

Nationale Gesetze zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln in ausgewählten europäischen Mitgliedsstaaten – eine Untersuchung von Regelungen zu drei repräsentativen Patientengruppen von vulnerablen Prüfungsteilnehmern

Janna K. Schweim, *Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsmedizin Essen*

Inhalt

A. Einleitung	2
B. Hauptteil	2
I. Deutschland	3
II. Frankreich	7
III. Italien	13
IV. Spanien	16
V. Portugal	22
VI. Österreich	25
VII. Belgien	29
VIII. Niederlande	35
IX. Vereinigtes Königreich	38
X. Irland	43
XI. Polen	45
XII. Tschechien	49
XIII. Ungarn	54
XIV. Dänemark	60
XV. Finnland	65
XVI. Schweden	67
C. Zusammenfassung	71
D. Tabellen	72
E. Abkürzungen	72
F. Literaturverzeichnis	73

A. Einleitung

Im Rahmen einer Untersuchung zu klinischen Prüfungen mit vulnerablen Patientengruppen erfolgte eine repräsentative Auswahl von Ländergesetzen von 16 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU), welche die „Clinical Trials Directive“ (CTD) 2001/20/EC (European Parliament, 4 April 2001) im Zeitraum zwischen 2003 und 2007 umgesetzt haben. Anlass war die Bearbeitung des Dissertationsthemas „Vergleichende Untersuchung zwischen der nationalen Umsetzung der „EU Clinical Trials Directive“ und dem Verbesserungspotenzial durch die „EU Clinical Trials Regulation“ (CTR) – eine Analyse der europäischen und nationalen Gesetze sowie durchgeführter klinischer Prüfungen unter besonderer Berücksichtigung vulnerabler Patientengruppen“. Die Regelungen zu vulnerablen Teilnehmern an klinischen Prüfungen lagen zum Teil in einer (inoffiziellen) englischen Übersetzung vor, wurden aber zum Teil auch, vor allem aus dem Englischen sowie aus anderen Landessprachen (z.B. Französisch, Spanisch, Portugiesisch), übersetzt und analysiert. Die Untersuchung konzentrierte sich dabei auf die Umsetzung von Vorgaben der CTD zu klinischen Prüfungen mit Minderjährigen und nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen. Insbesondere wurden auch vorhandene nationale Vorschriften zu sog. Notfallpatienten, d.h. Erwachsenen, die aufgrund eines vorübergehenden Zustands nicht fähig sind, selber eine Einwilligung zur Prüfungsteilnahme zu erklären, berücksichtigt. Die CTD selber gab keine Vorschriften zu Notfallpatienten als Prüfungsteilnehmern vor. Regelungen zu schwangeren, gebärenden und stillenden Frauen sowie Personen, die aufgrund einer gerichtlichen oder behördlichen Entscheidung inhaftiert oder gegen ihren Willen hospitalisiert oder in einer medizinischen oder sozialen Einrichtung untergebracht sind, wurden in der Analyse bewusst ausgeklammert, um die Untersuchung auf die Vorschriften zu Minderjährigen, dauerhaft nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen und Notfallpatienten zu konzentrieren. Die genauere Betrachtung der Umsetzungsgenauigkeit der CTD in den EU-Mitgliedsstaaten zum jetzigen Zeitpunkt war von besonderer Relevanz, aufgrund des bevorstehenden Wirksamwerdens der „Clinical Trials Regulation“ (EU) No 536/2014 (CTR) (European Parliament, 16 April 2014). Dieses europäische Gesetz wurde zur Verbesserung von Defiziten der CTD erlassen und soll diese mit unmittelbarer Gültigkeit in den EU-Mitgliedsstaaten zukünftig vollständig ersetzen.

B. Hauptteil

Die Regularien der 16 EU-Mitgliedsstaaten zu klinischen Prüfungen an Minderjährigen und dauerhaft sowie vorübergehend nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen (letztere: sog. Notfallpatienten) wurden im Detail untersucht und aufgelistet. Redundanzen von Vorschriften, welche z.B. sowohl bei Minderjährigen als auch bei Erwachsenen (nahezu) wortgleich vorkommen, wurden bereinigt und kenntlich gemacht. Bei einigen EU-Staaten erfolgte zudem ein kurzer Ausblick auf die zukünftigen nationalen Veränderungen infolge der CTR.

I. Deutschland

Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), in der Fassung des „2. Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“, (sog. 16. AMG-Novelle, (Deutscher Bundestag, 19. Oktober 2012)), widmet sich dem Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen in einem eigenen Abschnitt 6: Insbesondere die §§ 40, 41 AMG befassen sich mit der Voraussetzung einer wirksamen Einwilligungserklärung und der Teilnahme von Probanden und Patienten an klinischen Prüfungen.

1. Zunächst stellen § 40 Abs. 1 bis Abs. 2a AMG [alte Fassung, (a.F.)] allgemeine Voraussetzungen auf:
 - a. Grundsätzlich werden nur Personen, die volljährig und in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten und nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind, als fähig angesehen, eine eigene Entscheidung zu treffen und eine wirksame Einwilligungserklärung abzugeben.
 - b. Die Aufklärung muss Informationen über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung sowie über das Recht des Prüfungsteilnehmers, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu beenden, beinhalten und soll sowohl aus einer schriftlichen Patienteninformation in laienverständlicher Sprache als auch einem Gespräch mit dem Prüfer bestehen.
 - c. Zusätzlich muss der Prüfungsteilnehmer über Zweck und Umfang der Erhebung und Verwendung seiner personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, in der klinischen Prüfung sowie über Maßnahmen, die zum Schutz der Daten vor unberechtigtem Zugriff ergriffen werden, aufgeklärt werden.
 - d. Die Einwilligungserklärung soll schriftlich erteilt werden, ein Widerruf ist jederzeit ohne Nachteile für den Prüfungsteilnehmer möglich. Ausnahmsweise ist die Abgabe einer mündlichen Einwilligungserklärung möglich, z.B. wenn die betroffene Person nicht schreiben kann und ein Zeuge, der kein Mitglied der Prüfgruppe ist, bei der Aufklärung anwesend ist.
2. Ergänzend beinhaltet das AMG besondere Regelungen zur Teilnahme von vulnerablen Personen, insbesondere Minderjährigen und nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen, in klinischen Prüfungen. Grundsätzlich sind klinische Arzneimittelversuche gemäß Mand, E., Stückrath, N. (2006) nur zur Heilung minderjähriger und nicht-einwilligungsfähiger erwachsener Kranker und nicht als nicht-therapeutische Versuche zulässig. Gemäß § 40 Abs. 4 Nr. 1 AMG (a.F.) ist eine eindeutige medizinische Indikation erforderlich, damit ein neuartiges Arzneimittel für die Diagnose oder Prophylaxe einer Erkrankung bei einem Minderjährigen angewendet werden darf.
3. Da Arzneimittel zunächst immer an Erwachsenen erprobt werden sollen, ergibt sich die Notwendigkeit für eine klinische Prüfung mit Minderjährigen erst, wenn die Erwachsenenstudie ungeeignet ist, um Fragen hinsichtlich der Gesundheit Minderjähriger zu beantworten. Dazu heißt es in § 40 Abs. 4 Nr. 2 AMG: „Die klinische Prüfung an Erwachsenen oder andere Forschungsmethoden

dürfen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen.“ In Deutschland wird ein Minderjähriger gemäß § 2 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) als eine Person definiert, die noch nicht das Alter von 18 Jahren erreicht hat und keine rechtlich bindende Willenserklärung abgeben kann, die für ihn mit Nachteilen verbunden sein könnte. Diese Art von rechtlich bindenden Erklärungen benötigt gemäß § 107 BGB die Zustimmung der gesetzlichen Vertreter, dies sind gemäß § 1627 Abs. 1 S. 2 BGB grundsätzlich beide Eltern. Als Konsequenz dieser gesetzlichen Vorschriften kann ein Minderjähriger nicht eigenständig wirksam in die Teilnahme an einer klinischen Prüfung einwilligen.

- a. Stattdessen müssen die gesetzlichen Vertreter über alle Umstände der klinischen Prüfung aufgeklärt werden und auf dieser Grundlage die Einwilligung erklären oder nicht. Diese Erklärung soll dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen.
 - b. Zur Ermittlung dieses mutmaßlichen Willens soll, soweit möglich, der Minderjährige entsprechend seines Alters und seiner geistigen Reife aufgeklärt werden. Wenn der Minderjährige die Teilnahme verweigert, ist sein Wille zu respektieren. Wenn der Minderjährige in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, so ist seine Einwilligung zusätzlich erforderlich.
 - c. Die klinische Prüfung unter Beteiligung von Minderjährigen soll für diese mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein, der Belastungsgrad und die Risikoschwelle müssen vom Prüfer regelmäßig überprüft werden.
 - d. Zusätzliche Anforderungen kommen gemäß § 41 Abs. 2 AMG (a.F.) hinzu, wenn das zu prüfende Arzneimittel zur Behandlung einer Erkrankung angewendet werden soll, an der der Minderjährige leidet: So muss die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels angezeigt sein, um das Leben des Minderjährigen zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern.
 - e. Alternativ ist die klinische Prüfung möglich, wenn damit ein Gruppennutzen für andere Minderjährige, die an der gleichen Krankheit leiden, einhergeht, wenn sie unbedingt erforderlich ist, um anderweitig gewonnene Forschungsergebnisse zu bestätigen, zur Behandlung eines klinischen Zustands angewendet wird und für den Minderjährigen nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden ist, d.h., die mit der Prüfungsteilnahme einhergehenden Gesundheitsbeeinträchtigungen und Unannehmlichkeiten sind lediglich sehr geringfügig und allenfalls vorübergehend.
4. Wie bei einem Minderjährigen, der an einer Krankheit leidet, soll die klinische Prüfung bei einer volljährigen Person, bei der das zu prüfende Arzneimittel angewendet wird, gemäß § 41 Abs. 1 AMG (a.F.) erfolgen, entweder um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern oder mit einem direkten Gruppennutzen für die Patienten verbunden sein, die an der gleichen Krankheit leiden. Wenn eine volljährige Person, die an einer

Krankheit leidet, nicht in der Lage ist, selber die Einwilligung für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung zu erklären, gelten zu deren Schutz zusätzliche Voraussetzungen gemäß § 41 Abs. 3 AMG (a.F.):

- a. Wie bei der klinischen Prüfung am Minderjährigen, muss sich die Forschung auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, an dem der Prüfungsteilnehmer leidet und darf nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein.
 - b. Zudem muss die klinische Prüfung unbedingt erforderlich sein, um anderweitig gewonnene Daten zu bestätigen und es muss die begründete Erwartung bestehen, dass der Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates für die betroffene Person die Risiken überwiegt oder keine Risiken mit sich bringt.
 - c. Anders als bei Minderjährigen darf die klinische Prüfung bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen jedoch nicht nur zu einem Gruppennutzen führen, sondern der konkrete Prüfungsteilnehmer soll einen individuellen Nutzen aus seiner Teilnahme ziehen.
 - d. Stellvertretend für den nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen kann nur ein gesetzlicher Vertreter oder Bevollmächtigter eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung abgeben, nachdem diese Person umfassend über alle Umstände aufgeklärt worden ist. Die Aufgabe des gesetzlichen Vertreters für eine volljährige Person nimmt in der Regel ein gerichtlich bestellter Betreuer gemäß § 1901 BGB wahr. Daneben existieren die besonderen Vorschriften §§ 1901a bis 1901c BGB, welche es ermöglichen, dass ein einwilligungsfähiger Volljähriger für den Fall seiner zukünftig eintretenden Einwilligungsunfähigkeit in einer Patientenverfügung schriftlich festlegt, in welche Untersuchungen, Heilbehandlungen und ärztlichen Eingriffe er einwilligt oder welche er untersagt. Ebenso kann ein Volljähriger noch im Zustand der Einwilligungsfähigkeit eine andere Person zur Wahrnehmung seiner Angelegenheiten bevollmächtigen (Vorsorgevollmacht).
5. Mit § 41 Abs. 1 S. 2 AMG (a.F.) existiert eine Regelung für Notfallsituationen, in denen eine wirksame Einwilligung – aus faktischen oder zeitlichen Gründen – nicht eingeholt werden kann, wonach eine ohne Aufschub erforderliche lebensrettende o.ä. Behandlung, die im Rahmen einer klinischen Prüfung erfolgt, umgehend durchgeführt werden kann.
- a. Für den Fall der fortgesetzten Teilnahme an der klinischen Prüfung soll die Einwilligung der betroffenen Person oder des gesetzlichen Vertreters baldmöglichst eingeholt werden. In einer solchen Notsituation wird von einer vermuteten Einwilligung ausgegangen, da Heilversuch und medizinische Notwendigkeit miteinander in Einklang stehen. Der häufigste Anwendungsfall dieser Regelung dürfte sich gemäß Spickhoff, A. (2006), so darstellen, dass eine Einwilligung ohne vorherige zureichende Aufklärung und damit eine wirksame Einwilligung nicht mehr rechtzeitig eingeholt werden kann, weil die – vollständige – Aufklärung zu zeitintensiv im Hinblick auf die Situation des Notfallpatienten wäre. Anwendung findet diese Vorschrift nicht nur auf vorübergehend nicht-

- einwilligungsfähige Volljährige, sondern ebenso auf minderjährige und dauerhaft nicht-einwilligungsfähige Notfallpatienten.
- b. Eine Problematik im Zusammenhang mit dem Einschluss nicht-einwilligungsfähiger Notfallpatienten in klinische Prüfungen ist, dass das deutsche Recht – anders als das anglo-amerikanische Recht – keine rückwirkende Zustimmung („deferred consent“) des Patienten nach Wiedererlangung der Einwilligungsfähigkeit in die erfolgte medizinische Behandlung vorsieht. Damit fehlt für den Zeitraum der Einwilligungsunfähigkeit die rechtfertigende Erlaubnis in den Heileingriff, welcher grundsätzlich eine strafbare Körperverletzung gemäß §§ 223 ff. des deutschen Strafgesetzbuches (StGB) darstellt. Nachdem die Behandlung, z.B. eines Schlaganfallpatienten, mit einem neuartigen Arzneimittel im Rahmen eines klinischen Versuchs erfolgt ist, wären gemäß Rittner, C. (2007) drei Möglichkeiten der rückblickenden Betrachtung denkbar: 1. Möglichkeit: Wenn die lebensrettende Maßnahme erfolgreich war, werde der Patient in aller Regel für die erfolgte Behandlung dankbar sein, unabhängig davon, ob er mit der Standardtherapie oder einer klinischen Prüfung behandelt wurde. 2. Möglichkeit: Sollte die Wiederherstellung des Gesundheitszustands des Patienten nur unter Inkaufnahme anderer gesundheitlicher Defizite möglich gewesen sein, hafte bei Einschluss in eine klinische Prüfung, unabhängig von einem Verschulden des Arztes, die Probandenversicherung gemäß § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 8, Abs. 3 AMG (a.F.). Eine nachträgliche Entscheidung des gesetzlichen Vertreters solle rechtlich nicht möglich sein, da gemäß § 1904 Abs. 2 BGB das Betreuungsgericht eine ärztliche Maßnahme genehmigen müsse, wenn der Betreuer des Patienten seine Einwilligung nicht erteilt habe (oder erteilen konnte). Eine nicht abschließend geklärte Rechtfertigungsmöglichkeit des handelnden Arztes könnte die sog. Geschäftsführung ohne Auftrag gemäß § 677 in Verbindung mit (i.V.m.) § 680 BGB gewesen sein, wenn der Arzt die medizinische Maßnahme ergriffen habe, um eine drohende dringende Gefahr von dem Patienten abzuwenden. 3. Möglichkeit: Der Patient lehne nach Wiedererlangung der Einwilligungsfähigkeit nachträglich den Einschluss in die klinische Prüfung ab. Allerdings dürfte ein mutmaßlicher, der klinischen Prüfung entgegenstehender Wille dem Prüfer zum Zeitpunkt seines Handelns nicht bekannt gewesen sein. Wenn ein unabhängiger Facharzt den Einschluss in die klinische Prüfung befürwortet hätte, so Listl-Nörr (2018) habe der Prüfer rechtlich keinen Behandlungsfehler begangen.
- c. Gleiches soll für einen Einschluss in eine klinische Prüfung gelten, der nach Überzeugung des Sponsors und der Ethikkommission (EK) eine vertretbare Nutzen-Risiko-Analyse zugrunde lag. Nach dieser Bewertung sollte eine klinische Prüfung mit nicht-einwilligungsfähigen Personen in Notsituationen möglich sein. Denn Brückner, U.B., et al. (2010) zufolge herrsche Einigkeit darüber, dass kaum auf einem anderen Gebiet der Medizin so ein großer Forschungsbedarf bestehe wie in der Notfallmedizin, da es kaum evidenzbasierte Standardtherapieverfahren gebe und Erfahrungen, die bei der Behandlung von Patienten außerhalb von Notfallsituationen gesammelt

würden, z.B. wegen spezifischer pathophysiologischer Abläufe, nicht ohne weiteres auf die Akutsituation der Behandlung von Notfallpatienten übertragen werden könnten.

II. Frankreich

Vor Implementierung der CTD wurden klinische Prüfungen in Frankreich auf Grundlage des sog. „loi Huriot-Sérusclat“ vom 20. Dezember 1988 durchgeführt. Sämtliche Angelegenheiten der Volksgesundheit in Frankreich regelt der sog. „Code de la Santé Publique“ (CSP). Die Umsetzung der CTD erfolgte mit dem Gesetz Nr. 2004-806 vom 9. August 2004 („LOI no 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique“) durch Anpassung des ersten Buches dieses Gesetzes, welches sich mit dem Gesundheitsschutz von Personen beschäftigt (Le Président de la République française, 2004). Es wurde ein eigener Titel II zu biomedizinischer Forschung („recherches biomédicales“) geschaffen, die Änderungen traten Anfang 2005 in Kraft. Durch das Gesetz 2006-450 („Loi recherche 2006-450“) sowie den Erlass 206-477 vom 26. April 2006 („Décret no 2006-477 du 26 avril 2006“) erfolgte die praktische Umsetzung der „Guten Klinischen Praxis“ (GCP). So wurde insbesondere das erste Kapitel des Titels II zur biomedizinischen Forschung modifiziert und organisatorische Regelungen zur Genehmigung und Überwachung klinischer Prüfungen durch Ethikkommission (EK) und Behörden sowie Maßnahmen zur Sicherheit und Pharmakovigilanz eingefügt. Alle französischen Gesetze werden auf dem Rechtsportal „Légifrance“ (<https://www.legifrance.fr>) der französischen Regierung in französischer Sprache veröffentlicht und gemäß den Überarbeitungen aktualisiert. Alle späteren Überarbeitungen des CSP wurden für die vorliegende Analyse ausgeklammert, so dass die Bezeichnungen der Gesetzesartikel zum Zeitpunkt der CTD-Umsetzung gelten.

1. Das erste Kapitel zur biomedizinischen Forschung am Menschen legt generelle Prinzipien fest:
 - a. Art. L. 1121-1: Wenn die biomedizinische Forschung nicht auf die Minimierung von Schmerzen, Unannehmlichkeiten, Angst und allen anderen vorhersehbaren Unannehmlichkeiten im Zusammenhang mit der Krankheit oder der Forschung ausgerichtet ist, wird sie unter besonderer Berücksichtigung des Reifegrades von Minderjährigen und der Verständnisfähigkeit von Erwachsenen, die nicht in der Lage sind, ihre Zustimmung auszudrücken, durchgeführt. Die Interessen derer, die der biomedizinischen Forschung zustimmen, haben immer Vorrang vor den alleinigen Interessen der Wissenschaft und Gesellschaft. Biomedizinische Forschung kann nur beginnen, wenn all diese Bedingungen erfüllt sind. Ihre Beachtung muss ständig aufrechterhalten werden.
 - b. Art. L. 11-21-4: Biomedizinische Forschung darf nur nach einer befürwortenden Stellungnahme des in Artikel L. 1123-1 genannten Ausschusses zum Schutz der Personen und der Genehmigung der in Artikel L. 1123-12 genannten zuständigen Behörde durchgeführt werden.
 - c. Gemäß Art. L1121-7 darf biomedizinische Forschung grundsätzlich nicht an Minderjährigen durchgeführt werden, wenn stattdessen klinische Prüfungen mit vergleichbarer Wirksamkeit an Erwachsenen durchgeführt werden können. Eine Prüfung an Minderjährigen ist nur gerechtfertigt,

wenn bei einer Nutzen-Risiko-Auswertung der Nutzen für den Minderjährigen überwiegt oder die Forschung zum Nutzen anderer Minderjähriger erfolgt und mit lediglich minimalen vorhersehba- ren Risiken und Unannehmlichkeiten verbunden ist.

- d. Erwachsene Personen, die entweder einer rechtlichen Schutzmaßnahme („majeurs protégés“) unterliegen oder sich in einem Zustand der Einwilligungsunfähigkeit („majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement“) befinden, sollen ebenfalls grundsätzlich nicht an biomedizinischer For- schung teilnehmen (Art. L1121-8). Eine Ausnahme soll gelten, wenn eine Forschung mit ver- gleichbarer Wirksamkeit in keiner anderen Populationskategorie erreicht werden kann und zu- sätzlich ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis die Forschung rechtfertigt oder andere Personen in der gleichen Situation von der Forschung profitieren, die nur mit minimalen vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten verbunden sein darf.
- e. Wenn eine Person der zuvor genannten Kategorien dennoch in der Lage sein sollte, an einem For- schungsprojekt mitzuwirken, sollen alle Bestimmungen angewendet werden, um die Interessen dieser Person bestmöglich zu schützen (Art. L1121-9). Solche Schutzvorschriften finden sich im zweiten Kapitel, welches die Aufklärung und Einholung der Einwilligungserklärung der Prü- fungsteilnehmer regelt („Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement“): Art. L. 1122-1 nennt alle Informationen, die Bestandteil der Auf- klärung durch den Prüfer oder einen ihn vertretenden Arzt sein müssen:
- Ziel, Methode und Dauer der klinischen Prüfung;
 - die erwarteten Vorteile, Beschränkungen und vorhersehbaren Risiken, einschließlich der vorzeitigen Beendigung der biomedizinischen Forschung;
 - die zur Verfügung stehenden medizinischen Alternativen;
 - die vorgesehene medizinische Weiterbehandlung nach Ende der biomedizinischen For- schung, wenn diese notwendig ist, im Falle der vorzeitigen Beendigung und bei Ausschei- den des Teilnehmers aus der klinischen Prüfung;
 - den Bescheid der EK („comité de protection des personnes“) und die Genehmigung der zu- ständigen Behörde („autorité compétente“). Der Prüfer informiert den Teilnehmer zudem über sein Recht, während der gesamten Prüfung Gespräche über Informationen, betreffend seine Gesundheit, zu führen;
 - soweit erforderlich, das Verbot, zeitgleich an einer anderen biomedizinischen Forschung teilzunehmen oder die im Protokoll vorgesehene Ausschlussdauer für die Teilnahme an an- deren Forschungsprojekten sowie die Eintragung des Prüfungsteilnehmers in eine nationale Akte gemäß Art. L. 1121-16; Diese nationale Akte listet gesunde Personen auf, die sich freiwillig für eine Forschung zur Verfügung stellen, sowie Kranke, wenn der Forschungs- gegenstand nicht mit ihrer Krankheit zusammenhängt.
 - im Falle kommerzieller Forschung, die Bedingungen für die Bezahlung zusätzlicher Auf- wendungen im Zusammenhang mit der biomedizinischen Forschung.

