- 09.00 **Opening session: Setting the scene**
 Welcome addresses
 Mr Kurt Fonnesbæk Rasmussen, Acting Regional Adviser for Pharmaceuticals,
 WHO Regional Office for Europe
 Dr Hermann Josef Pabel, Ministry of Health, Bonn
- Opening remarks
 Dr J. Idänpään-Heikkilä, Director, Division of Drug Management and Policies, WHO headquarters
- Introduction
 Professor Eigill F. Hvidberg (*Chairperson*), National Board of Health, Denmark
- Overview of WHO's assistance to official drug regulatory agencies in
 CCEE/NIS Dr Natela Menabde, WHO/EURO Programme for Pharmaceuticals in
 CCEE/NIS
- 10.30 *Coffee break*
- 11.00 **Session 1: Overview of the GCP situation in Europe**
 Introduction by Professor Eigill F. Hvidberg
 Mr Kálmán Várady, Hungary
 Dr Samvel Azatyan, Armenia
 Professor Dogdurbek Adambekov, Kyrgyzstan
 Open discussion
- 13.00 *Lunch*
- 14.00 **Session 2: Regulatory prerequisites for implementing GCP**
 Introduction by Professor Ursula Gundert-Remy, Department of Clinical Pharmacology, University of Göttingen, and Dr Michael Schmidt, Ministry of Labour, Health and Social Affairs, Baden Württemberg
- Legislation
 Ethics committee system
 GCP inspectorates
 Administrative procedures
 Linkage to the drug approval system
 Open discussion
- 15.30 *Coffee break*
- 16.00 – 17.30 Session 2 (continued)
- 19.00 *Dinner*

Wednesday, 13 December

- 09.00 **Session 3: Biomedical prerequisites for GCP compliance**
Introduction by Professor Andrzej Czamecki, Drug Institute, Warsaw
 Nonclinical requirements
 Clinical requirements
 Biostatistics
 The phases of clinical drug development
 Investigators' and sponsors' responsibilities
 Open discussion
- 10.30 *Coffee break*
- 11.00 Session 3 (continued)
- 12.30 *Lunch*
- 13.30 **Session 4: Ethics**
Introduction by Dr Gaut Gadeholt, Norwegian Medicines Control Authority,
Oslo
 Criteria for ethics requirements
 National/regional examples
 Open discussion
- 15.00 *Coffee break*
- 15.30 **Session 5: Practical implementation of GCP**
Introduction by Professor Eigill F. Hvidberg
 How and when would you implement GCP in your own country?
 Open discussion
- 17.00 Closure of the Symposium
- 19.00 *Farewell dinner*

Anhang 4

TEILNEHMER

Albanien

Dr. Gezim Bocari
Universität Tirana, medizinische Fakultät, Tirana

Armenien

Dr. Samvel Azatyan
Leiter, Abteilung Arzneimittelsicherheit und rationale Arzneimittelverwendung, DMTA,
Erewan

Aserbaidshan

Dr. Tofiq Mirsoyev
c/o Dr. Umniashkin, Leiter, Abteilung Internationale Beziehungen, Ministerium für Ge-
sundheit der Republik Aserbaidshan, Baku

Belarus

Michael Kevra
Medizinisches Institut, Minsk

Bosnien-Herzegowina

Darko Jaksic
Arzneimittelkontrollstelle, Sarajewo

Bulgarien

Nina Vankova
Staatliches Arzneimittelinstitut, Sofia

Estland

Peeter Jaanson
Staatliches Amt für Arzneimittel, Tartu

Georgien

Zaza V. Chapidchadze
Apt. 56, Budapestis Str. 10, 380060 Tiflis

Kasachstan

Dr. Kelesbek A. Abdullin
Leiter, Abteilung Arzneimittelqualitätskontrolle und Standardisierung medizinischer Aus-
rüstung, Ministerium für Gesundheit, Almaty

Kirgisistan

Professor Dogdurbek Adambekov
Mitglied des pharmakologischen Ausschusses, Ministerium für Gesundheit, Bischkek

Kroatien

Ivana Staresinic-Sernhorst
Abteilung Arzneimittel, Ministerium für Gesundheit, Zagreb

Lettland

Dr. Valdis Mikazans
Stellvertretender Vorsitzender des Ausschusses für Pharmakologie und Arzneimittellisten
der Republik Lettland, Abteilung Apotheken, Ministerium für Soziales, Riga

Republik Moldau

Victor Ion Gicavii
Präsident des pharmakologischen Ausschusses, Ministerium für Gesundheit, Kischinew

Rumänien

Anca Maria Dragan
Staatliches Institut für Arzneimittelkontrolle, Bukarest

Russische Föderation

Elena Barmanova
Staatliches Institut für vorklinische und klinische Arzneimittelgutachten, Ministerium für
Gesundheit und medizinische Industrie, Moskau

Slowakei

Pavol Gibala
Staatliches Institut für Arzneimittelkontrolle, Bratislava

Slowenien

Dr. Stanislav Primožic
Medizinische Fakultät, Ljubljana

Tadschikistan

Dr. Narzullo Saidov Boboevich
Ministerium für Gesundheit, Duschanbe

Tschechische Republik

Frantisek Perlk
Staatliches Institut für Arzneimittelkontrolle, Prag

Turkmenistan

Orazgoul Toidjanova
Ministerium für Gesundheit, Aschgabat

Ukraine

Dr. Vladimir Kovalenko
Leiter, Ukrainisches Zentrum für klinische Versuche, c/o Ministerium für Gesundheit,
Kiew

Ungarn

Kálmán Várady
Aufsichtsführender für gute klinische Praxis, Staatliches Pharmazie-Institut, Budapest

Berater auf Zeit

Professor Andrzej Czarnecki
Arzneimittelinstitut, Warschau, Polen

Dr. Karl Feiden
Bundesministerium für Gesundheit, Bonn, Deutschland

Dr. Gaut Gadeholt
Norwegische Arzneimittelkontrollbehörde, Oslo, Norwegen

Dr. Hans Ulrich Gleim
Bundesministerium für Gesundheit, Bonn, Deutschland

Professor Ursula Gundert-Remy
Abteilung Klinische Pharmakologie, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland

Professor Eigill F. Hvidberg (*Vorsitzender*)
Staatliches Gesundheitsamt, Brønshøj, Dänemark

Professor G. Kreutz
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin, Deutschland

Dr. Hermann Josef Pabel
Bundesministerium für Gesundheit, Bonn, Deutschland

Dr. Michael Schmidt
Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Baden-Württemberg, Stuttgart,
Deutschland

Hildegard Schmidt
Bundesministerium für Gesundheit, Bonn, Deutschland

Weltgesundheitsorganisation

Regionalbüro für Europa

Jette Almdal
Programmassistentin

Irina Ljungdahl
Sekretärin

Einar Magnusson (*Berichterstatter*)
Berater

Dr. Natela Menabde
Berater

Anna Oganessian
Verwaltungsassistentin, WHO-Verbindungsbüro, Erewan

Kurt Fonnesbæk Rasmussen
Amtierender Regionalbeauftragter für Arzneimittel
Kordinator, Arzneimittelprogramm in den MOE-/GUS-Ländern

Hauptbüro

Dr. J. Idänpään-Heikkilä
Direktor, Division of Drug Management and Policies