- Der Prüfer informiert den Prüfungsteilnehmer über das Recht, ohne Konsequenzen oder Nachteile seine Teilnahme an der biomedizinischen Forschung zu verweigern oder die Einwilligung jederzeit zu widerrufen.
2. Gemäß Art. L 1122-1-1 kann biomedizinische Forschung nicht mit einer Person durchgeführt werden, die nicht ihre freie und deutliche Einwilligung nach Aufklärung gemäß Art. L. 1122-1 erklärt hat. Die Einwilligung wird schriftlich erklärt und, für den Fall, dass dies unmöglich ist, durch Bezeugung eines Dritten, der unabhängig vom Prüfer oder Sponsor sein muss.
 3. Im Fall von biomedizinischer Forschung in Notsituationen (Art. L. 1122-1-2), wenn die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers nicht eingeholt werden kann, darf das Protokoll, welches einer EK vorgelegt worden ist, vorsehen, dass die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers nicht erforderlich ist und stattdessen Mitglieder seiner Familie oder Personen seines Vertrauens gemäß Art. L. 1111-6 unter den Voraussetzungen des Art. 1122-1-1 befragt werden. Der Prüfungsteilnehmer wird so bald wie möglich über die Situation informiert und seine Einwilligung für die Fortsetzung der biomedizinischen Forschung eingeholt. Er kann der Verwendung seiner Daten für diese Forschung widersprechen.
 4. In Tabelle 1 wird aufgeschlüsselt, wie die Aufklärung der nicht-einwilligungsfähigen Person bzw. deren gesetzlichen Vertreters in Frankreich erfolgt und wer in welcher Konstellation berechtigt ist, die stellvertretende Einwilligung zu erteilen. Eine Bewertung mit „+“ bedeutet, dass der genannte Aspekt für die jeweilige vulnerable Patientengruppe im französischen Gesetz umgesetzt wurde. Die Bewertung mit „(-)“ zeigt an, dass der Aspekt nicht geregelt wurde.

Tabelle 1: Übersicht der Aufklärung in Frankreich für nicht-einwilligungsfähige Teilnehmer einer klinischen Prüfung oder deren gesetzliche Vertreter gemäß „Code de la Santé Publique“ im Jahr 2006

Einzelne Aspekte des Gesetzes	Unmündige Minderjährige	Geschützte Volljährige (rechtliche Betreuung oder Pflegschaft)	Andere nicht-einwilligungsfähige Volljährige (ohne rechtliche Betreuung)	Notfallsituation
Aufklärung gemäß Verständnissfähigkeit des Teilnehmers	+	+	+	Keine Einwilligung des Teilnehmers möglich
Befragung des Betroffenen zur Teilnahme gemessen am Zustand	+	+	+	Laut genehmigtem Protokoll nicht erforderlich
Beachtung von Widerspruch oder Widerruf	+	+	+	Befragung von Familienmitgliedern oder Vertrauenspersonen
Information von Personen, Einrichtungen oder Behörden, die Teilnehmer unterstützen, vertreten oder die Forschung genehmigen	+	+	+	Nachholung der Information des Teilnehmers und Einwilligung für Fortsetzung der Forschung
Normalfall: Einwilligung erteilt	Inhaber elterlicher Sorge, ggf. nur ein Elternteil	Gesetzlicher Vertreter bzw. Pfleger; keine Teilnahme von Personen unter gerichtlicher Betreuung	Vertrauensperson, Familie oder Person mit enger Nähebeziehung	Teilnehmer kann Datenverwendung widersprechen
Sonderfall gemäß Einschätzung EK: Forschung birgt ernste Gefahr für die Privatsphäre oder die Integrität des menschlichen Körpers	Familienrat oder Vormundschaftsgericht	Vormundschaftsgericht	Vormundschaftsgericht	(-)

5. Art. 1122-2 regelt weitere Sonderfälle der Aufklärung und Einwilligung:
- a. Unmündige Minderjährige, geschützte Volljährige oder nicht-einwilligungsfähige Volljährige, die nicht unter rechtlicher Betreuung stehen und an einer biomedizinischen Forschung teilnehmen sollen, erhalten durch den Prüfer Informationen, die ihrer Verständnisfähigkeit entsprechen. Ebenso informiert der Prüfer Personen, Einrichtungen oder Behörden, die sie unterstützen, vertreten oder die Forschung genehmigen. Soweit es der Zustand des Prüfungsteilnehmers erlaubt, soll er zu seinem Interesse an der Teilnahme befragt werden. In jedem Fall dürfen eine Ablehnung oder ein Widerruf der Teilnahme nicht außer Acht gelassen werden.
 - b. Wenn die biomedizinische Forschung mit einem unmündigen Minderjährigen („mineurs non émancipés“) durchgeführt wird, wird die Einwilligung der Inhaber der elterlichen Sorge eingeholt. Art. 414 des französischen Bürgerlichen Gesetzbuches („Code civil français“) legt das Volljährigkeitsalter auf 18 Jahre fest. Art. 371-1 desselben Gesetzes sieht vor, dass die Kinder bis zum Erreichen der zivilen Volljährigkeit oder der Emanzipation unter der Autorität ihrer Eltern bleiben. Die sog. Emanzipation gibt einem Kind unter 18 Jahren die Rechte und Pflichten eines Erwachsenen. Ein emanzipierter Minderjähriger ist nicht mehr von der Autorität seiner Eltern abhängig. Ein nicht-emanzipierter Minderjähriger kann beispielsweise nicht selber vor Gericht auftreten; er muss durch seine Eltern vertreten werden. Ob die Einwilligung nur eines Elternteils zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung rechtlich wirksam ist unterliegt folgenden Bedingungen:
 - die Forschung birgt nur geringfügige Risiken und Einschränkungen und hat keinen Einfluss auf die medizinische Versorgung des Minderjährigen;
 - die Forschung wird mit höchster Sorgfalt durchgeführt; und
 - der andere Inhaber der elterlichen Sorge kann seine Einwilligung nicht rechtzeitig innerhalb der Zeitspanne, die für die methodische Durchführung und die Ziele der biomedizinischen Forschung notwendig ist, erteilen.
 - c. Wenn die biomedizinische Forschung mit einem Minderjährigen oder einem Volljährigen unter Betreuung („personne majeure sous tutelle“) durchgeführt wird, wird die Einwilligung durch dessen gesetzlichen Vertreter erteilt. Wenn das Komitee gemäß Art. L. 1123-1 die Einschätzung abgibt, dass die Forschung aufgrund des Umfangs der Einschränkungen oder der spezifischen Interventionen eine ernste Gefahr für die Privatsphäre oder die Integrität des menschlichen Körpers birgt, muss der Familienrat oder ein Vormundschaftsgericht die Einwilligung erteilen.
 - d. Wenn die biomedizinische Forschung mit einem Volljährigen unter Pflegschaft („personne majeure sous curatelle“) durchgeführt wird, wird die Einwilligung durch seinen Pfleger erteilt. Wenn jedoch das Komitee gemäß Art. L. 1123-1 die Einschätzung abgibt, dass die Forschung aufgrund des Umfangs der Einschränkungen oder der spezifischen Interventionen eine ernste Gefahr für die Privatsphäre oder die Integrität des menschlichen Körpers birgt, muss das Vormundschaftsgericht

feststellen, ob der Volljährige zur Einwilligung in die Teilnahme fähig ist. Im Falle der Einwilligungsunfähigkeit entscheidet das Gericht über die Einwilligung zur Teilnahme an der biomedizinischen Forschung.

6. Wenn eine biomedizinische Forschung unter den Voraussetzungen von Art. L. 1121-8 mit einer volljährigen nicht-einwilligungsfähigen Person vorgesehen ist, die nicht unter rechtlicher Betreuung steht, wird die Einwilligung von einer Vertrauensperson unter den Voraussetzungen von Art. L. 1111-6 erteilt, anderenfalls durch die Familie oder eine Person mit einer engen Nähebeziehung. Wenn jedoch das Komitee gemäß Art. L. 1123-1 die Einschätzung abgibt, dass die Forschung aufgrund des Umfangs der Einschränkungen oder der spezifischen Interventionen eine ernste Gefahr für die Privatsphäre oder die Integrität des menschlichen Körpers birgt, wird die Einwilligung durch das Vormundschaftsgericht erteilt.
7. Die Einwilligung wird gemäß Art. L. 1122-1-1 regelmäßig in Schriftform erteilt. In Ausnahmefällen, wenn die betroffene Person die Einwilligung nicht schriftlich erklären kann, kann eine Vertrauensperson, ein Familienmitglied oder eine nahestehende Person die Einwilligung bezeugen, solange keine Verbindung dieser Personen zum Prüfer oder Sponsor der klinischen Prüfung besteht.

Ergänzung: Hinsichtlich der nationalen rechtlichen Grundlage für klinische Prüfungen am Menschen wurde in Frankreich am 5. März 2012, unabhängig von der „EU Clinical Trials Regulation 536/2014“ (CTR), ein Gesetz – „Loi n° 2012-300 relative aux recherches impliquant la personne humaine“, sog. „loi Jardé“ – erlassen, um Änderungen hinsichtlich der Humanforschung zu implizieren. Maillols-Perroy, A.C., Tillet, Y. (2012) zufolge wurden die Anforderungen und Verfahren - einschließlich Aufklärung und Einwilligung - an jede Kategorie der klinischen Forschung angepasst und neue Bestimmungen aufgenommen, um auf besondere Situationen einzugehen, die zuvor in Vergessenheit geraten waren. Eine Herausforderung bestand darin, diese neuen nationalen Bestimmungen mit denen der nächsten Revision der CTD in Einklang zu bringen.

Trotz erfolgter Verabschiedung wurde das Inkrafttreten dieser Gesetzesreform aufgrund der zwischenzeitlich verabschiedeten CTR verschoben, da eine Anpassung der durchführenden Dekrete zu erwarten war. Im Jahr 2016 folgten schließlich eine Verordnung („Ordonnance n° 2016-800“ vom 16. Juni 2016) und ein Erlass („Décret n° 2016-1537“ vom 16. November 2016) zur Umsetzung der CTR sowie ein weiterer Erlass („Arrêté“ vom 2. Dezember 2016). Das Gesetz zur Reformierung des französischen Gesundheitssystems („Loi n° 2016-641“ vom 26. Januar 2016) ermächtigt gemäß Art. 216 die Regierung, das nationale Recht an EU-Gesetz anzupassen. Im Zuge dessen wird das französische Recht durch die „Ordonnance n° 2016-800“ mit den Vorgaben der CTR in Einklang gebracht, insbesondere Anpassung an neue Formulierungen und Begrifflichkeiten.

ten, daneben setzt das „Arrêté“ vom 2. Dezember 2016 die Maßgaben bezüglich minimalinterventioneller klinischer Prüfungen um. Mit dem „Décret n° 2016-1537“ wurde schließlich das „loi Jardé“ in Kraft gesetzt und durchgeführt.

Die „Ordonnance“ beinhaltet verschiedene Anpassung hinsichtlich der informierten Einwilligung: Gemäß Art. 2 n° 2 wird klargestellt, dass im Falle des Widerrufs einer informierten Einwilligung die Forscher berechtigt sind, die bereits vor Widerruf erhobenen Daten für eine laufende klinische Prüfung fortgesetzt zu nutzen (neue Fassung des Art. L. 1122-1-1 „Code de la santé publique“ (CSP)).

Art. 2 n° 3 überarbeitet Art. L. 1122-1-2 CSP insofern, als Forscher berechtigt sind, zum Zeitpunkt der Einwilligung die Datennutzung für zukünftige wissenschaftliche Forschungszwecke zu erfragen und stellt zugleich klar, dass der Teilnehmer seine Einwilligung (auch für zukünftige Forschung) jederzeit widerrufen kann. Ein Großteil der Änderungen ist bereits zum 31. Dezember 2016 in Kraft getreten, ein Teil wird jedoch erst mit Wirksamkeit der CTR in Kraft treten.

III. Italien

Die CTD wurde durch das gesetzvertretende Dekret Nr. 211 vom 24. Juni 2003 („Decreto legislativo 24 giugno 2003, no. 211“, Official Gazette no. 184 of 9/8/2003, Ordinary Supplement no. 130) in italienisches Recht umgesetzt (PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA ITALIANA, 24 June 2003). Dieses Dekret befasst sich insbesondere mit dem Schutz der Prüfungsteilnehmer und dem Verfahren bei der EK. Ergänzt werden diese Vorschriften durch das Ministerialdekret vom 21. Dezember 2007 („Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007“), welches die Erstellung von essentiellen Dokumenten, wie das Prüfprotokoll, und das behördliche Genehmigungsverfahren behandelt.

1. Ein Prüfungsteilnehmer („sogetto“) ist gemäß Abschnitt 2 Nr. 1 i) ein Individuum, das an einer klinischen Prüfung teilnimmt, entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder der Kontrolle. Gemäß Definition in Abschnitt 2 Nr. 1 l) ist eine informierte Einwilligung („consenso informato“) eine Entscheidung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die schriftlich, datiert und unterschrieben sein und freiwillig nach angemessener Aufklärung über das Wesen, die Bedeutung, die Auswirkungen und Risiken und entsprechender Dokumentation durch eine einwilligungsfähige Person erklärt werden muss. Im Falle einer nicht-einwilligungsfähigen Person erfolgt die Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter oder eine Behörde, Person oder Einrichtung in Übereinstimmung mit geltendem Gesetz. Wenn die betroffene Person nicht schreiben kann, darf – in Ausnahmefällen gemäß der geltenden Gesetzgebung – eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit mindestens eines Zeugen gegeben werden.
2. Erwähnenswert unter den allgemeinen Voraussetzungen zum Zweck von klinischen Prüfungen in Abschnitt 1 Nr. 5 ist, dass den Prüfungsteilnehmern keinerlei Anreize oder finanzielle Vorteile

- angeboten oder gezahlt werden sollen. Gesunden Probanden darf eine Aufwandsentschädigung gezahlt werden.
3. Abschnitt 3 befasst sich mit allgemeinen Vorschriften zum Schutz der Prüfungsteilnehmer, welche sowohl für einwilligungsfähige Personen gelten, als auch für solche, die aufgrund fehlender Einwilligungsfähigkeit gesetzlich vertreten werden. Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere:
 - a. die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den voraussichtlichen Nutzen für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und andere gegenwärtige und künftige Patienten abgewogen worden sind. Zudem müssen EK und/oder zuständige Behörde, falls vorhanden, zu der Schlussfolgerung gelangt sein, dass der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken rechtfertigen. Die Prüfung darf nur fortgesetzt werden, wenn die Einhaltung dieser Anforderung ständig überwacht wird;
 - b. der Prüfungsteilnehmer oder, wenn er nicht in der Lage ist, seine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter in einem vorherigen Gespräch mit einem der Prüfer Gelegenheit hatte, die Ziele, Risiken und Unannehmlichkeiten der Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen sie durchgeführt werden soll, zu verstehen, und außerdem über sein Recht informiert wurde, jederzeit von der Prüfung zurückzutreten;
 - c. die Rechte des Prüfungsteilnehmers auf körperliche und geistige Unversehrtheit, auf die Privatsphäre und auf den Schutz der ihn betreffenden Daten gemäß dem Statut Nr. 675 vom 31. Dezember 1996 gewahrt werden;
 - d. der Prüfungsteilnehmer, oder sein gesetzlicher Vertreter, seine schriftliche Einwilligung erteilt hat, nachdem er über Art, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken der klinischen Prüfung informiert wurde. Ist die betroffene Person nicht in der Lage, schriftlich einzuwilligen, so kann in Ausnahmefällen die mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden;
 - e. Der Prüfungsteilnehmer kann jederzeit ohne daraus resultierende Nachteile von der klinischen Prüfung zurücktreten, indem er seine Einwilligung in Kenntnis der Sachlage widerruft;
 - f. Der Sponsor hat eine Versicherung abgeschlossen, die die Haftpflicht des Prüfers und der Sponsoren im Falle von Schadenersatzansprüchen des Prüfungsteilnehmers abdeckt;
 - g. das Prüfzentrum teilt den Prüfungsteilnehmern oder ihren gesetzlichen Vertretern eine Kontaktperson mit, bei der weitere Informationen eingeholt werden können.
 - h. Die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer und die medizinischen Entscheidungen, die in ihrem Namen getroffen werden, obliegen einem entsprechend qualifizierten Arzt oder gegebenenfalls einem qualifizierten Zahnarzt.
 4. In Abschnitt 4 werden die besonderen Vorschriften bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen geregelt, welche nur durchgeführt werden dürfen, wenn:

- a. die Einwilligung der Eltern, eines Elternteils bei Abwesenheit des anderen oder des gesetzlichen Vertreters in Übereinstimmung mit der geltenden Gesetzgebung eingeholt wurde. Die Einwilligung muss den mutmaßlichen Willen des Minderjährigen repräsentieren und kann jederzeit widerrufen werden ohne Auswirkung auf die Fortsetzung einer notwendigen Behandlung.
 - b. der Minderjährige von Personal mit Erfahrung im Umgang mit Minderjährigen Informationen entsprechend seiner Fähigkeit, die Prüfung, die Risiken und den Nutzen zu verstehen, erhalten hat;
 - c. der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die erhaltenen Informationen zu bewerten, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu verweigern oder von der klinischen Prüfung zurückgezogen zu werden, vom Prüfer oder Hauptprüfer berücksichtigt wird;
 - d. ein gewisser direkter Nutzen für die Patientengruppe aus der klinischen Prüfung erwächst, und zwar nur dann, wenn diese Forschung zur Validierung von Daten erforderlich ist, die im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen wurden; darüber hinaus sollten sich diese Forschungen entweder direkt auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betreffende Minderjährige leidet, oder so beschaffen sein, dass sie nur an Minderjährigen durchgeführt werden können;
 - e. die einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien der Europäischen Agentur (EMA) befolgt wurden;
 - f. die klinischen Prüfungen so konzipiert sind, dass Schmerzen, Beschwerden, Ängste und jedes andere vorhersehbare Risiko im Zusammenhang mit der Krankheit und dem Entwicklungsstadium minimiert werden; sowohl die Risikoschwelle als auch der Grad der Belastung müssen speziell definiert und ständig überwacht werden;
 - g. die EK, die über pädiatrische Fachkenntnisse verfügt oder sich bei klinischen, ethischen und psychosozialen Problemen im Bereich der Pädiatrie beraten lässt, hat den Prüfplan gebilligt;
 - h. die Interessen des Patienten haben stets Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
5. Die besonderen Vorschriften für die Durchführung klinischer Prüfungen mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen finden sich in Abschnitt 5, dabei entsprechen die Voraussetzungen in wesentlichen Teilen denen für die Teilnahme minderjähriger Patienten. Zusätzlich zu den Anforderungen in Paragraph 3 bzw. abweichend von denen in Paragraph 4 ist der Einschluss von nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen, die vor Eintritt ihrer Einwilligungsunfähigkeit keine informierte Einwilligung erteilt oder widerrufen haben, in klinische Prüfungen nur möglich, wenn
- a. die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters in Kenntnis der Sachlage eingeholt wurde;
 - b. die Person entsprechend ihrer Fähigkeit, die Prüfung, die Risiken und den Nutzen zu verstehen, Informationen erhalten hat;

- c. der ausdrückliche Wunsch eines Prüfungsteilnehmers, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und diese Informationen zu bewerten, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu verweigern oder von der klinischen Prüfung zurückgezogen zu werden, wird vom Prüfer oder Hauptprüfer berücksichtigt;
 - d. keine Vorteile oder finanziellen Anreize gegeben werden, mit Ausnahme von Entschädigungen, die, wenn der Sponsor der klinischen Prüfung eine öffentliche Einrichtung ist, nur im Rahmen des ihm zugewiesenen Budgets gewährt werden dürfen;
 - e. diese Forschungsarbeiten sind unerlässlich, um Daten zu validieren, die im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen wurden und sich unmittelbar auf einen lebensbedrohenden oder zu Invalidität führenden klinischen Zustand beziehen, unter dem der betreffende nicht-einwilligungsfähige Erwachsene leidet;
 - f. die EK, die über Fachkenntnisse in Bezug auf die betreffende Krankheit und die betroffene Patientenpopulation verfügt oder nach Beratung in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der betreffenden Krankheit und der betroffenen Patientenpopulation den Prüfplan gebilligt hat;
 - g. die begründete Erwartung besteht, dass die Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels für den Patienten einen Nutzen bringt, der die Risiken überwiegt, oder überhaupt kein Risiko darstellt.
6. In Fällen vorübergehender Einwilligungsunfähigkeit muss die Einwilligung zur fortgesetzten Teilnahme an der klinischen Prüfung eingeholt werden, sobald der Patient seine Entscheidungsfähigkeit wiedererlangt hat.
 7. Regelungen für klinische Prüfungen unter Einbeziehung von Notfallpatienten sind in Italien nicht vorgesehen.

IV. Spanien

Durch das Königliche Dekret 223/2004 vom 6. Februar 2004 („Real Decreto 223/2004“) wurde die CTD in spanisches Gesetz umgesetzt (Ministerio de Sanidad y Consumo, España, 6 Febrero 2004), ergänzt um die Regelungen der Verordnung „Orden SCO/256/2007“ vom 5. Februar 2005 (Ministerio de Sanidad y Consumo, España, 5 Febrero 2007) zur Umsetzung der „GCP-Directive“ 2005/28/EC (European Commission, 8 April 2005) sowie das Gesetz zur biomedizinischen Forschung vom 3. Juli 2007 („LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica“) (Jefatura del Estado, 3 Julio 2007).

Gemäß der Definition in Artikel 2 l) des Dekrets 223/2004 ist ein Prüfungsteilnehmer („sujeto del ensayo“) ein Individuum, das an einer klinischen Prüfung teilnimmt, entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Kontrollperson. Gemäß Artikel 2 m) ist die informierte Einwilligung („consentimiento informado“) eine Entscheidung – welche schriftlich, datiert und unterschrieben sein muss – zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die freiwillig erteilt wurde nach angemess-

sener Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken sowie entsprechender Dokumentation durch eine einwilligungsfähige Person. Im Falle einer Person, die nicht schreiben kann, ist ausnahmsweise die mündliche Einwilligung vor mindestens einem Zeugen möglich.

Wenn eine Person nicht-einwilligungsfähig ist, muss die Entscheidung durch einen gesetzlichen Vertreter gemäß den Konditionen des Artikels 7 getroffen werden.

Der 2. Abschnitt befasst sich mit dem Schutz der Prüfungsteilnehmer, in Artikel 3 werden die allgemeinen ethischen Prinzipien erläutert:

1. Eine klinische Prüfung darf nur begonnen werden, wenn das zuständige Ethikkomitee für Arzneimittelforschung („Comité Ético de Investigación con Medicamentos“, CEIm) und die Spanische Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte („Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios“, AEMPS) der Ansicht sind, dass die erwarteten Vorteile für den individuellen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft die Risiken rechtfertigen und darf nur fortgesetzt werden, wenn die Übereinstimmung mit diesem Erfordernis regelmäßig überprüft wird.
2. Klinische Prüfungen sollen durchgeführt werden unter den Voraussetzungen des Respekts für die Rechte der Prüfungsteilnehmer und die ethischen Prinzipien zur biomedizinischen Forschung am Menschen. Die freiwillige informierte Einwilligung soll von jedem Prüfungsteilnehmer erklärt und dokumentiert werden, bevor er in die Prüfung eingeschlossen wird in Übereinstimmung mit den Vorgaben gemäß Artikel 7.
3. Klinische Prüfungen dürfen nur bei Erfüllung der folgenden Voraussetzungen begonnen werden:
 - a. Es sollten adäquate wissenschaftliche Daten verfügbar sein, insbesondere toxikologische und pharmakologische Ergebnisse aus Tierversuchen, um sicher zu stellen, dass die Risiken der Prüfung für die Teilnehmer akzeptabel sind.
 - b. Die Prüfung sollte auf verfügbarem Wissen aufbauen, die gesuchten Informationen sollen mutmaßlich zu einem wissenschaftlichen Wissensfortschritt beim Menschen führen oder eine Verbesserung des Gesundheitszustands erreichen und mittels des Studiendesigns die Risiken für die Teilnehmer verringern.
 - c. Die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten wurden gegen die erwarteten Vorteile für den individuellen Prüfungsteilnehmer und zukünftige Patienten abgewogen.
 - d. Um optimalen Schutz für die Gesundheit und die Rechte der Prüfungsteilnehmer zu erreichen, sollen keine überflüssigen oder wiederholten Untersuchungen durchgeführt werden.
 - e. Die klinische Prüfung wurde geplant, um Schmerzen, Unwohlsein, Angst und andere vorhersehbare Risiken im Zusammenhang mit der Erkrankung und dem Alter oder Entwicklungsstadium des Prüfungsteilnehmers zu verringern. Sowohl die Risikoschwelle als auch der Beschwerdegrad müssen spezifisch definiert und während der Prüfung konstant überwacht werden, insbesondere wenn die Prüfungsteilnehmer Minderjährige oder nicht-einwilligungsfähige Erwachsene sind oder dank ihrer wirtschaftlichen, medizinischen oder sozialen Situation eine besonders vulnerable Population darstellen.

- f. Die medizinische Versorgung des Prüfungsteilnehmers und die für ihn getroffenen medizinischen Entscheidungen sollen in der Verantwortung eines angemessen qualifizierten Arztes oder, wo zutreffend, Zahnarztes liegen.
 - g. Teilnehmer an klinischen Prüfungen ohne einen potenziellen direkten Nutzen sollen die vereinbarte Entschädigung für die erlittenen Unannehmlichkeiten erhalten. Die Höhe der wirtschaftlichen Vergütung soll sich nach den Charakteristika der Prüfung richten und unter keinen Umständen so hoch sein, als dass der Teilnehmer sich aus anderen Gründen zur Teilnahme entschließt als das Interesse an einem wissenschaftlichen Fortschritt. Welche Entschädigung auch immer für die freiwillige Teilnahme vereinbart worden ist, so soll sie immer der Prüfungsteilnehmer erhalten, obwohl die Höhe reduziert werden kann im Verhältnis zu seiner Beteiligung an dem Experiment, für den Fall, dass der Teilnehmer entscheidet, die Einwilligung zu widerrufen und aus der klinischen Prüfung auszuschneiden. In Ausnahmefällen der Forschung an Minderjährigen oder nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen ohne einen potenziellen direkten Nutzen für diese Teilnehmer, soll zur Verhinderung der Ausnutzung dieser Prüfungsteilnehmer durch den Sponsor keine Entschädigung gezahlt werden, mit Ausnahme der Erstattung außergewöhnlicher Ausgaben und Erwerbseinbußen als Resultat der Prüfungsteilnahme.
 - h. Teilnehmer an einer Prüfung mit einem potenziellen direkten Nutzen für den Teilnehmer oder den gesetzlichen Vertreter dürfen nur eine Entschädigung des Sponsors für außergewöhnliche Ausgaben und Erwerbseinbußen als Resultat der Prüfungsteilnahme erhalten.
 - i. Den Prüfungsteilnehmern soll eine Kontaktperson mit Hinweis auf dem Aufklärungsbogen genannt werden, die weitere Auskünfte zur klinischen Prüfung erteilen kann.
4. Die besonderen Vorschriften für klinische Prüfungen mit Minderjährigen werden in Artikel 4 erläutert. Ergänzend zu den allgemeinen Bestimmungen dürfen klinische Prüfungen mit Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn zusätzliche Voraussetzungen erfüllt sind:
- a. die klinische Prüfung bringt einen gewissen direkten Nutzen für die Patientengruppe und nur dann, wenn diese Forschung zur Validierung von Daten, die in klinischen Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen wurden, unerlässlich ist; darüber hinaus sollte sich diese Forschung entweder direkt auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betreffende Minderjährige leidet, oder so beschaffen sein, dass sie nur an Minderjährigen durchgeführt werden kann.
 - b. das Wohlergehen des Patienten hat immer Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft und es besteht Grund zu der Annahme, dass der voraussichtliche Nutzen die Risiken überwiegt oder dass die klinische Prüfung mit einem minimalen Risiko verbunden ist.
 - c. die informierte Einwilligung muss in Übereinstimmung mit den Anforderungen in Artikel 7.3 eingeholt werden.
 - d. die CEIm, mit pädiatrischer Expertise oder nach eingeholter Beratung zu klinischen, ethischen und psychosozialen Problemen im Bereich der Pädiatrie, hat das Protokoll genehmigt.

- e. die korrespondierenden wissenschaftlichen Leitlinien der EMA wurden befolgt.
5. Artikel 5 erläutert die besonderen Anforderungen bei Teilnahme von nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen, ergänzend zu den allgemeinen Bestimmungen in Artikel 3. Die Bestimmungen stimmen in weiten Teilen mit den Voraussetzungen bei Minderjährigen überein. Somit dürfen klinische Prüfungen mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen, die nicht schon vor Eintritt ihrer Nicht-Einwilligungsfähigkeit eingewilligt haben, unter folgenden ergänzenden Voraussetzungen durchgeführt werden:
- a. die informierte Einwilligung muss in Übereinstimmung mit den Anforderungen in Artikel 7.3 eingeholt werden. In jedem Fall dürfen die Teilnehmer die Einwilligung nicht verweigert haben, bevor die Nicht-Einwilligungsfähigkeit eingetreten ist.
 - b. die EK für klinische Forschung, mit Expertise hinsichtlich der relevanten Erkrankung und der betroffenen Population oder nach eingeholter Beratung zu klinischen, ethischen und psychosozialen Problemen hinsichtlich der relevanten Erkrankung und der betroffenen Population, hat das Protokoll genehmigt.
6. Wie bei klinischen Prüfungen zu verfahren ist, die keinen unmittelbaren Vorteil für die Gesundheit der Prüfungsteilnehmer mit sich bringen, beschreibt Artikel 6.
- a. Bei klinischen Prüfungen ohne einen potenziellen direkten Nutzen für die Gesundheit der Prüfungsteilnehmer müssen die Risiken, die die Teilnehmer erleiden könnten, durch den erwarteten Nutzen für die Gesellschaft gerechtfertigt werden.
 - b. Klinische Prüfungen an Minderjährigen oder nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen, die keinen potenziellen direkten Nutzen für die Teilnehmer haben, dürfen nur durchgeführt werden, wenn zusätzlich zur Einhaltung der Voraussetzungen in Artikel 4 und 5, die EK für klinische Forschung die Erfüllung folgender Voraussetzungen festgestellt hat:
 - Es wurden die notwendigen Maßnahmen ergriffen, um ein minimales Risiko sicherzustellen.
 - Die Eingriffe, denen die Prüfungsteilnehmer ausgesetzt werden, sind vergleichbar mit denen, die in der medizinischen Standardbehandlung entsprechend ihrer medizinischen, psychologischen oder sozialen Situation angewendet werden.
 - Die klinische Prüfung wird wichtige Erkenntnisse zur untersuchten Krankheit/zum untersuchten Zustand liefern, welche lebensnotwendig für das Verständnis, die Linderung oder Heilung sind.
 - Diese Erkenntnisse können nicht anderweitig erlangt werden.
 - Es existieren Sicherheitsvorkehrungen, um sicherzustellen, dass eine informierte Einwilligung gemäß Artikel 7 eingeholt wird.
7. Die Details hinsichtlich der Einholung der Informierten Einwilligung werden in Artikel 7 erläutert:

- a. Es wird dem Teilnehmer vor der Einwilligung ermöglicht, in einem Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfteams die Ziele, Risiken und Unannehmlichkeiten sowie Durchführungsbedingungen zu verstehen.
- b. Es erfolgt eine Aufklärung über jederzeitige Widerrufsmöglichkeit ohne Nachteile.
- c. Die Aufklärung wird in Patienteninformation und Einwilligungsbogen dokumentiert und relevante Informationen werden in verständlicher Sprache vermittelt.
- d. Bei (vorübergehend oder dauerhaft) nicht-einwilligungsfähigen Personen:
 - Minderjährige: Die Einwilligung der Eltern/gesetzlichen Vertreter verkörpert den mutmaßlichen Willen und ist jederzeit ohne Nachteil widerrufbar. Bei Minderjährigen über 12 Jahren wird eigene Einwilligung eingeholt, die Aufklärung des Minderjährigen erfolgt gemäß seiner Verständnisfähigkeit über die klinische Prüfung, Risiken und Vorteile durch erfahrenes Personal. Ein ausdrücklicher Wunsch des Minderjährigen zur Nichtteilnahme oder zum Ausscheiden aus der Prüfung wird berücksichtigt;
 - Bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen: Die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters muss nach Aufklärung eingeholt werden, nachdem über die möglichen Risiken, Unannehmlichkeiten und Vorteile der klinischen Prüfung informiert wurde. Die Einwilligung erfüllt den mutmaßlichen Willen des Vertretenen, es wird über die Möglichkeit des jederzeitigen Widerrufs informiert. Die Aufklärung des Teilnehmers erfolgt gemäß seiner Verständnisfähigkeit und der ausdrückliche Wunsch zur Nichtteilnahme oder Widerruf wird berücksichtigt.
 - Teilnahme ohne vorherige Einwilligung: Die klinische Prüfung ist im besonderen Interesse der betroffenen Population und der Einsatz des Prüfpräparats ist aufgrund eines der geschilderten Szenarien gerechtfertigt:
 - Es droht eine unmittelbare schwerwiegende Gefährdung für physische oder psychische Integrität des Prüfungsteilnehmers, wobei eine alternative Behandlung gemäß klinischer Praxis nicht verfügbar ist. Die vorherige Einwilligung des Teilnehmers oder gesetzlichen Vertreters ist nicht möglich, so dass in diesem Fall Familienmitglieder oder andere nahestehende Personen befragt werden dürfen;
 - Wenn der Prüfungsteilnehmer aufgrund seines physischen oder psychischen Zustandes nicht entscheidungsfähig ist und keine rechtliche Vertretung hat, kann die Einwilligung zur Teilnahme von den Personen erteilt werden, die mit ihm aus familiären oder sachlichen Gründen verbunden sind.
 - Beide Szenarien und die Art und Weise, wie sie zu behandeln sind, müssen vorab in den von der EK für klinische Forschung genehmigten Prüfungsunterlagen vorgesehen werden, und der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter sollte so schnell wie möglich informiert werden, um die Zustimmung zur Fortsetzung der Prüfung zu geben, sobald es angebracht ist.

- e. Der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter können die Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Haftung oder Schaden widerrufen. In Ergänzung dazu formuliert das Gesetz 14/2007 über biomedizinische Forschung vom 3. Juli 2007 in Kapitel III, Art. 19-21, ebenfalls Voraussetzungen für die Forschung an bestimmten Personen: Der Schutz nicht-einwilligungsfähiger – minderjähriger oder handlungsunfähiger – Personen wird in Art. 20 geregelt.
- f. Hinzu kommt in Art. 21 die Forschung an Personen, die aufgrund eines klinischen Zustands sowie in einer Notfallsituation nicht-einwilligungsfähig sind. Die Forschung an Personen in Notfallsituationen darf nur unter besonderen Voraussetzungen stattfinden, wenn
- eine Forschung an Personen außerhalb einer Notfallsituation nicht sinnvoll möglich ist,
 - für den Fall, dass nicht vorhersehbar ist, ob die Forschung nützliche Ergebnisse für die Gesundheit des Patienten erbringen wird, muss die Forschung in der Absicht erfolgen, signifikant zum Verständnis der Erkrankung oder des Zustands des Patienten beizutragen, mit dem Ziel, anderen Personen mit der gleichen Krankheit oder im gleichen Zustand zu helfen und darf nur mit minimalen Risiken oder Unannehmlichkeiten einhergehen,
 - die Genehmigung für die Forschung wird mit Wissen der Staatsanwaltschaft erteilt. Zuvor geäußerte Einwände des Patienten müssen vom behandelnden Arzt, dem verantwortlichen Prüfer oder der zuständigen EK berücksichtigt werden.
 - Als Notfallsituationen werden solche betrachtet, in denen der Patient aufgrund seines Zustands nicht-einwilligungsfähig ist und die Dringlichkeit der Situation es unmöglich macht, die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder von Personen, die mit dem Patienten im gleichen Haushalt leben, rechtzeitig zu erhalten.

Ergänzung:

Nach Veröffentlichung der CTR hat Spanien im Dezember 2015 eine gesetzliche Regelung („Royal Decree 1090/2015, of 4 December, regulating clinical trials with medicinal products, Ethics Committees for Investigation with medicinal products and the Spanish Clinical Studies Registry“) zur Anpassung der nationalen Vorgaben erlassen (Ministerio de Sanidad y Consumo, España, 4 December 2015). Dort sind in Chapter II Article 3 und 4 Regelungen zur Einwilligung des Prüfungsteilnehmers oder seines gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung auf Grundlage des Artikels 29 der CTR getroffen worden. In Chapter II Article 6 wird ausgeführt, dass bei nicht einwilligungsfähigen Personen alle Anforderungen gemäß Art. 31 der CTR erfüllt sein müssen. Eine strengere nationale Regelung, wie nach Art. 31 Absatz 2 der CTR möglich, ist in Spanien offenbar nicht vorgesehen. In Article 3 Abs. 1 b) des „Royal Decree 1090/2015“ ist davon die Rede, dass die erwarteten Vorteile für die Prüfungsteilnehmer oder die öffentliche Gesundheit die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten rechtfertigen müssen. Grundsätzlich überwiegen die Rechte, Sicherheit, Selbstbestimmung und Wohlergehen der Teilnehmer alle übrigen Interessen. Gemäß Article 3 Abs. 1 h) ist keine unangemessene Einflussnahme, auch finanzieller Art,

zulässig, welche die Prüfungsteilnehmer hinsichtlich der Beteiligung an der klinischen Prüfung beeinflussen könnte. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass bei solchen Prüfungen, wo der Teilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter einen direkten Vorteil erhält, lediglich eine Entschädigung des Sponsors für außergewöhnliche Ausgaben oder Arbeitsausfall gestattet ist.

V. Portugal

Durch das Gesetz („Lei n.º 46/2004“) vom 19. August 2004 zur Genehmigung und rechtlichen Regelung der Durchführung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln („Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano“) erfolgte die Umsetzung der CTD in Portugal (Assembleia da República, 19 Agosto 2004). Ergänzend dazu wurde durch das Gesetz vom 16. April 2014 („Lei n.º 21/2014 de 16 de abril“) die klinische Forschung geregelt in Umsetzung der CTD und der EU-Directive 2007/47/EG (Assembleia da República, 16 Abril 2014). Die freiwillige und ausdrückliche Einwilligung („consentimento livre e esclarecido“) wird in Art. 2 o) des „Lei n.º 46/2004“ definiert als Entscheidung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung, ausgedrückt durch schriftliche, datierte und unterschriebene Erklärung. Diese wird gegeben von einer einwilligungsfähigen Person oder, bei fehlender Einwilligungsfähigkeit, durch den gesetzlichen Vertreter („representante legal“) nach ordnungsgemäßer Aufklärung über Wesen, Umfang, Konsequenzen und Risiken der Prüfung und Übergabe der Dokumentation. Ergänzend dazu können gemäß Art 4 j) des „Lei n.º 21/2014“ Richtlinien der EK Maßgaben für die geeignete Zurverfügungstellung von Informationen vorsehen. Ausnahmsweise, wenn die Person keine schriftliche Erklärung abgeben kann, kann die Einwilligung mündlich vor zwei Zeugen erfolgen. In beiden Gesetzen beinhaltet das 2. Kapitel Rechte und Pflichten der Prüfungsbeteiligten (allgemeine Voraussetzung, minderjährige Teilnehmer, erwachsene nicht-einwilligungsfähige Teilnehmer). Im „Lei n.º 46/2004“ befasst sich der 1. Abschnitt mit dem Schutz der Prüfungsteilnehmer:

1. Vorrang der Person (Art. 3): Die Rechte der Teilnehmer an klinischen Prüfungen haben stets Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
2. Grundsätze der guten klinischen Praxis (Art. 4): Alle Tests, einschließlich Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz, müssen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis für die Forschung am Menschen konzipiert, durchgeführt, aufgezeichnet und berichtet werden.
3. Die vor Beginn der klinischen Prüfung durchzuführende Nutzen-Risiko-Beurteilung des Art. 5 Abs. 1 sieht vor, dass der potenzielle Nutzen für den einzelnen Teilnehmer oder andere aktuelle oder zukünftige Teilnehmer die möglichen Risiken und Unannehmlichkeiten überwiegt. Die Entscheidung über die Genehmigung der Prüfung durch die portugiesische Zulassungsbehörde „Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento“ (INFARMED) darf negativ ausfallen, wenn der

therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken nicht rechtfertigen (Abs. 3).

4. Jeweils in Art. 6 sind die Minimalanforderungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer aufgeführt:
 - a. In einem vorherigen Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams werden dem Prüfungsteilnehmer die Ziele, Risiken und Unannehmlichkeiten der klinischen Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen die klinische Prüfung durchgeführt wird, umfassend und in einer Sprache erläutert, die seiner Fähigkeit, sie zu verstehen, entspricht;
 - b. bei dem Gespräch wird er über das Recht, die Teilnahme an der Prüfung jederzeit zu beenden, unterrichtet;
 - c. Aufklärung über die Rechte des Prüfungsteilnehmers auf körperliche und geistige Unversehrtheit sowie das Recht auf Privatsphäre und den Schutz der ihn betreffenden personenbezogenen Daten;
 - d. Es wird die freiwillige und ausdrückliche Einwilligung gemäß den Bestimmungen dieses Gesetzes eingeholt, als schriftliche Erklärung auf Basis der Aufklärung über Wesen, Umfang, Folgen und Risiken der klinischen Prüfung;
 - e. Bestehen einer Versicherung, die die Haftung des Sponsors, des Prüfers, seines Teams sowie die Haftung für den Leiter des Prüfzentrums abdeckt;
 - f. die medizinische Versorgung und die medizinischen Entscheidungen in Bezug auf den Teilnehmer liegen in der Verantwortung eines entsprechend qualifizierten Arztes oder gegebenenfalls eines qualifizierten Zahnarztes;
 - g. Es wurde ein Ansprechpartner benannt, bei dem nähere Informationen erhältlich sind.
 - h. Ergänzung durch „Lei n.º 21/2014“: Es werden keine finanziellen Anreize oder Vorteile gewährt, unbeschadet der Kostenerstattung und Entschädigung für die Verluste, die durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung entstehen.
 - i. Der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter können die freiwillige informierte Einwilligung ganz oder teilweise widerrufen, ohne zu irgendeiner Form von Haftung verpflichtet zu sein oder Nachteile zu erleiden, die sein Recht auf körperliche und geistige Unversehrtheit gefährden (Abs. 2). Der Widerruf muss nicht in einer bestimmten Form erfolgen, er kann ausdrücklich oder stillschweigend erklärt werden.
5. Die Teilnahme Minderjähriger („participantes menores“) an klinischen Prüfungen ist gemäß den zusätzlichen Voraussetzungen des Art. 7 des „Lei n.º 46/2004“ gestattet:
 - a. die freiwillige und informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters wurde erlangt, die den mutmaßlichen Willen des Minderjährigen widerspiegelt und jederzeit ganz oder teilweise widerrufen werden kann;
 - b. der Minderjährige wurde von pädagogisch geschultem Personal über die klinische Prüfung, ihre Vorteile und Risiken entsprechend seiner Verständnisfähigkeit aufgeklärt;

- c. der Prüfer oder Hauptprüfer berücksichtigt den ausdrücklichen Wunsch des Minderjährigen, der fähig ist, sich eine Meinung zu bilden und Informationen zu bewerten, die Teilnahme zu verweigern oder jederzeit aus der klinischen Prüfung auszuschneiden;
 - d. es werden keine finanziellen Anreize oder Leistungen gewährt, mit Ausnahme einer Erstattung oder Entschädigung für den mit der Teilnahme an der Prüfung verbundenen Aufwand;
 - e. die klinische Prüfung steht in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Minderjährigen oder, wenn sie ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden kann, bringt sie einen direkten Nutzen für eine Gruppe von Teilnehmern mit sich, vorausgesetzt, sie ist erforderlich zur Validierung von Daten, die in klinischen Prüfungen mit einwilligungsfähigen Personen oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen wurden;
 - f. die einschlägigen wissenschaftlichen, vom Verwaltungsrat der INFARMED erlassenen Leitlinien im Einklang mit den Leitlinien der EMA werden eingehalten;
 - g. die klinische Prüfung wurde konzipiert, um Schmerzen, Beschwerden, Ängste oder alle anderen absehbaren Risiken im Zusammenhang mit der Krankheit und dem Grad des Leidens zu minimieren, die Risikoschwelle und der Grad des Leidens wurden spezifisch festgelegt und werden einer kontinuierlichen Überprüfung unterzogen;
 - h. das Protokoll wurde von der zuständigen EK in Übereinstimmung mit den Bestimmungen dieses Gesetzes genehmigt, die zu diesem Zweck mit Kompetenzen auf dem Gebiet der Pädiatrie ausgestattet ist oder den Rat eines Experten zu klinischen Fragen, ethischen und psychosozialen Aspekten der Pädiatrie eingeholt hat.
 - i. Ergänzend legt Art. 7 des „Lei n.º 21/2014“ fest, dass bei Minderjährigen ab dem Alter von 16 Jahren dessen eigene Zustimmung und die seines gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung eingeholt werden.
6. Besondere, kumulativ zu erfüllende, Voraussetzungen für die Teilnahme nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener („participantes maiores incapazes de darem o consentimento livre e esclarecido“) finden sich in Art. 8 des „Lei n.º 46/2004“, die ergänzend zu den Anforderungen des Art. 6 gelten. Nicht erneut aufgezählt werden solche Voraussetzungen, die inhaltsgleich für Teilnahme Minderjähriger gelten. Eine Teilnahme nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener, die vor Einsetzen ihrer Einwilligungsunfähigkeit ihre Einwilligung zur Beteiligung an einer klinischen Prüfung weder ausdrücklich erteilt noch verweigert haben, ist nur möglich, wenn:
- a. der gesetzliche Vertreter seine freiwillige und informierte Einwilligung erteilt hat;
 - b. die Person, die keine informierte Einwilligung erklären kann, entsprechend ihrer Fähigkeiten über die klinische Prüfung, Risiken und Vorteile aufgeklärt worden ist;
 - c. der Prüfer oder Hauptprüfer den ausdrücklichen Wunsch des Teilnehmers, der fähig ist, sich eine Meinung zu bilden und Informationen zu bewerten, die Teilnahme zu verweigern oder jederzeit aus der Prüfung auszuschneiden, berücksichtigt;

- d. die klinische Prüfung von wesentlicher Bedeutung für die Validierung von Daten ist, die durch klinische Prüfungen mit einwilligungsfähigen Personen oder durch andere Forschungsmethoden erhoben worden sind, und in direktem Zusammenhang steht mit dem lebensbedrohlichen oder zur Invalidität führenden Zustand, in dem sich der Teilnehmer befindet;
 - e. das Protokoll von der zuständigen EK, in Übereinstimmung mit den Bestimmungen dieses Gesetzes, genehmigt wurde, die kompetent auf dem Gebiet der Pathologie und der betroffenen Population ist oder die den Rat eines Experten zu klinischen, ethischen und psychosozialen Aspekten im Zusammenhang mit der Krankheit und der betroffenen Bevölkerung eingeholt hat;
 - f. die berechtigte Annahme besteht, dass die Verabreichung des Prüfpräparats dem Teilnehmer Vorteile bringt, welche die Risiken überwiegen oder keinerlei Risiken beinhaltet.
 - g. In Art. 8 („Participantes maiores incapazes de prestar consentimento informado“) des „Lei n.º 21/2014“ werden sinngemäß dieselben Voraussetzungen geregelt. Die freie und informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters muss den mutmaßlichen Willen des Teilnehmers widerspiegeln.
7. Eine Regelung zur Durchführung klinischer Prüfungen in Notfallsituationen wurde in den nationalen portugiesischen Vorschriften nicht getroffen.

VI. Österreich

In Österreich erfolgte die Implementierung der CTD mit der Überarbeitung des „Bundesgesetzes über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln“ (nachfolgend: AMG-Ö), Originalfassung vom 2. März 1983, durch die Amendments, die im Bundesgesetzblatt (BGBl) veröffentlicht wurden, BGBl. I Nr. 35/2004, Nr. 107/2005 und Nr. 153/2005 (Republik Österreich, 2005). Dieses widmet den klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln einen ganzen eigenen Abschnitt III.

- 1. In den allgemeinen Voraussetzungen lautet es gemäß § 29 Abs. 1 AMG-Ö, dass bei Planung, Anlage und Durchführung klinischer Prüfungen die gesundheitlichen Risiken und Belastungen für den Prüfungsteilnehmer so gering wie möglich zu halten sind.
- 2. Gemäß Abs. 2 müssen die mit der klinischen Prüfung einhergehenden Risiken für den Prüfungsteilnehmer, gemessen an den für die Medizin zu erwartenden Ergebnisse, vertretbar sein und es darf die Gefahr einer Gesundheitsbeeinträchtigung nicht erheblich sein oder muss von dem zu erwartenden Vorteil für die Gesundheit überwogen werden.
- 3. Für die klinische Prüfung an Patienten gelten zusätzliche Anforderungen gemäß Abs. 3. In diesem Fall müssen bereits Ergebnisse der klinischen Prüfung an gesunden Probanden vorliegen – es sei denn, dass eine Prüfung an gesunden Probanden nicht erlaubt ist oder kein aussagekräftiges Ergebnis erwarten ließe, und die Anwendung des Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um die Krankheit oder deren Verlauf zu erkennen, sie zu heilen oder zu lindern oder den Patienten vor weiteren Krankheiten zu schützen.

4. Die §§ 38, 39 AMG-Ö behandeln die notwendige Aufklärung und Einwilligung vor Beginn der klinischen Prüfung:
 - a. So muss gemäß § 38 Abs. 1 AMG-Ö grundsätzlich der Prüfungsteilnehmer von einem Arzt oder Zahnarzt über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt werden und seine Einwilligung erteilt haben.
 - b. Die Einwilligung darf gemäß Abs. 2 jederzeit widerrufen werden.
 - c. Nach § 39 Abs. 1 AMG-Ö müssen die Aufklärung und Information in mündlicher und schriftlicher Form gegeben werden und klarstellen, dass weder die Ablehnung zur Teilnahme an noch das Ausscheiden aus einer klinischen Prüfung zu einem beliebigen Zeitpunkt nachteilige Folgen für die medizinische Versorgung des Prüfungsteilnehmers haben wird.
 - d. Die Einwilligung muss nach Abs. 2 schriftlich festgehalten, datiert und mit Unterschrift des Prüfungsteilnehmers abgegeben werden.
 - e. Ersatzweise kann die Einwilligung in Anwesenheit eines Zeugen abgegeben werden, der dies durch seine Unterschrift zu bestätigen hat.
5. Schließlich enthalten die §§ 42 – 45 AMG-Ö Regelungen zum Schutz bestimmter Personengruppen in klinischen Prüfungen.
6. § 42 AMG-Ö befasst sich zunächst mit klinischen Prüfungen an Minderjährigen, die gemäß Abs. 1 nur unter bestimmten Bedingungen möglich sein sollen:
 - a. So soll die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei Minderjährigen Krankheiten zu erkennen, zu heilen, zu lindern oder zu verhüten, die klinische Prüfung unbedingt zur Validierung von Daten aus Prüfungen mit Erwachsenen erforderlich sein und die Einbeziehung des Minderjährigen mit einem die Risiken überwiegenden Nutzen verbunden sein.
 - b. Die Einwilligung des Erziehungsberechtigten nach Aufklärung muss schriftlich erteilt worden sein. Missverständlich ist die Verwendung des Begriffs „Erziehungsberechtigter“, da sich dies vor allem auf das österreichische Schulrecht, d.h. die Erziehung, bezieht. Gemeint sollte vielmehr sein, wer für den nicht geschäftsfähigen Minderjährigen handlungsbefugt ist und an seiner Stelle rechtsverbindliche Erklärungen abgeben kann. Darauf passt der Begriff der „Obsorge“ gemäß § 158 Abs. 1 des Allgemeinen Bürgerlichen Gesetzbuches (ABGB): „Wer mit der Obsorge für ein minderjähriges Kind betraut ist, hat es zu pflegen und zu erziehen, sein Vermögen zu verwalten und es in diesen sowie allen anderen Angelegenheiten zu vertreten; Pflege und Erziehung sowie die Vermögensverwaltung umfassen auch die gesetzliche Vertretung in diesen Bereichen.“ Die gesetzliche Vertretung des Kindes gemäß § 167 Abs. 1 besagt, dass, wenn beide Eltern mit der Obsorge betraut sind, jeder Elternteil für sich allein berechtigt und verpflichtet ist, das Kind zu vertreten; seine Vertretungshandlung ist selbst dann rechtswirksam, wenn der andere Elternteil mit ihr nicht einverstanden ist. Da nur bei bestimmten Vertretungshandlungen, beispielsweise in Vermögensangelegenheiten, ausdrücklich die Zustimmung des zweiten Elternteils benötigt wird,

- kann von dem allgemeinen Grundsatz ausgegangen werden, dass bei gemeinsamem Sorgerecht die Einwilligung eines Elternteils ausreichend ist.
- c. Daneben soll auch der Minderjährige von einem kompetenten Prüfer aufgeklärt worden sein und sowohl die Einwilligung als auch der ausdrückliche Wunsch auf Nichtteilnahme oder Beendigung der klinischen Prüfung durch den Minderjährigen, der in der Lage ist, Wesen, Bedeutung, Tragweite, Risiken und Nutzen der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen danach zu bestimmen, sollen berücksichtigt werden.
 - d. Mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung dürfen keine Anreize oder finanziellen Vergünstigungen mit Ausnahme einer Aufwandsentschädigung verbunden sein.
 - e. Zudem soll die klinische Prüfung, unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums des Minderjährigen, mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein. Sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden.
 - f. Der Prüfplan wurde von einer EK, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendheilkunde verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendheilkunde beraten ließ, befürwortet.
 - g. Im Zweifel sollen die Interessen des Patienten stets über den öffentlichen Interessen und den Interessen der Wissenschaft stehen.
 - h. Im AMG-Ö ist ein Gruppennutzen bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen zulässig. Gemäß Abs. 2 wird die wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustands, der Krankheit oder der Störung des Minderjährigen als Nutzen für den Prüfungsteilnehmer selbst oder andere Minderjährige, die an der gleichen Krankheit leiden, angesehen, wenn zugleich nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung mit der klinischen Prüfung einhergeht.
7. § 43 AMG-Ö widmet sich den Bedingungen, unter denen eine Person, der infolge einer psychischen Krankheit oder geistigen Behinderung zur Vertretung hinsichtlich medizinischer Behandlungen ein sog. Sachwalter bestellt ist, Prüfungsteilnehmer sein kann. Eine solche Person, die stellvertretend für den Prüfungsteilnehmer einwilligt, muss gemäß Lemaire, F., et al. (2005) in Österreich wie in Deutschland gerichtlich bestellt werden, da eine automatische Vertretung durch einen Familienangehörigen nur im Fall der Vertretung des minderjährigen Kindes durch seine Eltern möglich ist. Es finden sich einige Parallelen zur klinischen Prüfung an Minderjährigen, hinzu kommen noch folgende Aspekte:
- a. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels soll nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei der psychisch kranken oder geistig behinderten Person Krankheiten bzw. Behinderungen oder deren Verlauf zu erkennen, zu heilen, zu lindern oder vor weiteren Krankheiten zu schützen. Die klinische Prüfung muss unbedingt zur Validierung von

- Daten aus klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen erforderlich und die Einbeziehung des Prüfungsteilnehmers mit einem die Risiken überwiegenden Nutzen verbunden sein.
- b. Die Einwilligung des Sachwalters nach Aufklärung muss schriftlich erteilt worden sein, im Falle eines nicht unerheblichen Risikos ist zusätzlich die Genehmigung des Pflschaftsgerichts erforderlich, es sei denn, die Dringlichkeit wegen Gefahr in Verzug macht dies unmöglich.
 - c. Der mutmaßliche Wille des Prüfungsteilnehmers soll stets beachtet werden. Daneben sollen sowohl die Einwilligung als auch der ausdrückliche Wunsch auf Nichtteilnahme oder Beendigung der klinischen Prüfung durch den Prüfungsteilnehmer, der in der Lage ist, Wesen, Bedeutung, Tragweite, Risiken und Nutzen der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen danach zu bestimmen, berücksichtigt werden. Die Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Prüfungsteilnehmer dadurch ein Nachteil entsteht.
 - d. Der Prüfungsteilnehmer erhält, je nach seiner Fähigkeit, dies zu begreifen, Informationen hinsichtlich der Prüfung, der Risiken und des Nutzens.
 - e. Der Prüfplan wurde von einer EK, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der betreffenden Krankheit und in Bezug auf die betroffene Patientengruppe verfügt oder sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der betreffenden Erkrankung und in Bezug auf die betroffene Patientengruppe beraten ließ, befürwortet.
 - f. Eine lediglich gruppennützige Forschung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen ist nicht möglich.
8. Die klinische Prüfung in Notfallsituationen an Personen, die nicht in der Lage sind einzuwilligen, ist in § 43a AMG-Ö geregelt:
- a. Diese kann auch ohne Einwilligung des gesetzlichen Vertreters, die nicht in angemessener Zeit eingeholt werden kann, durchgeführt werden, wenn keine Anhaltspunkte dafür bestehen, dass der Patient die klinische Prüfung abgelehnt hat oder ablehnen würde. Zudem muss derartige Forschung für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein und nur in Notfallsituationen durchgeführt werden können.
 - b. Eine klinische Prüfung in Notfallsituationen darf erfolgen, wenn das zu prüfende Arzneimittel zum Erkennen, zur Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten in einer Notfallsituation bestimmt ist. Außerdem muss die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Notfallpatienten eine Krankheit oder deren Verlauf zu erkennen, sie zu heilen oder zu lindern oder diesen vor weiteren Krankheiten zu schützen und der mit der Einbeziehung in die klinische Prüfung verbundene Nutzen für den Prüfungsteilnehmer muss das Risiko überwiegen.

- c. § 43a Abs. 3 AMG-Ö verlangt, dass, sobald ein Patient die Einwilligungsfähigkeit wiedererlangt, unverzüglich darüber zu informieren und aufzuklären ist, dass eine klinische Prüfung in einer Notfallsituation an ihm durchgeführt wurde oder wird.
 - d. Die klinische Prüfung darf nur fortgesetzt werden, wenn der Patient seine ausdrückliche Einwilligung erteilt.
 - e. Sobald die Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters eingeholt werden kann, darf die klinische Prüfung gemäß Abs. 4 nur unter den Voraussetzungen der §§ 42, 43 AMG-Ö fortgesetzt werden.
 - f. Zudem soll gemäß Abs. 2 die Öffentlichkeit in geeigneter Weise darüber informiert werden, wenn an einem Prüfzentrum eine klinische Prüfung in Notfallsituationen stattfindet.
9. Die Teilnahme vorübergehend nicht-einwilligungsfähiger Patienten an klinischen Prüfungen ist laut Druml, C., Singer, E.A. (2004) bereits seit 1994 Bestandteil des österreichischen Arzneimittelgesetzes, welches keine Unterscheidung zwischen schwerkranken Patienten auf der Intensivstation oder Patienten in Notfallsituationen vornimmt. Schon damals waren zwei Voraussetzungen unabdingbar, damit der Patient ohne vorherige Einwilligung in die klinische Prüfung aufgenommen werden konnte:
- a. Zustimmende Bewertung der EK und
 - b. fachliche Überzeugung des Prüfers, dass der zu erwartende Nutzen durch die Prüfungsteilnahme nicht durch Gabe eines zugelassenen Medikaments erreicht werden könne.

VII. Belgien

Vor der Implementierung der CTD in Belgien wurden klinische Prüfungen aufgrund von Art. 6b des Arzneimittelgesetzes („Medicines Law, 25 March 1964/Vet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen“) reguliert. Die Vorschrift richtete sich jedoch an Hersteller, Importeure oder Großhändler von Arzneimitteln, nicht an Ärzte oder Prüfer. Ein königlicher Erlass („Royal Decree of 22 September 1992“) setzte eine EU-Directive 91/507/EEC hinsichtlich analytischer, pharmatologischer und klinischer Standards und Protokolle mit Blick auf die Testung von Arzneimitteln in Belgien um. Ein indirekter Verweis auf die „Good Clinical Practice“ (GCP) und die ethischen Prinzipien der „Declaration of Helsinki“ (DoH) war zwar vorhanden, aber die Verpflichtungen richteten sich erneut nur an die Antragsteller von Marktzulassungen für Arzneimittel. Mit dem Gesetz vom 7. May 2004 („Vet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke person“, „Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine“ (LEH)) hatte Belgien als einer der ersten EU-Mitgliedsstaaten die CTD fristgerecht umgesetzt (Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, 7 Mei 2004). Das LEH, welches in niederländischer und französischer Sprache im belgischen Amtsblatt veröffentlicht wurde, reguliert nicht nur klinische Prüfungen, sondern alle Arten von Humanstudien. Allerdings fallen nur Studien an geborenen, lebenden und lebensfähigen Personen in den Geltungsbereich dieses

Gesetzes. Mehrere königliche Erlasse ergänzen das Regelwerk zu klinischen Prüfungen in Belgien, so zum Beispiel der „Royal Decree of 30 June 2004“ zur praktischen Umsetzung des LEH. Das LEH beinhaltet für klinische Prüfungen besondere Voraussetzungen, die für keine andere Art von Studien gelten.

Eines der wichtigsten Ziele sowohl der CTD als auch des LEH ist der Schutz der Prüfungsteilnehmer. Spezifische Regelung für Minderjährige sowie für nicht-einwilligungsfähige Personen sind ebenso Bestandteil des belgischen Gesetzes wie Vorschriften für die Teilnehmer an klinischen Prüfungen der Phase 1. Kapitel III. trifft allgemeine Bestimmungen zum Schutz von Versuchsteilnehmern. Gemäß Art. 4 LEH sind alle Versuche, einschließlich der Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien, nach international anerkannten ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsanforderungen zu konzipieren, durchzuführen und zu notifizieren, die bei der Planung, Durchführung, Registrierung und Notifizierung von Versuchen und insbesondere von klinischen Prüfungen zu beachten sind. Der belgische König kann alle oder einen Teil dieser Anforderungen, die als "gute klinische Praxis" bezeichnet werden, festlegen.

1. Gemäß Art. 5 LEH dürfen klinische Prüfungen nur unter folgenden Voraussetzungen stattfinden:
 - a. Die klinische Prüfung ist wissenschaftlich gerechtfertigt und basiert auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und adäquaten präklinischen Untersuchungen;
 - b. Ziel der Prüfung ist, die Kenntnisse über den Menschen oder über die Mittel, die seinen Zustand verbessern können, zu erweitern;
 - c. Es gibt keine alternative Methode mit vergleichbarer Effektivität und vergleichbaren Ergebnissen;
 - d. Die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten, insbesondere solche mit physischen, psychologischen, sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen, sollen gegen den erwarteten Nutzen für den individuellen Prüfungsteilnehmer und andere Personen, einschließlich Berücksichtigung der körperlichen und mentalen Integrität, des Rechts auf Privatsphäre und des Schutzes persönlicher Daten, abgewogen werden;
 - e. Die Bewertung führt zu der Schlussfolgerung, dass die erwarteten Vorteile hinsichtlich Therapie und Volksgesundheit die Risiken rechtfertigen. Die Prüfung darf nur fortgesetzt werden, wenn die Einhaltung dieser Erfordernisse kontinuierlich überwacht wird. Die Interessen des Prüfungsteilnehmers überwiegen stets die Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft;
 - f. Das Prüfprotokoll wurde von einer EK zustimmend [mit voller Zustimmung] bewertet und, soweit nach diesem Gesetz erforderlich, hat die Genehmigung des Ministers gemäß Art. 12 erhalten;
 - g. Der Prüfungsteilnehmer oder sein Vertreter hat eingewilligt und ihm wurde eine Kontaktstelle genannt, wo er zusätzliche Informationen erhalten kann;

- h. Die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer sowie die bezüglich ihnen getroffenen medizinischen Entscheidungen werden von einem angemessen qualifizierten Arzt (in Übereinstimmung mit dem „Königlichen Erlass No. 78 vom 10. November 1967 zur Ausbildung von Angehörigen der Heilberufe“) durchgeführt;
 - i. Es wurden Vorkehrungen für Versicherung und Entschädigung getroffen, um die Haftung des Prüfers und des Sponsors abzudecken.
2. Das LEH wiederholt die Anforderungen der CTD an die informierte Einwilligung:
- a. Außer im Falle von Minderjährigen und nicht-einwilligungsfähigen Personen ist eine Prüfungsteilnahme gemäß Art. 6 nur möglich, wenn der Teilnehmer freiwillig und informiert eingewilligt hat, nachdem er über Natur, Bedeutung, Ziele, Auswirkungen, erwarteten Nutzen und Risiken der Prüfung, die Umstände, unter welchen die Prüfung durchgeführt wird und die Stellungnahme der EK aufgeklärt worden ist.
 - b. Die ersten drei Voraussetzungen des Art. 6 sind nationale Ergänzungen zum Text der CTD. Diese Informationen werden dem Teilnehmer oder seinem Vertreter, im Falle eines Minderjährigen („mineur“) oder einer nicht-einwilligungsfähigen Person („majeurs incapables de donner leur consentement pour la participation à des expérimentations“), vorab schriftlich und in verständlicher Form zur Verfügung gestellt.
 - c. Es muss die Möglichkeit bestehen, die Informationen mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams in einem Gespräch zu diskutieren.
 - d. Die Einwilligung soll schriftlich erteilt werden.
 - e. Wenn die Person nicht schreiben kann, wird eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit mindestens eines Zeugen gegeben, der unabhängig von Sponsor und Prüfer ist.
 - f. Der Prüfungsteilnehmer oder sein Vertreter können jederzeit ohne Auswirkungen durch Widerruf der Einwilligung die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden.
 - g. Zur Einhaltung der Einwilligungserfordernisse erfüllen die Aufklärungsbögen und Einwilligungsformulare eine wichtige Aufgabe.
3. Zum Schutz Minderjähriger als Prüfungsteilnehmer sieht das LEH in Kapitel IV. Art. 7 spezifische zusätzliche Vorschriften vor („dispositions particulières pour la protection des mineurs participant à des expérimentations“):
- a. Die informierte Einwilligung der Eltern, die die gesetzliche Vertretung des Minderjährigen ausüben, oder des Vormunds, muss erklärt werden.
 - b. Der Minderjährige muss in die Ausübung dieses Rechts entsprechend seines Alters und seines Reifegrads involviert werden. Zu diesem Zweck werden dem Minderjährigen vor der Prüfungsteilnahme von pädagogisch qualifiziertem Personal Informationen zur Verfügung gestellt, die seiner Fähigkeit zum Verständnis angepasst sind. Die ausdrücklichen Wünsche des Minderjährigen sind vom Prüfungsleiter ebenfalls zu prüfen und zu respektieren, soweit der Minderjährige in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die Informationen über seine Prüfungsteilnahme, seine

- Verweigerung der Teilnahme oder seinen Wunsch, aus der Prüfung auszuschneiden, zu bewerten. Diese Einwilligung muss den mutmaßlichen Willen des Minderjährigen zum Ausdruck bringen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Minderjährigen daraus ein Nachteil erwächst.
- c. Eine solche klinische Prüfung sollte sich entweder direkt auf einen medizinischen Zustand beziehen, unter dem der Minderjährige leidet oder kann aufgrund der Beschaffenheit nur an Minderjährigen durchgeführt werden. Wie die CTD gestattet das LEH therapeutische und nicht-therapeutische Studien mit Minderjährigen.
 - d. Die klinische Prüfung ist essentiell zur Validierung von Daten, die in klinischen Prüfungen mit einwilligungsfähigen Patienten oder durch andere Forschung gewonnen wurden, und um einen direkten Nutzen aus dem Experiment für die Patientengruppe zu erzielen.
 - e. Die vom Teilnehmer eingegangenen und nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorhersehbaren Risiken stehen nicht in einem Missverhältnis zum erwarteten Nutzen.
 - f. Die Prüfung wurde geplant, um Schmerzen, Unbehagen, Angst und andere vorhersehbare Risiken unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums zu minimieren. Sowohl die Risikoschwelle als auch der Grad des Unwohlseins sollen vorab definiert und kontinuierlich überwacht werden.
 - g. Die EK, welche aus mindestens zwei ärztlichen Spezialisten der Pädiatrie besteht oder Beratung von solchen Spezialisten zu klinischen, ethischen und psychosozialen Aspekten des Protokolls im Bereich der Pädiatrie erhalten hat, hat das Protokoll zustimmend bewertet.
 - h. Der Minderjährige oder sein Vertreter erhalten keine finanzielle Vergütung, mit Ausnahme einer Aufwandsentschädigung.
 - i. Die wissenschaftlichen Leitlinien der EMA zu klinischen Prüfungen wurden beachtet.
4. Gemäß dem belgischen Zivilgesetzbuch üben die Eltern gemeinsam die gesetzliche Vertretung ihres minderjährigen Kindes aus, so dass auch die Entscheidung über eine Prüfungsteilnahme im Interesse des Kindes von beiden Eltern gemeinsam getroffen werden sollte. Auch wenn regelmäßig davon ausgegangen werden kann, dass ein Elternteil mit Zustimmung des anderen Elternteils handelt, darf ein Prüfer bei bekannter Ablehnung eines Elternteils des Minderjährigen diesen nicht in eine klinische Prüfung einschließen.
 5. Gemäß Kapitel V. Art. 8 LEH müssen spezifische Voraussetzungen für die Prüfungsteilnahme von nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen erfüllt sein („dispositions particulières pour la protection des majeurs incapables de donner leur consentement pour la participation à des expérimentations“). Genannt werden sollen hier nur solche Voraussetzungen, die spezifisch für nicht-einwilligungsfähige Erwachsene sind, ansonsten gelten ebenfalls die, bei den Minderjährigen genannten Anforderungen:
 - a. Die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters muss eingeholt werden. Diese Einwilligung muss den mutmaßlichen Willen des Prüfungsteilnehmers zum Ausdruck bringen und kann

jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem nicht-einwilligungsfähigen Teilnehmer daraus ein Nachteil entsteht.

- b. Sofern der nicht-einwilligungsfähige Erwachsene – eine nach Artikel 492/1 des Bürgerlichen Gesetzbuches geschützte Person – zu einem Zeitpunkt, als er dazu noch in der Lage war, schriftlich seine Einwilligung oder Ablehnung der Teilnahme an der klinischen Prüfung erklärt hat, so muss dies vom gesetzlichen Vertreter berücksichtigt und respektiert werden.
- c. Der nicht-einwilligungsfähige Erwachsene wird so weit wie möglich und entsprechend seiner Fähigkeit zu verstehen in den Entscheidungsprozess einbezogen. Insbesondere wird er über den Gegenstand der Prüfung, Risiken und Nutzen informiert. Der ausdrückliche Wunsch eines Prüfungsteilnehmers, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und diese Informationen zu bewerten, die Teilnahme an der Prüfung zu verweigern oder jederzeit aus der Prüfung auszuschneiden, wird vom Prüfer berücksichtigt und respektiert.
- d. Im Falle eines Erwachsenen, der unter den Status der sog. „verlängerten Minderjährigkeit“ („minorité prolongée“) – dies trifft zu für eine Person, die an einer schweren geistigen Behinderung leidet, die ihn unfähig macht, sich selbst und sein Eigentum zu verwalten – oder der Unfähigkeitserklärung („déclaration d’incapacité“) fällt, wird das Recht auf Einwilligung zur Prüfungsteilnahme von seinen Eltern oder seinem Vormund ausgeübt.
- e. Im Falle einer volljährigen Person, die von den Bestimmungen des vorstehenden Absatzes nicht betroffen ist, wird das Recht auf Einwilligung zur Prüfungsteilnahme von einem Vertreter ausgeübt, der von der betreffenden Person im Voraus durch eine besondere schriftliche, von beiden Parteien datierte und unterzeichnete Vollmacht benannt wird. Fehlt ein solches Mandat, so wird das Recht auf Einwilligung zur Prüfungsteilnahme durch den Ehepartner in Lebensgemeinschaft, den gesetzlichen Lebenspartner oder den tatsächlichen Lebenspartner ausgeübt. Ist dies nicht der Fall, so wird das Recht auf Einwilligung zur Prüfungsteilnahme in absteigender Reihenfolge von einem volljährigen Kind, dem Vater oder der Mutter, einem volljährigen Bruder oder einer volljährigen Schwester der betreffenden Person ausgeübt. Im Falle einer Uneinigkeit zwischen volljährigen Geschwistern wird vermutet, dass keine Einwilligung vorliegt. Insofern können in Belgien die gesetzlichen Möglichkeiten für eine stellvertretende Einwilligung durch Familienangehörige ausgeschöpft werden. Eine solche klinische Prüfung bezieht sich direkt auf einen lebensbedrohlichen oder geschwächten klinischen Zustand, in dem sich der nicht-einwilligungsfähige erwachsene Teilnehmer befindet. Die Prüfung ist unerlässlich zur Überprüfung von Daten, die in klinischen Prüfungen mit einwilligungsfähigen Patienten oder durch andere Forschung gewonnen wurden. Anders als bei Prüfungen mit minderjährigen Teilnehmern ist nicht-therapeutische Forschung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht gestattet.

- f. Die befürwortende Stellungnahme zum Protokoll wurde durch eine EK abgegeben, von welcher ein Mitglied über Fachkenntnisse auf dem Gebiet der relevanten Erkrankung und Patientenpopulation verfügt oder die kompetente Experten zu den klinischen, ethischen und psychosozialen Aspekten der Krankheit und der betroffenen Bevölkerung konsultiert hat.
 - g. Wenn der Prüfungsteilnehmer die Einwilligungsfähigkeit wiedererlangt, erfüllt der Prüfer unverzüglich die in Abschnitt 6 genannten Verpflichtungen zur Erlangung einer informierten Einwilligung des Prüfungsteilnehmers.
6. Da auch nicht-einwilligungsfähige Erwachsene weitest möglich entsprechend ihrer Verständigkeit, in den Prozess der informierten Einwilligung einbezogen werden sollen, hat das belgische Patientenrechtegesetz („Law of 22 August 2002“) ein abgestuftes System zur Stellvertretung von nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen etabliert. Ob diese Regelungen im Bereich von klinischen Prüfungen Anwendung finden ist nicht abschließend geklärt.
 7. Abweichend von der CTD regelt Kapitel VI. Art. 9 LEH auch die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Personen, die aufgrund einer Notfallsituation nicht einwilligen können („dispositions particulières pour la protection des personnes dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence“). Kann die Einwilligung aus Dringlichkeitsgründen nicht eingeholt werden, dürfen die Versuche nur durchgeführt werden, wenn folgende Bedingungen, ergänzend zu den für die anderen vulnerablen Gruppen genannten, erfüllt sind:
 - a. Die klinische Prüfung bezieht sich direkt auf einen klinischen Zustand, in dem sich der Teilnehmer, der aufgrund einer Notfallsituation nicht einwilligen kann, befindet. Die Situation ist lebensbedrohlich oder kann zu schweren dauerhaften Schädigungen führen. Die Prüfung ist unerlässlich zur Validierung von Daten, die in klinischen Prüfungen mit einwilligungsfähigen Patienten oder durch andere Untersuchungsmethoden gewonnen wurden.
 - b. Die befürwortende Stellungnahme zum Protokoll erfolgte durch eine EK, von welcher ein Mitglied Fachkenntnisse auf dem Gebiet der relevanten Erkrankung und Patientenpopulation besitzt oder die kompetente Experten zu den klinischen, ethischen und psychosozialen Aspekten der Krankheit und der betroffenen Bevölkerung konsultiert hat. Die EK gibt eine ausdrückliche Stellungnahme zu der Ausnahme von der Regel einer Einwilligung nach Aufklärung vor Beginn der klinischen Prüfung ab.
 8. Der Prüfer muss die Anforderungen an die informierte Einwilligung erfüllen, gegenüber dem Prüfungsteilnehmer, sobald dieser die Einwilligungsfähigkeit wiedererlangt hat, oder gegenüber dem gesetzlichen Vertreter (im Falle eines Minderjährigen oder eines nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen) und wird diese Person schnellstmöglich kontaktieren.

Ergänzung:

Laut einer Presseerklärung der für Gesundheit zuständigen Ministerin von Oktober 2016 soll eine gesetzliche Anpassung nationaler Regelungen an die Vorgaben der CTR vorangetrieben werden.

In diesem Zusammenhang wurde die Wichtigkeit der europäischen Regelungen zur Einwilligungserklärung bei Teilnahme gefährdeter Personen wie Minderjährigen betont. Zwischenzeitlich wurde das „Belgische Gesetz zu klinischen Prüfungen“ („Wet betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik“) am 7. Mai 2017 verabschiedet und am 22. Mai 2017 im Belgischen Amtsblatt veröffentlicht (FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN, 7 Mei 2017). In Kapitel 3 werden zwei allgemeine Bestimmungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer getroffen: In Abschnitt 1, Art. 10 wird Bezug genommen auf die vereinfachte Einholung der informierten Einwilligung bei Cluster-Prüfungen gemäß Art. 30 der CTR. Diese soll ausgeschlossen sein, wenn nicht die Voraussetzung gemäß Art. 30 Abs. 3 a) erfüllt ist, d.h. wenn dies nationalem Recht widerspricht. In Abschnitt 2, Art. 11 nimmt das belgische Gesetz Bezug auf die Begriffsdefinition des gesetzlichen Vertreters in Art. 20 Abs. 2 und 20 der CTR, welcher dazu bestimmt ist, die Rechte minderjähriger und nicht-einwilligungsfähiger, erwachsener Teilnehmer auszuüben; diese befindet sich in Übereinstimmung mit dem Belgischen Gesetz vom 22. August 2002. Abweichende oder strengere Regeln hinsichtlich der Durchführung klinischer Prüfungen mit nicht-einwilligungsfähigen Teilnehmern sind für Belgien somit nicht ersichtlich.

VIII. Niederlande

Mit dem Gesetz zur medizinischen Forschung am Menschen („Medical Research (Human Subjects) Act“) in der Fassung vom 1. März 2006, ursprünglich erlassen am 26. Februar 1998, erfolgte in den Niederlanden die Umsetzung der CTD (Dutch government, Minister of Health, Welfare and Sports, 1 March 2006). Die Einbeziehung von Menschen als Prüfpersonen in die Forschung wird konkret im Paragraphen 2, Art. 3 bis 6 („Regulations on medical research involving human subjects“) geregelt.

1. Art. 3 nennt die Voraussetzungen, welche erfüllt sein müssen, damit eine EK das Prüfprotokoll genehmigt:
 - a. Es ist zu erwarten, dass die klinische Prüfung zum Fortschritt der medizinischen Wissenschaft führen wird und dass dieser Fortschritt nicht ohne die Beteiligung menschlicher Prüfungsteilnehmer oder mit milderem Mitteln erreicht werden kann;
 - b. es ist vernünftig zu erwarten, dass der erwartete Nutzen für einzelne Prüfungsteilnehmer und andere gegenwärtige oder zukünftige Patienten in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken und Unannehmlichkeiten für die Teilnehmer stehen;
 - c. die Methodik der Prüfung muss dem erforderlichen Standard entsprechen;
 - d. die Prüfung wird in geeigneten Einrichtungen und von bzw. unter Aufsicht von Personen vorgenommen, die über Forschungsexpertise verfügen, von denen mindestens eine Person über Fachkenntnisse verfügt, die für die Verfahren der klinischen Prüfung, an der der Prüfungsteilnehmer teilnehmen soll, von unmittelbarer Bedeutung sind;

- e. die begründete Erwartung besteht, dass eine dem Prüfungsteilnehmer angebotene Zahlung keine unangemessene Einflussnahme auf die Entscheidung wäre, ob die Einwilligung zur Prüfungsteilnahme erteilt wird;
 - f. alle Zahlungen, die der Prüfer und die Einrichtung, bei der die Prüfung stattfindet, erhalten, müssen in einem angemessenen Verhältnis zu Art, Umfang und Zweck der klinischen Prüfung stehen;
 - g. das Forschungsprotokoll den Umfang des potenziellen Nutzens der klinischen Prüfung für die beteiligten Personen eindeutig angibt und geeignete Kriterien für die Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern enthält;
 - h. die Prüfung alle anderen Kriterien erfüllt, die vernünftigerweise für sie festgelegt werden können.
2. Grundsätzlich dürfen die Prüfungsteilnehmer in keinem Verhältnis zum Sponsor, Prüfer oder der für die Teilnehmerrekrutierung zuständigen Person stehen, die nach vernünftigen Erwägungen die Freiwilligkeit der Einwilligung beeinflussen könnte (Art. 5). Von diesem Verbot ausgenommen sind klinische Prüfungen, die dem Teilnehmer unmittelbar zugutekommen oder die ohne die Beteiligung von Personen derselben Kategorie nicht durchgeführt werden könnten.
 3. Die Teilnahme minderjähriger Personen unter 18 Jahren oder nicht-einwilligungsfähiger, erwachsener Personen ist verboten (Art. 4 Nr. 1), dies gilt jedoch nicht, wenn der Teilnehmer davon einen direkten Vorteil hat oder die Forschung ohne die Beteiligung von Personen derselben Kategorie nicht durchgeführt werden könnte, vorausgesetzt, die damit verbundenen Risiken sind geringfügig und die Unannehmlichkeiten minimal. Sofern sich ein minderjähriger Prüfungsteilnehmer gegen die Durchführung einer Behandlung oder ein gefordertes Verhalten wehrt, soll die betroffene Person von der Teilnahme ausgeschlossen werden.
 4. Die Forschung mit volljährigen Prüfungsteilnehmern ist verboten, es sei denn, sie erklären ihre Einwilligung (Art. 6 Nr. 1a).
 5. Eine klinische Prüfung mit einem Teilnehmer im Alter von mindestens 12 Jahren darf nicht ohne die Einwilligung seiner Eltern (sofern sie die elterliche Sorge ausüben) bzw. seines gesetzlichen Vormunds durchgeführt werden (Art. 6 Nr. 1 b).
 - a. Sofern er als verständig und einwilligungsfähig eingeschätzt wird, ist auch die schriftliche Zustimmung des Minderjährigen erforderlich.
 - b. In diesem Fall muss die Aufklärung durch eine entsprechend ausgebildete Person erfolgen und dem Minderjährigen unter 12 Jahren die Informationen verständlich vermitteln (Art. 6 Nr. 7).
 - c. Wenn der Prüfungsteilnehmer mindestens zwölf Jahre alt ist, aber nicht als fähig angesehen werden kann, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erklären, ist die Durchführung der klinischen Prüfung ohne die schriftliche Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vormunds oder (wenn der Teilnehmer 16 Jahre alt ist) seines gesetzlichen Vertreters, verboten (Art. 6 Nr. 1 c).
 - d. Bei Minderjährigen unter 12 Jahren ist grundsätzlich die Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vormunds erforderlich (Art. 6 Nr. 1 d).

6. Falls kein gesetzlicher Vertreter bestellt wurde, muss die Person, die schriftlich durch die betroffene Person ermächtigt wurde, um in ihrem Namen zu handeln, oder (falls keine solche Person verfügbar ist) der Ehepartner, eingetragene Partner oder sonstige Lebensgefährte des Prüfungsteilnehmers die schriftliche Einwilligung erteilen (Art. 6 Nr. 1 c).
7. Die stellvertretende Einwilligung muss stets den mutmaßlichen Willen der vertretenen Person widerspiegeln (Art. 6 Nr. 3).
8. Die Einwilligung kann auch mündlich im Beisein eines Zeugen erklärt werden, wenn die betreffende Person nicht schreiben kann (Art. 6 Nr. 2).
9. Bevor die Einwilligung eingeholt wird, stellt der Prüfer sicher, dass die Person, deren Einwilligung erforderlich ist, schriftlich und, falls gewünscht, in einem vorherigen Gespräch informiert worden ist über:
 - a. die Ziele, die Art und die Dauer der Prüfung;
 - b. die Risiken, die die Prüfung für die Gesundheit des Prüfungsteilnehmers darstellen würde;
 - c. die Risiken, die ein vorzeitiger Abbruch der Prüfung für die Gesundheit des Prüfungsteilnehmers mit sich bringen würde;
 - d. die Unannehmlichkeiten, die die Prüfung für den Prüfungsteilnehmer verursachen könnte.
10. Es muss sichergestellt werden, dass die aufgeklärte Person die Informationen verstanden hat und ausreichend Bedenkzeit gewährt wurde, damit er oder sie auf der Grundlage der Informationen eine überlegte Entscheidung treffen konnte (Art. 6 Nr. 6). Der Prüfungsteilnehmer oder der für die Erteilung einer Einwilligung zuständige gesetzliche Vertreter, kann die Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Wer seine Einwilligung widerruft, ist nicht verpflichtet, Schadensersatz zu leisten.
11. Nur unter folgenden zusätzlichen Voraussetzungen ist eine klinische Prüfung mit minderjährigen Teilnehmern möglich (Art. 13e) Ziff. a-e):
 - a. die Prüfung ist wesentlich für die Validierung von Daten, die in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln an einwilligungsfähigen Personen gewonnen wurden und die Prüfung stellt einen direkten Nutzen für die Gruppe der betroffenen Patienten dar;
 - b. die entsprechenden wissenschaftlichen Leitlinien der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln werden befolgt;
 - c. das Risiko und der Grad der Gefährdung werden konkret definiert und ständig überwacht;
 - d. der für die Beurteilung des Protokolls zuständige Ausschuss (Ethikkommission, EK) verfügt über pädiatrische Expertise oder hat pädiatrische Beratung zu den klinischen, ethischen und psychosozialen Aspekten der klinischen Prüfung eingeholt;
 - e. Die Interessen des Patienten werden immer über die Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft gestellt.
12. Bei volljährigen, nicht-einwilligungsfähigen Personen kommen zu den bereits genannten Voraussetzungen noch folgende hinzu (Art. 13 f) Ziff. a-e):

- a. Die klinische Prüfung muss sich direkt auf eine lebensbedrohliche Erkrankung oder einen schwächenden klinischen Zustand beziehen, an dem die Prüfungsteilnehmer leiden;
 - b. die zuständige EK verfügt über Sachverstand in Bezug auf die betreffende Krankheit und die betroffene Patientenpopulation oder hat sich beraten lassen über klinische, ethische und psychosoziale Fragen im Bereich der jeweiligen Krankheit und der Patientenpopulation und
 - c. es ist vernünftigerweise zu erwarten, dass der mit der Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels verbundene Nutzen die Risiken überwiegt, oder es bestehen keine Risiken.
13. Wenn die klinische Prüfung nur in einer medizinischen Notfallsituation durchgeführt und eine erforderliche Einwilligung nicht erlangt werden kann, die betroffene Person dringend medizinische Hilfe benötigt und von der Prüfung profitieren wird, dann dürfen alle Maßnahmen zur Durchführung ergriffen werden, solange wie die Umstände fortbestehen, die die Einholung der Einwilligung verhindern (Art. 6 Nr. 4).
 14. Art. 7 regelt die Notwendigkeit einer Patientenversicherung zur Deckung von Verlusten aufgrund von Tod oder Verletzung als Folge der klinischen Prüfung.
 15. Die Art. 8 und 9 regeln Verpflichtungen des Sponsors: So muss dieser sicherstellen, dass der Prüfungsteilnehmer einen im Prüfprotokoll genannten Arzt für Informationen und Beratung konsultieren kann, der nicht an der Durchführung der Prüfung beteiligt ist (Art. 9). Falls sich die Prüfung für die Teilnehmer als wesentlich ungünstiger erweist als das Prüfprotokoll erwarten ließ, muss der Prüfer unverzüglich sowohl den Prüfungsteilnehmer (oder den gesetzlichen Vertreter) als auch den Ausschuss, der das Protokoll zuletzt geprüft hatte, informieren und eine erneute Überprüfung beantragen. Die Durchführung der Prüfung wird bis zur Genehmigung der Fortsetzung durch den Ausschuss unterbrochen, es sei denn, die Aussetzung oder Einstellung der Prüfung wäre für die Gesundheit der Teilnehmer von Nachteil (Art. 10 Nr. 1).
 16. Gemäß Art. 11 und 12 ist der Prüfer für die Aufklärung des Teilnehmers oder gesetzlichen Vertreters verantwortlich, ebenso wie für die Respektierung der Privatsphäre.

IX. Vereinigtes Königreich

Auch die Gesetzeslage zu klinischen Prüfungen in Großbritannien zum Zeitpunkt der Umsetzung der CTD wurde analysiert. Trotz der Abstimmung über den EU-Austritt des Vereinigten Königreichs (sog. Brexit) und des zwischenzeitlich zum 31. Januar 2020 erfolgten Austritts des Vereinigten Königreichs aus der EU, ist die seit 1973 bestehende EU-Mitgliedschaft für diese retrospektive Untersuchung des nationalen Gesetzes, gemäß dessen Vorschriften zahlreiche klinische Prüfungen durchgeführt wurden, von großer Bedeutung. Nach Mitteilung der EU Kommission (European Commission, 7 May 2020) hat das Vereinigte Königreich durch den Austritt aus der EU den Status eines „Drittlandes“ erreicht; diese Veränderung wird Auswirkungen auf die Durch-

führung zukünftiger klinischer Prüfungen haben. Allerdings kann durch die laufenden Verhandlungen zwischen der EU und dem Vereinigten Königreich das Ausmaß der Konsequenzen noch nicht abschließend beurteilt werden.

Im Vereinigten Königreich wurde die CTD durch die „Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations“ 2004 No. 1031 vom 1. Mai 2004 in nationales Recht umgesetzt (British Parliament, Secretary of State, 1 May 2004). Es folgten zwei „Amendments“ in 2006: „Amendment No. 1928“ vom 29. August 2006 (British Parliament, Secretary of State, 29 August 2006) sowie „Amendment No. 2984“ vom 12. Dezember 2006 (British Parliament, Secretary of State, 12 December 2006).

Gemäß den Definitionen in Part 1 „Introductory Provisions“ sind Minderjährige Personen unter einem Alter von 16 Jahren, Erwachsene solche, die das Alter von 16 Jahren erreicht haben. Regelungen zu den Prinzipien von GCP und zum Schutz der Prüfungsteilnehmer finden sich im Anhang 1 des Gesetzes („Schedule 1“). Part 1 dieses Schedule bestimmt die Anwendung der Regelungen auf unterschiedliche Prüfungsteilnehmer sowie die Interpretation der verwendeten Begriffe: Die Bezeichnung „Vormund“ („guardian“) wird in Übereinstimmung mit dem „Adults with Incapacity (Scotland) Act 2000“ verwendet.

1. Die Definition eines gesetzlichen Vertreters („legal representative“) eines Minderjährigen oder Erwachsenen, der aufgrund physischer oder mentaler Einschränkung keine Einwilligung geben kann und als Prüfungsteilnehmer in Frage kommt, unterscheidet sich in den Landesteilen des Vereinigten Königreichs (Übersicht in Tabelle 2):
 - a. Für Minderjährige und Erwachsene in England, Wales und Nordirland – sowie für Minderjährige in Schottland – ist der gesetzliche Vertreter eine Person,
 - die kraft ihrer Beziehung zu dem Minderjährigen oder Erwachsenen geeignet ist, als dessen gesetzlicher Vertreter zu agieren und verfügbar und bereit ist, diese Aufgabe zu übernehmen, oder
 - falls eine solche Person nicht existiert, der verantwortliche behandelnde Arzt oder ein vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter.
 - b. Der gesetzliche Vertreter für Erwachsene in Schottland hingegen ist
 - ein Vormund oder Fürsorgeanwalt, der die Befugnis hat, in die Teilnahme des Erwachsenen an der klinischen Prüfung einzuwilligen, oder
 - falls eine solche Person nicht existiert, der nächste Angehörige, oder
 - falls es aus praktischen Gründen unmöglich ist, den Vormund, Vorsorgeanwalt oder nächsten Angehörigen zu kontaktieren, bevor der Erwachsene in die klinische Prüfung eingeschlossen wird, kann die Entscheidung durch den verantwortlichen behandelnden Arzt oder einen vom Krankenversicherer bestimmten Vertreter getroffen werden.

Tabelle 2: Übersicht der gesetzlichen Vertreter für Minderjährige und nicht-einwilligungsfähige Erwachsene im Vereinigten Königreich, Unterschiede zwischen England, Wales, Nordirland und Schottland (vor Brexit, Stand: 2006)

	England	Wales	Nordirland	Schottland
Gesetzlicher Vertreter für Minderjährige	Nähebeziehung, Verfügbarkeit, Bereitschaft zur Übernahme dieser Aufgabe oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter	Nähebeziehung, Verfügbarkeit, Bereitschaft zur Übernahme dieser Aufgabe oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter	Nähebeziehung, Verfügbarkeit, Bereitschaft zur Übernahme dieser Aufgabe oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter	Nähebeziehung, Verfügbarkeit, Bereitschaft zur Übernahme dieser Aufgabe oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter
Gesetzlicher Vertreter für nichteinwilligungsfähige Erwachsene	Nähebeziehung, Verfügbarkeit, Bereitschaft zur Übernahme dieser Aufgabe oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter	Nähebeziehung, Verfügbarkeit, Bereitschaft zur Übernahme dieser Aufgabe oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter	Nähebeziehung, Verfügbarkeit, Bereitschaft zur Übernahme dieser Aufgabe oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter	Vormund/Fürsorgeanwalt oder nächster Angehöriger oder verantwortlicher behandelnder Arzt /vom Krankenversicherer bestimmter Vertreter

- c. Weder der behandelnde Arzt noch der vom Krankenversicherer bestimmte Vertreter dürfen mit der Durchführung der klinischen Prüfung als Sponsor, Prüfer oder vergleichbarer Beteiligter befasst sein.
 - d. Die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers oder dessen Vertreters erfolgt freiwillig nach Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken der klinischen Prüfung in schriftlicher Form mit Datum und Unterschrift oder, wenn die Person nicht schreiben kann, als mündliche Erklärung in Anwesenheit eines Zeugen, die schriftlich festgehalten wird.
2. Die Prinzipien des Part 2 gelten für alle klinischen Prüfungen und orientieren sich an den Grundsätzen des „International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use“ zur „Guten klinischen Praxis“ (ICH-GCP E6) und der CTD (Prinzipien gemäß ICH-GCP: Nr. 1-13, Konditionen gemäß Art. 3 CTD: Nr. 14-16), u.a.:
 - a. Vor Prüfungsinittierung: Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen die vorhersehbaren Vorteile für Prüfungsteilnehmer oder andere aktuelle und zukünftige Patienten; die Risiken müssen durch die Vorteile gerechtfertigt sein, um eine klinische Prüfung zu beginnen oder fortzusetzen.

- b. Die Rechte, Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer sind die wichtigsten Erwägungen und überwiegen die Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
- c. Einholung einer freiwilligen informierten Einwilligung jedes Teilnehmers vor Einschluss in die klinische Prüfung (durch Amendment 2006 entfallen, das Erfordernis der Einwilligung ist allerdings in den besonderen Voraussetzungen thematisiert).
- 3. Die Teile 3 bis 5 regeln Einzelheiten für verschiedene Arten von Prüfungsteilnehmern.
- 4. Teil 3 befasst sich mit einwilligungsfähigen Erwachsenen oder solchen, die die Einwilligung vor Eintritt der Einwilligungsunfähigkeit in Kenntnis der Sachlage erklärt haben.
 - a. In einem Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfteams wurde der Prüfungsteilnehmer über Ziele, Risiken, Unannehmlichkeiten und Durchführungsbedingungen der klinischen Prüfung aufgeklärt.
 - b. Die Aufklärung beinhaltet das Recht des Teilnehmers, die Teilnahme jederzeit zu beenden.
 - c. Der Teilnehmer hat seine Einwilligung zur Teilnahme erklärt.
 - d. Die Beendigung der Teilnahme durch Widerruf der Einwilligung hat keinerlei Nachteile für den Teilnehmer.
 - e. Es wurde eine Kontaktperson genannt, bei der der Teilnehmer weiterführende Informationen zur klinischen Prüfung bekommen kann.
- 5. Die ausführlichen Bedingungen und Prinzipien für klinische Prüfungen mit Minderjährigen finden sich in Teil 4 (Konditionen: Nr. 1-12, Prinzipien: Nr. 13-16):
 - a. Vorrangig soll eine Person mit elterlicher Verantwortung, oder, falls eine solche Person aufgrund der Notsituation im Zusammenhang mit der Behandlung nicht vor Prüfungseinschluss kontaktiert werden kann, ein gesetzlicher Vertreter des Minderjährigen, umfassend über Ziele, Risiken, Unannehmlichkeiten und Durchführungsbedingungen aufgeklärt werden. Die Möglichkeit einer Notfallbehandlung wird ausschließlich hier im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung an Minderjährigen erwähnt.
 - b. Nennung einer Kontaktperson für weiterführende Informationen
 - c. Aufklärung über Recht zum jederzeitigen Ausscheiden aus der klinischen Prüfung
 - d. Die Person mit elterlicher Verantwortung oder der gesetzliche Vertreter hat die Einwilligung erteilt.
 - e. Aufklärung über Beendigung der Teilnahme durch Widerruf der Einwilligung ohne Nachteile.
 - f. Auch der Minderjährige wird gemäß seiner Verständnisfähigkeit über die klinische Prüfung, deren Risiken und Nutzen von Personen aufgeklärt, die Erfahrung mit der Aufklärung Minderjähriger haben.
 - g. Der Prüfer berücksichtigt den ausdrücklich geäußerten Wunsch des Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die gegebenen Informationen zu bewerten, nicht an der Klinischen Prüfung teilzunehmen oder die Teilnahme zu beenden.

- h. Dem Minderjährigen oder der Person mit elterlicher Verantwortung bzw. dem gesetzlichen Vertreter dürfen keine finanziellen Vorteile gewährt werden, mit Ausnahme von Entschädigungen bei erlittener Verletzung oder Verlust.
 - i. Die klinische Prüfung bezieht sich direkt auf einen klinischen Zustand, unter dem der Minderjährige leidet, oder kann nur an Minderjährigen durchgeführt werden.
 - j. Die Gruppe der Patienten, die an der klinischen Prüfung beteiligt ist, erlangt daraus einen direkten Vorteil.
 - k. Die klinische Prüfung ist notwendig, um Daten zu validieren, die in anderen klinischen Prüfungen mit einwilligungsfähigen Teilnehmern oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen wurden.
 - l. Die begleitenden wissenschaftlichen Leitlinien der EMA werden befolgt.
 - m. Die stellvertretende Einwilligung für die Prüfungsteilnahme des Minderjährigen spiegelt dessen mutmaßlichen Willen wider.
 - n. Die klinische Prüfung wird so geplant, dass Schmerzen, Unwohlsein, Angst und andere vorhersehbare Risiken, gemessen an der Erkrankung und dem Entwicklungsstadium des Minderjährigen, minimiert werden.
 - o. Die Risikoschwelle und der Leidensgrad werden vorab definiert und kontinuierlich überwacht.
 - p. Die Patienteninteressen überwiegen stets die Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
6. Teil 5 gilt für erwachsene Prüfungsteilnehmer, die
- a. aufgrund ihrer körperlichen oder geistigen Unfähigkeit nicht in der Lage sind, eine informierte Zustimmung zu erteilen, und
 - b. vor Beginn der Unfähigkeit keine informierte Zustimmung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung gegeben oder verweigert haben.
7. Die Bedingungen und Prinzipien für klinische Prüfungen mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen unterscheiden sich nur in wenigen Punkten von denen für Minderjährige (Konditionen: Nr. 1-11, Prinzipien: Nr. 12-15):
- a. Grundsätzlich kann die stellvertretende Einwilligung für einen nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen nur durch dessen gesetzlichen Vertreter erfolgen.
 - b. Bei einer klinischen Prüfung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen existieren Gründe zur Annahme, dass der Teilnehmer durch die Anwendung des zu testenden Arzneimittels derart profitiert, um die Risiken aufzuwiegen, oder es existieren keinerlei Risiken.
 - c. Die klinische Prüfung bezieht sich direkt auf einen lebensbedrohlichen oder schwächenden klinischen Zustand, an dem der Teilnehmer leidet. Ein Gruppennutzen zugunsten anderer Patienten wird jedoch nicht erwähnt.
8. Ein Erwachsener kann nicht als Versuchsperson in die klinische Prüfung eingeschlossen werden, wenn er

- a. aufgrund seiner körperlichen oder geistigen Unfähigkeit nicht in der Lage ist, eine informierte Zustimmung zu erteilen, und
 - b. sich vor dem Eintritt der Einwilligungsunfähigkeit geweigert hat, in Kenntnis der Sachlage seine Zustimmung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung zu erteilen.
9. Durch „Amendment 2006 No. 2984“ vom 12. Dezember 2006 wurde eine Ausnahmeregelung zu dem Grundsatz, dass der gesetzliche Vertreter des nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen eine Einwilligung erteilt hat, eingefügt (Schedule 1, Part 1, Paragraph 1, Subparagraph 7): Dies ist der Fall, wenn die Behandlung dringend benötigt wird,
- a. das Wesen der klinischen Prüfung ebenfalls dringendes Handeln erfordert,
 - b. es aus vernünftigen Erwägungen nicht möglich ist, die Voraussetzungen 1 bis 5 des Teils 5 in Anhang 1 zu erfüllen und eine EK das Verfahren genehmigt hat.
10. Im Falle einer dringlich erforderlichen Behandlung darf somit ein nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener an einer klinischen Prüfung teilnehmen, ohne dass der gesetzliche Vertreter zuvor aufgeklärt wurde und in die Teilnahme eingewilligt hat. Eine vergleichbare Ergänzung hat der „Adults with Incapacity (Scotland) Act 2000“ durch das genannte Amendment erfahren.

X. Irland

In der Republik Irland wurde die CTD durch die „Clinical Trials on Medicinal Products For Human Use Regulations 2004, S.I. No. 190/2004“ in nationales Recht umgesetzt (Irish Minister for Health and Children, 1 May 2004), es folgten zwei „Amendments“: „Amendment No. 1, S.I. No. 878/2004“ (Irish Minister for Health and Children, 22 December 2004) und „Amendment No. 2, S.I. No. 374/2006“ (Irish Minister for Health and Children, 12 July 2006) zur Umsetzung der ergänzenden „GCP-Directive“. Es finden sich viele Parallelen zur Umsetzung im Vereinigten Königreich, angefangen bei der Gliederung, wodurch alle Regelungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer in Anhang 1 zusammengefasst sind.

1. Auch hier werden in Part 1 die Anwendung und Interpretation von Begriffen erklärt, so beispielsweise, dass Minderjährige („minors“) solche Personen im Alter von unter 16 Jahren sind. In eine Art Anhang („Schedule 1“) werden die Konditionen und Prinzipien zum Schutz von Prüfungsteilnehmern behandelt, beginnend mit spezifischen Definitionen: Die Definition des gesetzlichen Vertreters („legal representative“) betont die familiäre Beziehung zu dem nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen und, wenn eine solche Person nicht verfügbar ist, dass der gesetzliche Vertreter ein vom Krankenversicherer bestimmter Notar/Rechtsanwalt sein muss. Als Personen mit elterlicher Verantwortung („person with parental responsibility“) gelten leibliche - oder Adoptiveltern, Vormünder, Personen, die anstelle der Eltern („in loco parentis“) handeln oder solche Personen, die die tatsächliche Aufsicht über ein Kind haben und aktiv an Entscheidung hinsichtlich des Wohlergehens des Kindes beteiligt sind.

2. Im Falle eines einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers, der nicht schreiben oder anderweitig auf einem Dokument seine Einwilligung zum Ausdruck bringen kann, sind in Irland zwei Zeugen bei Abgabe der mündlichen Einwilligung erforderlich.
3. Die Auflistung der Bedingungen und Prinzipien, welche in allen klinischen Prüfungen Anwendung finden, umfasst nur fünf Aspekte und ist somit kürzer als die für das Vereinigte Königreich. Dazu zählen:
 - a. Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen die erwarteten Vorteile für Prüfungsteilnehmer sowie gegenwärtige und zukünftige Patienten,
 - b. Rechtfertigung der Risiken aufgrund therapeutischer Vorteile und Vorteile für die öffentliche Gesundheit,
 - c. die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer durch einen qualifizierten und zugelassenen Arzt/Zahnarzt,
 - d. Vorliegen einer Versicherung, um die Verantwortung von Sponsor und Prüfer abzudecken sowie
 - e. Gewährung der physischen und mentalen Integrität, Privatsphäre und Datenschutz der Prüfungsteilnehmer.
4. Die fünf Bedingungen für die Prüfungsteilnahme einwilligungsfähiger Erwachsener sind identisch mit denen im Vereinigten Königreich (s. o.).
5. Der Abschnitt hinsichtlich der Bedingungen und Prinzipien für klinische Prüfungen mit Minderjährigen umfasst mit 18 Punkten (Konditionen 1-15, Prinzipien 16-18) zwei mehr als die ansonsten inhaltlich weitgehend übereinstimmenden Voraussetzungen im Vereinigten Königreich:
 - a. Ein Unterschied besteht darin, dass in Irland nur eine Person mit elterlicher Verantwortung die Einwilligung erteilen kann, jedoch kein gesetzlicher Vertreter, auch nicht im Ausnahmefall einer Notsituation.
 - b. Zusätzliche Voraussetzung in Irland ist, dass die Person mit elterlicher Sorge die Einwilligung nach Beratung durch den behandelnden Arzt des Minderjährigen erteilt hat.
 - c. Darüber hinaus wird verlangt, dass die klinische Prüfung ohne die Beteiligung von Minderjährigen nicht ordnungsgemäß durchgeführt werden kann.
6. Die Bedingungen und Prinzipien für die Prüfungsteilnahme nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener umfassen in Irland 17 Punkte (Konditionen 1-14, Prinzipien 15-17), womit alle Bedingungen, die auch im Vereinigten Königreich gelten, abgedeckt sind. Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass
 - a. der gesetzliche Vertreter die Einwilligung nach Beratung durch den behandelnden Arzt des nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen erteilt hat und
 - b. die klinische Prüfung ohne die Beteiligung von nicht-einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern nicht ordnungsgemäß durchgeführt werden kann.
7. Durch das „Amendment No. 2, S.I. No. 374/2006“ wurden die Bedingungen und Prinzipien für alle klinischen Prüfungen auf 17 Punkte erweitert. Ergänzt wurden folgende Aspekte:

- a. Durchführung der klinischen Prüfungen in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der DoH,
- b. vor Beginn einer klinischen Prüfung müssen eine EK und die zuständige Behörde (früher: „Irish Medicines Board“, heute: „Health Products Regulatory Authority“ (HPRA)) festgestellt haben, dass die erwarteten therapeutischen Vorteile und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken rechtfertigen; die Prüfung darf nur fortgesetzt werden, wenn die Erfüllung dieser Voraussetzung kontinuierlich überwacht wird,
- c. die verfügbaren nicht-klinischen und klinischen Informationen über das Prüfpräparat sollen die Durchführung der klinischen Prüfung angemessen unterstützen,
- d. klinische Prüfungen müssen wissenschaftlich fundiert und in allen Aspekten von ethischen Prinzipien geleitet sein,
- e. Durchführung der klinischen Prüfung erfolgt in Übereinstimmung mit dem durch eine EK genehmigten Protokoll, es erfolgt keine Durchführung, wenn die Behörde dem Sponsor Gründe für die Ablehnung genannt hat,
- f. Qualifizierung der durchführenden Personen erfolgt durch Ausbildung, Training und Erfahrung auf dem jeweiligen Tätigkeitsgebiet,
- g. Einholung einer freiwilligen informierten Einwilligung von jedem Teilnehmer vor Beginn der klinischen Prüfung,
- h. Aufzeichnung, Umgang und Aufbewahrung der Prüfungsdaten derart, dass korrekte Berichterstattung, Interpretation und Verifizierung der Information ermöglicht wird, bei gleichzeitiger Vertraulichkeit der Patientenunterlagen,
- i. Herstellung/Import, Umgang und Aufbewahrung von Prüfpräparaten gemäß den „Leitlinien der Guten Herstellungspraxis“ („Good Manufacturing Practice“, GMP) sowie Anwendung gemäß dem genehmigten Protokoll,
- j. Einhaltung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung des Aspekts der klinischen Prüfung,
- k. notwendige Protokollinhalte: Ein- und Ausschlusskriterien, Monitoring und Publikation,
- l. Prüfer und Sponsor berücksichtigen alle Leitlinien im Vorfeld einer zu beginnenden oder durchzuführenden klinischen Prüfung.
8. In den Abschnitten 4 und 5 wurde jeweils die Voraussetzung entfernt, dass stets die Interessen des Prüfungsteilnehmers die Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft überwiegen. Dieser Punkt wurde in die allgemeinen Voraussetzungen verschoben.

XI. Polen

Das Gesetz über den Arztberuf vom 5. Dezember 1996 („Act on Profession of a Physician of 5 December 1996“, Dz.U. 1997, No 28, item 152, also Dz.U. 2008, No 136, item 857; „Ustawa z dnia 10 kwietnia 2003 r. o zmianie ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy o zmianie ustawy o

zawodzie lekarza oraz o zmianie innych ustaw“) regelt unter Art. 21 bis 29 die rechtlichen Möglichkeiten für medizinische Humanstudien und schafft Grundregeln für Bioethikkommissionen in Polen, wonach nur ein Arzt oder Zahnarzt solche Studien, einschließlich klinischer Prüfungen, durchführen darf.

Das Arzneimittelgesetz vom 6. September 2001 („Act on Pharmaceutical Law of 6 September 2001, Dz.U. 2008, No 45, item 271; „Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 27 lutego 2008 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Prawo farmaceutyczne“) wurde 2004 zur Umsetzung der CTD novelliert (Polish Parliament, 2004). Es beinhaltet in Kapitel 2a („Clinical Trials of Medicinal Products“) die Art. 37a bis 37z und aa) bis al), welche detaillierte Regelungen zu klinischen Prüfungen mit therapeutischen Produkten enthalten. Neben dem Umgang mit Humanarzneimitteln sind auch Veterinärarzneimittel im Arzneimittelgesetz geregelt. Daneben gibt es eine Anzahl weiterer nationaler Verordnungen, die zentrale Aspekte klinischer Prüfungen regeln, beispielsweise den Erlass des Gesundheitsministers zu klinischen Prüfungen mit Minderjährigen vom 30. April 2004. Mit Ausnahme des Arzneimittelgesetzes, war der Großteil der genannten Gesetze nicht auf Englisch erhältlich.

1. Gemäß der Begriffsbestimmung in Art. 2 Nr. 40a ist ein Prüfungsteilnehmer eine Person, die nach Aufklärung über Art, Bedeutung, Auswirkungen und Risiko einer klinischen Prüfung die Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung in Kenntnis der Sachlage erteilt hat.
2. Art. 37b Nr. 2 regelt die allgemeinen Grundsätze in klinischen Prüfungen: So sollen bei der Durchführung die Patienteninteressen stets Vorrang vor den Interessen von Gesellschaft und Wissenschaft haben, insbesondere:
 - a. die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten sollen mit den erwarteten Vorteilen für die individuellen Prüfungsteilnehmer sowie für existierende und zukünftige Patienten verglichen werden, die zuständige Bioethikkommission und der Gesundheitsminister haben festgestellt, dass die erwarteten therapeutischen Vorteile und die Vorteile für die Volksgesundheit die Zulassung der Risiken rechtfertigen und, die klinische Prüfung kann nur fortgesetzt werden, wenn die Einhaltung des Prüfprotokolls permanent überwacht wird;
 - b. der Prüfungsteilnehmer und – wenn die Person unfähig ist, die informierte Einwilligung zu erteilen – die gesetzliche Vertretung wurden über die Ziele, Risiken und Unannehmlichkeiten der klinischen Prüfung und die Bedingungen, unter der sie durchgeführt wird, in einem Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüferteams vor Beginn der klinischen Prüfung informiert, ebenso wie über das Recht, die Einwilligung jederzeit zu widerrufen;
 - c. die Rechte des Prüfungsteilnehmers zur Gewährleistung seiner/ihrer physischen und mentalen Gesundheit, Privatsphäre und dem Schutz persönlicher Daten werden geachtet;
 - d. nach Aufklärung über Charakter, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken der klinischen Prüfung hat der Prüfungsteilnehmer und – wenn dieser unfähig ist, die informierte Einwilligung zu erklä-

- ren – der gesetzliche Vertreter die Einwilligung zur Teilnahme erklärt; das Dokument zum Beweis der informierten Einwilligung soll zusammen mit der Dokumentation zur klinischen Prüfung aufbewahrt werden;
- e. das Verfahren stellt sicher, dass der Widerruf der Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung für den Prüfungsteilnehmer keine Nachteile hat;
 - f. Sponsor und Prüfer haben eine Vereinbarung zum Abschluss einer Haftpflichtversicherung zur Absicherung von Schäden, die im Zusammenhang mit der Durchführung der klinischen Prüfung entstehen, unterzeichnet.
3. Art. 37 d) erläutert nochmals, dass der Prüfungsteilnehmer jederzeit ohne Nachteile aus der klinischen Prüfung ausscheiden kann. Zudem soll er darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass er gemäß den Vorgaben von GCP zusätzliche Informationen über seine Rechte erhalten kann.
 4. Gemäß Art. 37 e) dürfen, mit Ausnahme von klinischen Prüfungen, die an erwachsenen und gesunden Teilnehmern durchgeführt werden, keine Anreize oder finanzielle Zuwendungen außer der Kostenerstattung angeboten werden.
 5. Art. 37 f) zählt die Voraussetzungen für eine wirksame informierte Einwilligung auf:
 - a. Diese ist eine schriftliche, datierte und unterschriebene Willenserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung, welche freiwillig von der Person, die dazu fähig ist und – bei Personen, die dazu nicht in der Lage sind – von deren gesetzlichen Vertreter abgegeben wird.
 - b. Die Erklärung beinhaltet den Hinweis, dass die sie erst nach entsprechender Aufklärung über Charakter, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken der klinischen Prüfung gegeben worden ist.
 - c. Falls die Einwilligungserklärung nicht schriftlich gegeben werden kann, so gilt die in Anwesenheit von mindestens zwei Zeugen mündlich zum Ausdruck gebrachte Einwilligung als gleichwertig. Die auf diese Art erteilte Einwilligung wird in der Dokumentation der klinischen Prüfung festgehalten.
 6. Spezifische Anforderungen an klinische Prüfungen mit Minderjährigen werden in Art. 37 h) erläutert:
 - a. Die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters und die Zustimmung des Minderjährigen wurde erklärt, gemäß den Regeln in Art. 25 des Arztberufsgesetzes;
 - b. der Prüfer oder die von ihm eingesetzte Person ist erfahren im Umgang mit Minderjährigen und hat den Minderjährigen in verständlicher Weise über die klinische Prüfung sowie den Nutzen und die Risiken aufgeklärt;
 - c. der Prüfer versichert, dass er jederzeit berücksichtigen wird, wenn der Minderjährige, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die erhaltenen Informationen zu bewerten, die Teilnahme verweigert oder aus der klinischen Prüfung ausscheiden will;
 - d. die Gruppe von Patienten wird potenziell direkt durch die klinische Prüfung profitieren und diese Art Forschung ist essentiell, um Daten zu bestätigen, die durch klinische Prüfungen mit einwilligungsfähigen Patienten oder durch andere Forschungsmethoden gesammelt worden sind;

- e. die klinische Prüfung bezieht sich unmittelbar auf einen klinischen Zustand, in dem sich der Minderjährige befindet oder kann aufgrund seines Charakters nur mit Minderjährigen durchgeführt werden;
 - f. die klinische Prüfung wurde geplant um Schmerzen, Unwohlsein, Angst und andere vorhersehbare Risiken im Zusammenhang mit der Erkrankung und dem Entwicklungsstadium des Patienten zu verringern.
7. Gemäß Art. 37 h) Nr. 2 hat der Minister für Gesundheitsangelegenheiten unter Anleitung von entsprechenden EU- Regelungen im Wege einer Verordnung die Methoden zur Durchführung von klinischen Prüfungen mit Minderjährigen geregelt, mit besonderer Berücksichtigung
- a. der Rechtfertigung für die Teilnahme von Minderjährigen,
 - b. der Methoden zur Minimierung von Risiken,
 - c. des Ablaufs solcher klinischen Prüfungen mit Rücksicht auf das Patientenalter,
 - d. der Klassifizierung nach Typ und Charakter der Erkrankung,
 - e. des Zeitplans mit Beachtung des Fortschrittstadiums der klinischen Prüfung mit dem Prüfpräparat,
 - f. der Studientypen und
 - g. der Art der klinischen Dokumentation vor Initiierung der klinischen Prüfung.
8. Schließlich regelt Art. 37 i) die Durchführung klinischer Prüfungen mit vollständig nicht-einwilligungsfähigen Personen sowie mit voll geschäftsfähigen Personen, die ihre Einwilligung zur Teilnahme nicht selbst erklären können:
- a. Für die Prüfungsteilnahme von dauerhaft nicht-einwilligungsfähigen Personen ist die informierte Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters erforderlich, falls die betroffene Person in der Lage ist, sich aufgrund von Informationen eine Meinung zu bilden, so ist auch deren schriftliche Einwilligung erforderlich.
 - b. Für die Teilnahme von voll geschäftsfähigen Personen, die – vorübergehend – ihre Einwilligung zur Teilnahme nicht selbst erklären können, ist die Einwilligung des zuständigen Vormundschaftsgerichts erforderlich. Die genannten Personen sollen nicht Prüfungsteilnehmer werden, wenn diese Personen, als sie voll geschäftsfähig waren, die Teilnahme an solchen klinischen Prüfungen bewusst verweigert haben.
 - c. Für beide Personengruppen gelten folgende spezifische Voraussetzungen, zusätzlich zu den allgemeinen oder für Minderjährige geltenden Anforderungen:
 - Die Person wurde über die klinische Prüfung und die damit verbundenen Vorteile und Risiken gemäß ihrer Verständnisfähigkeit aufgeklärt;
 - der Prüfer versichert, dass er jederzeit berücksichtigen wird, wenn die Person, die in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die erhaltenen Informationen zu bewerten, die Teilnahme verweigert oder aus der klinischen Prüfung ausscheiden will;

- die klinische Prüfung ist essentiell, um Daten zu bestätigen, die durch klinische Prüfungen mit einwilligungsfähigen Patienten gesammelt worden sind und bezieht sich unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder geschwächten klinischen Zustand, in dem sich die Person befindet;
 - es gibt Grund zur Annahme, dass die Anwendung des zu testenden Arzneimittels dem Patienten einen Nutzen verschafft, der die damit verbundenen Risiken ausgleicht oder keinerlei Risiken mit sich bringt.
9. Regelungen zu Prüfungsteilnehmern in Notsituationen sieht das polnische Gesetz nicht vor.

XII. Tschechien

Die Umsetzung der CTD sowie der „GCP-Directive“ erfolgte in Tschechien durch den „378/2007 Coll. ACT of 6 December 2007 on Pharmaceuticals and on Amendments to Some Related Acts (the Act on Pharmaceuticals)“, Vorschriften zu klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln finden sich dort in den Abschnitten 51 bis 59 (Parliament of Czech Republic, 6 December 2007). Die Grundlagen gemäß GCP und Begriffsdefinitionen finden in Abschnitt 51 und der Schutz der Prüfungsteilnehmer ist in Abschnitt 52 geregelt. Daneben befasst sich eine Verordnung („DECREE of June 23 2008 on good clinical practice and detailed conditions of clinical trials on medicinal products“) mit weiteren Details zu den Ausprägungen von GCP (Parliament of Czech Republic, 23 June 2008). Aufklärung und Einwilligung der Prüfungsteilnehmer sind in Abschnitt 8 geregelt. Ein ergänzender Anhang 2 der Verordnung listet im Detail die Inhalte der Aufklärung und der schriftlichen Einwilligungserklärung auf.

1. Laut Abschnitt 51 Abs. 1 werden klinische Versuche mit Humanarzneimitteln, an denen natürliche Personen als Versuchspersonen beteiligt sind, gemäß den Regeln der guten klinischen Praxis, die eine Reihe von international anerkannten ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsanforderungen bei der Planung, Durchführung, Aufzeichnung und Berichterstattung klinischer Versuche mit Humanarzneimitteln beinhalten, durchgeführt. Die Rechte, Sicherheit und Lebensqualität eines Prüfungsteilnehmers haben stets Vorrang vor den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft. Klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln müssen in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien gemäß den Vorschriften der Europäischen Union durchgeführt werden.
2. Gemäß Abschnitt 51 Abs. 2 g) ist ein Prüfungsteilnehmer eine natürliche Person, die an einer klinischen Prüfung teilnimmt, entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Referenz- oder Vergleichsgruppe, welche das Prüfpräparat nicht erhält.
3. In Abs. 2 h) ist die informierte Einwilligung definiert als Ausdruck des Willens, an einer klinischen Prüfung teilzunehmen, die schriftlich, durch den Prüfungsteilnehmer datiert und von Hand unterschrieben und freiwillig erklärt wird. Die Einwilligung wird nach ausreichender Information über Wesen, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken der klinischen Prüfung sorgfältig dokumentiert und von einer Person gegeben, die einwilligungsfähig ist oder, wo dies nicht erfüllt ist, durch

- dessen Vormund. Falls die betroffene Person nicht schreiben kann, kann die Einwilligung mündlich in Anwesenheit mindestens eines Zeugen gegeben werden, dies ist schriftlich zu dokumentieren. Der Text der Einwilligungserklärung muss eindeutig sein und in einer Sprache zur Verfügung gestellt werden, die der Teilnehmer gut versteht. Informationsumfang der informierten Einwilligung und Methode der Gewährung werden durch die umsetzende Verordnung festgelegt.
4. Gemäß Abschnitt 52 Abs. 2 stellt der Prüfer sicher, dass klinische Prüfungen u.a. nicht durchgeführt werden an Personen, die vollständig oder teilweise nicht rechtsfähig sind, deren informierte Einwilligung aufgrund eines medizinischen Zustands nicht erlangt werden kann, die keine Bürger der tschechischen Republik oder unter 18 Jahren alt sind. Mit solchen Personen können klinische Prüfungen nur durchgeführt werden, wenn erwartet werden kann, dass diese präventive oder therapeutische Vorteile für die Personen mit sich bringen.
 5. Nach den allgemeinen Voraussetzungen des Abschnitts 52 Abs. 3, 4 und 5 können klinische Prüfungen nur durchgeführt werden, wenn:
 - a. vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten für die Prüfungsteilnehmer gegen die erwarteten Vorteile für die Teilnehmer und andere potenzielle Patienten abgewogen worden sind; nur wenn eine EK und die zuständige Behörde („State Institute for Drug Control“ (SUKL)) entschieden haben, dass die erwarteten therapeutischen und gesundheitlichen Vorteile die Risiken rechtfertigen, darf die klinische Prüfung begonnen werden, sie darf nur fortgesetzt werden, wenn die Einhaltung dieser Voraussetzung kontinuierlich überwacht wird;
 - b. der Prüfungsteilnehmer oder, falls nicht-einwilligungsfähig, sein Vormund die Möglichkeit hatte, die Ziele, Risiken und Unannehmlichkeiten und die Bedingungen, unter denen die klinische Prüfung durchgeführt wird, in einem vorangegangenen Gespräch mit dem Prüfer oder einer autorisierten Person zu verstehen und über die Möglichkeit, jederzeit aus der Prüfung auszusteigen, informiert wurde;
 - c. die Rechte des Prüfungsteilnehmers auf physische und mentale Integrität, Privatsphäre und Datenschutz gewährleistet werden;
 - d. der Prüfungsteilnehmer oder sein Vormund nach Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken der klinischen Prüfung seine schriftliche Einwilligung gegeben hat. Eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit mindestens eines Zeugen ist möglich, wenn der Teilnehmer nicht schreiben kann, diese Einwilligung wird schriftlich protokolliert;
 - e. der Prüfungsteilnehmer jederzeit ohne Nachteile aus der Prüfung ausscheiden kann, indem er seine Einwilligung widerruft;
 - f. durch den Sponsor eine Haftpflichtversicherung zur Absicherung des Prüfers und des Sponsors vor Beginn der klinischen Prüfung abgeschlossen wurde, welche auch Schäden im Falle des Todes oder von Gesundheitsverletzungen des Prüfungsteilnehmers im Zusammenhang mit der Prüfung abdeckt.

- g. Die medizinische Versorgung und alle medizinischen Entscheidungen für den Prüfungsteilnehmer müssen in der Verantwortung eines entsprechend qualifizierten Arztes getroffen werden.
 - h. Sponsor bzw. Prüfer nennen dem Teilnehmer eine Kontaktstelle, bei der weitere Informationen erlangt werden können. Sobald neue Informationen bekannt werden, welche relevant für die Einwilligung zur Teilnahme sind, muss der Prüfungsteilnehmer darüber unverzüglich durch den Prüfer informiert werden.
6. Besondere Voraussetzungen, unter denen klinische Prüfungen mit Minderjährigen stattfinden dürfen, finden sich in Abschnitt 52 Abs. 6:
- a. Vorliegen der informierten Einwilligung der Eltern oder eines anderen gesetzlichen Vertreters, die den mutmaßlichen Willen des Minderjährigen, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, wiedergibt, soweit möglich unter Berücksichtigung seines Alters und/oder seiner geistigen Zurechnungsfähigkeit; die Einwilligung kann jederzeit ohne Nachteil für den Minderjährigen widerrufen werden;
 - b. Aufklärung (des Minderjährigen) gemäß seiner Auffassungsgabe über Risiken und Nutzen der klinischen Prüfung durch den Prüfer oder eine autorisierte Person, die erfahren im Umgang mit Kindern ist;
 - c. Prüfer bzw. Hauptprüfer berücksichtigt den ausdrücklichen Wunsch (des Minderjährigen), der seine Meinung bilden und die erhaltenen Informationen bewerten kann, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu verweigern oder zu widerrufen;
 - d. keine Anreize oder finanziellen Vorteile werden gewährt, mit Ausnahme von Entschädigungen;
 - e. durch die klinische Prüfung besteht ein direkter Nutzen für eine Patientengruppe, wenn diese Forschung erforderlich ist, um in anderen klinischen Prüfungen mit einwilligungsfähigen Patienten oder mit anderen Forschungsmethoden generierte Daten zu validieren; diese Forschung bezieht sich entweder direkt auf einen klinischen Zustand, in dem der Minderjährige sich befindet oder kann aufgrund seines Charakters nur an Minderjährigen durchgeführt werden;
 - f. die klinische Prüfung befolgt die Leitlinien von EU-Kommission und EMA;
 - g. das Design der klinischen Prüfung vermeidet Schmerzen, Unbehagen, Angst und andere vorhersehbare Risiken unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums des Prüfungsteilnehmers; sowohl die Risikoschwelle als auch der Leidensgrad werden im Protokoll definiert und konstant überwacht;
 - h. eine EK mit pädiatrischer Expertise – oder nach Beratung zu klinischen, ethischen und psychosozialen Problemen im Bereich der Pädiatrie – hat das Protokoll befürwortet.
 - i. Weitere Details werden in der umsetzenden Verordnung („Decree of June 23 2008“) geregelt.
7. Die Vorschriften der Absätze 2 bis 5 finden gleichermaßen Anwendung auf nicht-einwilligungsfähige Erwachsene. Darüber hinaus können diese gemäß Abschnitt 52 Abs. 7 nur unter bestimmten Voraussetzungen an klinischen Prüfungen teilnehmen, welche größtenteils mit denen für Minderjährige übereinstimmen. Die Unterschiede bestehen darin, dass

- a. stellvertretend für den nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen ein Betreuer die Einwilligung erteilen kann,
 - b. die Forschung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen sich direkt auf einen lebensbedrohlichen oder geschwächten klinischen Zustand, in dem sich der Prüfungsteilnehmer befindet, beziehen muss – Forschung mit Gruppennutzen zugunsten einer Patientengruppe mit derselben Krankheit ist nicht möglich – sowie
 - c. die bewertende EK Expertise auf dem Gebiet der relevanten Erkrankung und mit der betroffenen Patientenpopulation besitzt oder entsprechenden Rat eingeholt hat.
 - d. Zudem darf eine klinische Prüfung mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht durchgeführt oder fortgesetzt werden, wenn feststeht, dass diese Personen zuvor ihre Ablehnung ausgedrückt oder die Einwilligung zur Teilnahme ausdrücklich verweigert haben, als sie noch einwilligungsfähig waren (Abs. 8).
8. Die Bedingungen für Notfälle sind in Abschnitt 52 Abs. 9 geregelt:
- a. In akuten Fällen, in denen es unmöglich ist, die informierte Einwilligung des Prüfungsteilnehmers vor Einschluss in die klinische Prüfung zu erlangen, soll zunächst der Betreuer nach entsprechender Aufklärung um seine Einwilligung gebeten werden.
 - b. Wenn eine solche Person nicht bestimmt worden oder nicht erreichbar ist, kann der Prüfungsteilnehmer nur in die klinische Prüfung eingeschlossen werden, wenn das Einschlussverfahren im Protokoll beschrieben wird und eine EK eine zustimmende Bewertung erteilt hat, die sich insbesondere auf dieses Einschlussverfahren für Teilnehmer bezieht. Die Bewertung der EK kann die Bedingung vorsehen, dass jeder Einschluss eines Teilnehmers gesondert von der EK genehmigt werden muss.
 - c. Der Prüfer soll die Einwilligung des Teilnehmers oder seines Betreuers zur fortgesetzten Teilnahme an der klinischen Prüfung schnellstmöglich einholen, sofern es der Zustand des Teilnehmers oder die Erreichbarkeit des Betreuers zulassen.
9. Gemäß Abschnitt 8 Abs. 1 der Verordnung 226 vom 23. Juni 2008 sollen Prüfungsteilnehmer bei Einholung der Einwilligung bezüglich der Teilnahme oder Fortsetzung der Teilnahme nicht unangemessen beeinflusst werden.
- a. Nur solche Informationsmaterialien sollen verwendet und den Prüfungsteilnehmern ausgehändigt werden, die vom Sponsor anerkannt und von der zuständigen EK oder Behörde genehmigt worden sind (Abs. 2). Diese Materialien müssen aktualisiert sowie erneut anerkannt und genehmigt werden, sobald neue, für die Teilnehmer relevante Informationen bekannt werden.
 - b. Der Prüfer oder eine autorisierte Person ermöglicht es dem Teilnehmer oder dessen Betreuer vor Prüfungseinschluss, die erhaltenen Informationen zu überdenken und Fragen zu der klinischen Prüfung zu stellen und beantwortet diese (Abs. 3).

- c. Der Teilnehmer oder dessen Betreuer erhält ein Exemplar der datierten und unterschriebenen Einwilligungserklärung sowie eine Kopie der Patienteninformation, welche alle Änderungen und Revisionen beinhalten. Wenn sowohl Betreuer als auch Prüfungsteilnehmer eingewilligt haben, erhält jeder eine Kopie der Einwilligung (Abs. 4).
10. In Abschnitt 8 Abs. 5 der Verordnung sind besondere Voraussetzungen für minderjährige Teilnehmer, mit Verweis auf Abschnitt 52 Abs. 6a des „Act on Pharmaceuticals“, geregelt:
- a. die Aufklärung des Minderjährigen soll gemäß seiner erwarteten Verständniskapazität erfolgen und wahrhaftige Informationen zu der klinischen Prüfung, insbesondere Risiken und Vorteile, mögliche Unannehmlichkeiten und potenzielle Probleme enthalten, sowie über die jederzeitige Widerrufsmöglichkeit;
 - b. sofern dem Entwicklungsstadium des Minderjährigen angemessen, sollen schriftliche Informationen zur Verfügung gestellt und
 - c. die Wünsche des Minderjährigen hinsichtlich der Teilnahme berücksichtigt werden;
 - d. die EK führt eine Überwachung in mindestens sechsmonatigen Intervallen durch, voran ein qualifizierter Spezialist in Pädiatrie beteiligt werden soll, wenn die zuständige Behörde auf diesem Gebiet keine Erfahrung hat.
11. In Annex 2 der Verordnung werden die verpflichtenden Inhalte der Aufklärung und der schriftlichen Einwilligung aufgezählt:
- a. Hinweis, dass die klinische Prüfung eine Forschungsmaßnahme ist,
 - b. Ziele der klinischen Prüfung,
 - c. Behandlungsverfahren und Hinweis, dass im Falle einer randomisierten klinischen Prüfung eine zufällige Verteilung der Teilnehmer auf unterschiedliche Gruppen mit verschiedenen Behandlungen erfolgt,
 - d. Verfahren und (invasive) Interventionen,
 - e. Verantwortlichkeiten der Prüfungsteilnehmer,
 - f. Betonung der forscherschen Elemente der klinischen Prüfung,
 - g. vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten für die Teilnehmer, einschließlich Föten und gestillter Kinder,
 - h. erwartete Vorteile, ebenso der Hinweis, dass es ggf. keine Vorteile gibt,
 - i. alternative Therapieoptionen, deren Nutzen und Risiken,
 - j. Behandlung und Bedingungen der Schadenskompensation im Falle einer infolge der Prüfungsteilnahme erlittenen Verletzung,
 - k. geschätzter Betrag der Aufwandsentschädigung für die Prüfungsteilnahme,
 - l. erwartete Ausgaben, die auf den Prüfungsteilnehmer zukommen,
 - m. Information, dass die Prüfungsteilnahme freiwillig ist und die betroffene Person die Teilnahme jederzeit verweigern oder aus der klinischen Prüfung ausscheiden kann, ohne einen Nachteil oder einen Verlust von Vorteilen zu erleiden,

- n. schriftliche Einwilligung des Teilnehmers oder dessen Betreuer, welche bestimmt, dass
 - Monitore, Auditoren, die zuständige EK und Behörde im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen direkten Zugang zu den klinischen Originaldokumenten erhalten, um die Durchführung der klinischen Prüfung oder der Daten zu verifizieren, ohne dass die Vertraulichkeit der Informationen über den Prüfungsteilnehmer beeinträchtigt wird; der Prüfungsteilnehmer oder sein Betreuer erklären sich durch Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung mit dieser Tatsache einverstanden,
 - die Prüfungsberichte, auf deren Basis die Teilnehmer identifiziert werden könnten, und welche im Rahmen der gesetzlichen Garantien nicht öffentlich zugänglich gemacht werden dürfen, vertraulich aufbewahrt werden; im Falle einer Veröffentlichung von Prüfungsergebnissen bleibt die Identität der Teilnehmer geheim,
 - der Prüfungsteilnehmer oder sein Betreuer rechtzeitig informiert werden, wenn sich neue Erkenntnisse ergeben, die für die Entscheidung des Prüfungsteilnehmers über die weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung relevant sein könnten,
- o. Personen, die weitere Auskünfte bezüglich der klinischen Prüfung, der Rechte der Teilnehmer und Kontaktstellen im Falle einer Verletzung im Zusammenhang mit der Prüfung geben können,
- p. vorhersehbare Umstände und Gründe, aus denen die Teilnahme eines Betroffenen beendet werden kann,
- q. erwartete Dauer für die Teilnahme eines Prüfungsteilnehmers,
- r. geschätzte Teilnehmeranzahl.

XIII. Ungarn

Die Umsetzung der CTD erfolgte in Ungarn durch Erlass („Decree 35/2005 VIII. 26.“) des Gesundheitsministers (Hungarian Minister of Health, 2005a). Daneben existieren Regularien bezüglich der biomedizinischen Forschung am Menschen in Kapitel VIII, Abschnitte 157 bis 164 des Ungarischen Gesundheitsgesetzes („Act CLIV of 1997 on Health, 23rd December 1997“). Das Ungarische Arzneimittelgesetz („Act XCV of 2005 on Medicinal Products for Human Use and on the Amendment of Other Regulations Related to Medicinal Products“) erwähnt klinische Prüfungen in Abschnitt 3, in dem es insbesondere um die Pflichten des Sponsors in Bezug auf administrative Voraussetzungen geht, wie die Beantragung der klinischen Prüfungen bei EK und Behörde sowie den Abschluss einer Patientenversicherung (Hungarian Minister of Health, 2005b).

1. Nach den Begriffsbestimmungen des genannten Erlasses ist ein Prüfungsteilnehmer „eine an der klinischen Prüfung teilnehmende Person, der das Prüfpräparat verabreicht wird oder die als Kontrollperson an der Prüfung teilnimmt“ (§ 2 Abs. 1 i)). Gemäß Definition ist die Einwilligung nach Aufklärung „die Einwilligung einer voll geschäftsfähigen Person, die gemäß Artikel 159 Absatz (1) Buchstabe e) des Gesundheitsgesetzes zur Teilnahme an der Prüfung eingeladen wurde, oder die Einwilligung gemäß Artikel 159 Absatz (4) Buchstabe d) des Gesundheitsgesetzes im Falle

einer teilweisen Geschäftsfähigkeit oder Unfähigkeit“ (§ 2 Abs. 1 j)). Alle klinischen Prüfungen - einschließlich der Bio-Verwertungs- und Bio-Äquivalenzstudien - müssen in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der GCP und DoH geplant, durchgeführt und berichtet und im Einklang mit aktuellen fachlichen Standards, insbesondere mit den von der EU Kommission veröffentlichten ausführlichen Leitfäden für klinische Prüfungen sein, deren gültiger Wortlaut von der zuständigen Behörde („National Medicinal Institute“/“Országos Gyógyszerészeti Intézet“ (OGYI)) in ungarischer Sprache veröffentlicht wird (§ 3).

2. Die grundsätzlichen Vorschriften zum Schutz der Prüfungsteilnehmer finden sich in den §§ 4 und 5. Die Rechte der Prüfungsteilnehmer, ihre Sicherheit und Wohlergehen haben Priorität vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft, Risiken müssen daher minimiert werden (§ 4).
 - a. Prüfpräparate dürfen nur am Menschen angewendet werden gemäß der Genehmigung durch die OGYI. Die klinische Prüfung muss gemäß den Maßgaben der genehmigenden Entscheidung und den Spezifikationen des genehmigten Protokolls durchgeführt werden, diese sowie Auflagen hinsichtlich des Beginns und der Überwachung der klinischen Prüfung stellen berufsbezogene Pflichten dar (§ 5 Abs. 1).
 - b. Hinsichtlich der Teilnahme voll rechtsfähiger Patienten an klinischen Prüfungen müssen die Bedingungen des Art. 159 des Gesundheitsgesetzes gewährleistet und die in diesem Erlass festgelegten Anforderungen erfüllt werden (§ 5 Abs. 2).
 - c. Klinische Prüfungen dürfen keine Untersuchungen und heilenden Behandlungen für den Gesundheitszustand der betroffenen Person ersetzen (§ 5 Abs. 3).
 - d. Absatz 4 befasst sich mit der Anwendung von Placebo in klinischen Prüfungen: Die Antragstellung muss den Einsatz einer Placebo-Vergleichsgruppe rechtfertigen, zudem darf die Placebo-Anwendung keine zusätzlichen Risiken oder Gesundheitsgefährdungen mit sich bringen. Ein Placebo darf nur für die kürzest mögliche Zeit zur Anwendung kommen, wobei der Gesundheitszustand der Prüfungsteilnehmer kontinuierlich überwacht und beim Anzeichen einer Gesundheitsverschlechterung unverzüglich die beste verfügbare wissenschaftlich anerkannte Therapie angewendet werden muss.
 - e. Klinische Prüfungen werden so geplant und durchgeführt, dass mögliche Beeinträchtigungen, Schmerzen, Ängste und Sorgen der Teilnehmer minimiert werden, das Protokoll und die Überwachung berücksichtigen alle vorhersehbaren Risiken bezüglich Alter und Gesundheitszustand der Teilnehmer (Abs. 5).
 - f. Der Gesundheitszustand der Teilnehmer wird vor, während und nach der Prüfung kontrolliert und dokumentiert (Abs. 6).
 - g. Wenn eine Prüfung die Teilnahme von Individuen im fortpflanzungsfähigen Alter vorsieht, berücksichtigen Protokoll, Genehmigung und Patienteninformation insbesondere die möglichen Auswirkungen der klinischen Prüfung auf Fruchtbarkeit und Empfängnis, Schwangerschaft während oder nach der Prüfung sowie die Gesundheit des Embryos (Abs. 7).

- h. Als Prüfungsteilnehmer sollen, neben gesunden Probanden, Patienten des Gesundheitsdienstleiters, der die klinische Prüfung durchführt, gewonnen werden (Abs. 9). Die Rekrutierung voll rechtsfähiger Teilnehmer darf in gerechtfertigten Fällen mittels Zeitungsanzeigen und auf einer eigenen Webseite erfolgen. Eine solche Einladung muss Zweck und Methoden der klinischen Prüfung, Zielpopulation für die Teilnahme, Kontaktaufnahme zu Bewerbern, Höhe von Entschädigungszahlungen und Umgang mit den Daten der Bewerber erläutern. Mit einer solchen Anzeige darf keine Werbung gemacht werden, es erfolgt keine Nennung des Namens des Arzneimittels und seines Herstellers, der Zulassungsbehörde oder des Prüfungssponsors. Der Wortlaut einer Rekrutierungsanzeige ist der Antragstellung für die offizielle behördliche Genehmigung und ethische Bewertung beizufügen, die Anzeige selber muss auf die zustimmende ethische Bewertung und offizielle Genehmigung Bezug nehmen. Bei Änderung der genehmigten Methodik und des Wortlauts muss eine Revision der Erlaubnis beantragt werden (Abs. 10).
 - i. Die Teilnehmer erhalten eine Entschädigung für entgangenes Gehalt sowie für tatsächlich entstandene Kosten im Zusammenhang mit der Prüfungsteilnahme, insbesondere Reisekosten. Außer bei Phase 1-Studien dürfen keine weiteren Vorteile oder Vergütungen gewährt werden (Abs.11).
 - j. Der Sponsor muss die Prüfpräparate sowie Applikationsmittel kostenlos zur Verfügung stellen (Abs. 12).
3. Aufklärung über und Einwilligung in die klinische Prüfung sind in § 6 geregelt. Die Aufklärung rechtsfähiger Personen erfolgt gemäß § 6 Abs. 1 durch den Leiter der klinischen Prüfung oder einen Prüfer mündlich und schriftlich in ungarischer Sprache – oder in dessen Muttersprache oder einer anderen Sprache, die diese Person beherrscht – in laienverständlicher Weise gemäß den Vorgaben in Art. 159 Abs. 3 und 4 des ungarischen Gesundheitsgesetzes. Allgemeine Inhalte der Aufklärung sind demnach:
- a. freiwillige Teilnahme und jederzeitiger Widerruf ohne Angabe von Gründen oder Erleiden von Nachteilen;
 - b. experimenteller Charakter der Untersuchung oder Intervention, Ziele und Dauer;
 - c. Wesen, mögliche Risiken und Konsequenzen der Untersuchung oder anderer Interventionen als Bestandteil der Forschung sowie damit verbundene Unannehmlichkeiten;
 - d. erwartete Vorteile für den Teilnehmer oder andere Personen;
 - e. mögliche andere verfügbare Untersuchungen und Interventionen anstelle der Forschungsteilnahme;
 - f. Charakter und Behandlung von Gesundheitsschäden, aufgetreten im Zusammenhang mit der Forschung, und verfügbare Entschädigungen;
 - g. Namen der verantwortlichen Personen;
4. Hinzu kommen besondere Anforderungen an die Aufklärung fehlender oder eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit:
- a. unmittelbarer vorteilhafter Effekt der Forschung auf die Gesundheit des Teilnehmers;

- b. keine effektive Forschungsdurchführung mit voll rechtsfähigen Personen möglich;
 - c. Einwilligung durch eine befugte Person gemäß Art. 16 Abs. 1, 2 und 5.
 - d. Die aufklärende Person muss aufmerksam untersuchen, ob die in Anspruch genommene Person rechtsfähig ist oder nicht, alle diesbezüglichen Hinweise müssen in die Forschungs- und Gesundheitsdokumentation eingetragen werden (§ 6 Abs. 2).
 - e. Aufklärung und Einwilligung sind getrennt schriftlich zu formulieren, eine Originalkopie von beidem wird in der Forschungsdokumentation aufbewahrt, während jeweils eine Kopie beider Dokumente dem Forschungsteilnehmer ausgehändigt wird (Abs. 3).
5. Noch detailliertere Vorgaben, welche Informationen die Aufklärung enthalten soll und die teilweise die Voraussetzungen gemäß Art. 159 des Gesundheitsgesetzes wiederholen, finden sich in § 6 Abs. 4; doppelt genannte Voraussetzungen werden hier nicht wiederholt:
- a. Kennzeichen der klinischen Prüfung;
 - b. im Falle anderweitiger Behandlungsoptionen: Möglichkeit, dass die klinische Prüfung eine bereits begonnene Behandlung unterbricht und daraus folgende Konsequenzen für den Prüfungsteilnehmer;
 - c. Konsequenzen der klinischen Prüfung: ein Hinweis auf die Möglichkeit des Auftretens unvorhersehbarer unerwünschter Ereignisse im Verlauf der klinischen Prüfung;
 - d. ausdrücklicher Hinweis, wenn von der klinischen Prüfung für den Prüfungsteilnehmer kein Nutzen erwartet wird;
 - e. Informationen über Behandlungen, Entschädigungen und Schadensersatz für Schäden infolge der klinischen Prüfung (Art. 21 Abs. 1 Gesundheitsgesetz), und über die Art und Weise ihrer Verwendung sowie Name und Kontaktinformationen der Person und Organisation in Ungarn, an die sich der Prüfungsteilnehmer im Schadensfall wenden kann;
 - f. Kostenerstattung;
 - g. Regelungen hinsichtlich Datenmanagement und -zugang;
 - h. im Falle der Placebo-Anwendung: Grundsätze sowie Wahrscheinlichkeit, dass der Teilnehmer in die Placebo-Gruppe kommt;
 - i. kurze Beschreibung der Wirkungsweise des Prüfpräparats;
 - j. weitere Maßnahmen zur Gesundheitsversorgung nach Abschluss der klinischen Prüfung;
 - k. Beschreibung der Versicherung gemäß Haftpflichtversicherung (Art. 164 Abs. 2 Gesundheitsgesetz, Art. 3 Abs. 5 Gesetz XCV von 2005 zur Überarbeitung der Vorschriften zu Humanarzneimitteln und zur Regulierung des Pharmamarktes).
6. Gemäß § 6 Abs. 5 soll der Prüfungsteilnehmer separat, unter Verwendung eigener Dokumente darüber aufgeklärt werden und einwilligen, wenn im Rahmen der klinischen Prüfung genetische Proben für pharmakologische Zwecke entnommen werden. Die Aufklärung muss Informationen liefern hinsichtlich Probenentnahme, Analyse und ggf. Aufbewahrung für weitere Analysen. Der Teilnehmer muss über sein Recht, die Entnahme genetischer Proben zu verweigern, aufgeklärt

werden, ebenso darüber, in welchen Fällen genetische Daten – auch nicht anonym – nicht für pharmakologische Zwecke genutzt werden dürfen. Die Verweigerung der Probenentnahme soll den Teilnehmer nicht daran hindern, an der übrigen klinischen Prüfung teilzunehmen.

7. In § 6 Abs. 6 werden Minimalanforderungen der informierten Einwilligung aufgezählt, welche sich teilweise mit vorherigen Auflistungen und Anforderungen an die Patientenaufklärung überschneiden. Nur einwilligungsspezifische Aspekte sollen hier genannt werden:
 - a. Beschreibung des Gesundheitsdienstleisters, der die klinische Prüfung durchführt;
 - b. Name, Stellung und Rolle des Prüfungsleiters und der aufklärenden Person;
 - c. Identifikatoren (Name, Geburtsdatum und -ort) des Teilnehmers, und der zur Abgabe einer Erklärung berechtigten Person (Art. 16 des Gesundheitsgesetzes), im Falle eines nur teilweise rechtsfähigen oder nicht rechtsfähigen Individuums; Art. 16 Abs. 2 des Gesundheitsgesetzes regelt sehr ausführlich, wer anstelle eines nicht-einwilligungsfähigen Patienten berechtigt ist, eine Erklärung für diesen abzugeben, in absteigender Reihenfolge, sofern die zuvor genannte Person nicht vorhanden ist: a) der gesetzliche Vertreter des Patienten, b) die folgenden Personen mit voller Verfügungskapazität, die in einem Haushalt mit dem Patienten leben oder auch nicht: ba) der Ehegatte oder Lebensgefährte, bb) das Kind, bc) ein Elternteil, bd) das Geschwisterkind, be) die Großeltern, bf) das Enkelkind;
 - d. Erklärung des Teilnehmers oder der stellvertretend zur Abgabe einer Erklärung berechtigten Person über die freiwillige und unbeeinflusste Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung nach Aufklärung in Kenntnis des Rechts zum jederzeitigen mündlichen oder schriftlichen Widerruf ohne Angabe von Gründen;
 - e. Datierung sowie Unterschriften des Prüfungsleiters, der aufklärenden Person und der einwilligenden Person.
8. Im Falle einer mündlichen Einwilligung müssen zwei Zeugen durch Unterschrift bestätigen, dass der Teilnehmer gemäß den Vorgaben des Abs. 4 aufgeklärt und die Einwilligung entsprechend den Anforderungen des Abs. 6 erläutert worden ist (Abs. 8).
9. Sollten neue, für die klinische Prüfung relevante Informationen bekannt werden, die Einfluss auf die schriftliche Aufklärung haben, muss eine Revision der Genehmigung gemäß den Voraussetzungen in Art. 18 beantragt werden. Der Prüfungsteilnehmer muss mit den revidierten Informationen erneut aufgeklärt werden und seine Einwilligung in die Fortsetzung der klinischen Prüfung erklären (Abs. 9).
10. Voraussetzungen für die Teilnahme Minderjähriger finden sich in § 7: In Ungarn dürfen klinische Prüfungen mit Minderjährigen gemäß den Voraussetzungen in § 7 Abs. 1, die mit den Bedingungen in Art. 159 Abs. 4 sowie Art. 4 bis 6 des Gesundheitsgesetzes – welche sich insbesondere mit den Rechten und Pflichten der Patienten befassen – übereinstimmen, durchgeführt werden:
 - a. die in Rede stehende Forschung ist unerlässlich für die Validierung von in klinischen Prüfungen oder durch andere Forschung mit rechtsfähigen Personen gewonnenen Daten;

- b. die Forschung bezieht sich unmittelbar auf einen klinischen Zustand, unter dem der Minderjährige leidet oder sie kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur an Minderjährigen durchgeführt werden;
 - c. die informierte Einwilligung der, zur Abgabe einer Erklärung berechtigten, Person spiegelt den Willen des Minderjährigen wider, der fähig ist, sich eine Meinung zu bilden und eine Situation zu bewerten, die Erklärung ist jederzeit widerrufbar ohne Unannehmlichkeiten zulasten des Minderjährigen;
 - d. der in der Arbeit mit Minderjährigen erfahrene Prüfer hat den Minderjährigen angemessen, gemäß seinen intellektuellen Fähigkeiten und in einer für Minderjährige verständlichen Weise über positive und negative Wirkungen aufgeklärt;
 - e. der Prüfer oder Hauptprüfer berücksichtigen den expliziten Wunsch des Minderjährigen, der fähig ist, sich eine Meinung zu bilden und eine Situation zu bewerten, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder jederzeit zu beenden;
 - f. Berücksichtigung der relevanten Leitlinien der EMA für die Bewertung von Humanarzneimitteln, insbesondere Verordnung 726/2004/EC über die Identifizierung von Gemeinschaftsverfahren zur Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln;
 - g. die klinische Prüfung wird durchgeführt nach spezifischer Identifizierung und fortlaufender Überwachung der Risikoschwelle und des Schmerzausmaßes;
 - h. die Ethikkommission des Ungarischen Medizinischen Forschungsrates („Hungarian Medical Research Council Ethics Committee for Clinical Pharmacology“, ETT KFEB) unterstützt das Protokoll aus berufsständischer und ethischer Sicht auf Basis einer Expertenmeinung eines pädiatrischen Spezialisten.
11. Die besonderen, ergänzenden Bedingungen für nicht-einwilligungsfähige Erwachsene stehen in §§ 8 bis 11. Hinsichtlich der Teilnahme nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener stellt § 8 fest, dass niemand zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung herangezogen werden kann, der bereits zuvor im Zustand bestehender Rechtsfähigkeit seine Teilnahme ausgeschlossen oder die Einwilligung zur Teilnahme an einer bestimmten klinischen Prüfung widerrufen hat.
12. Gemäß § 9 dürfen Klinische Prüfungen, mit Ausnahme von Forschung in Notfallsituationen gemäß Art. 160 des Gesundheitsgesetzes, an Erwachsenen nur durchgeführt werden, die unter die Rechtsfähigkeit ausschließende oder einschränkende Vormundschaft gestellt sind, wenn folgende Voraussetzungen – zusätzlich zu Art. 159 Abs. 4 und Art. 4, 6 bis 8 des Gesundheitsgesetzes – erfüllt sind:
- a. die informierte Einwilligung der vertretungsberechtigten Person spiegelt den Willen des Teilnehmers wider und ist jederzeit ohne Erleiden von Nachteilen widerrufbar;
 - b. der Teilnehmer wurde in angemessener und verständlicher Weise über positive und negative Effekte aufgeklärt;

- c. Prüfer und Hauptprüfer berücksichtigen den expliziten Wunsch des Teilnehmers, der fähig ist, sich eine Meinung zu bilden und eine Situation zu bewerten, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder jederzeit zu beenden;
- d. die in Rede stehende Forschung ist unerlässlich für die Validierung durch klinische Prüfungen oder andere Forschung mit rechtsfähigen Personen gewonnenen Daten und bezieht sich direkt auf lebensbedrohliche oder klinische Aspekte, insbesondere mit schädigenden Auswirkungen auf die Psyche, an denen der Teilnehmer leidet;
- e. die ETT KFEB unterstützt das Protokoll aus berufsständischer und ethischer Sicht auf Basis einer Expertenmeinung bezüglich der in Rede stehenden Erkrankung und der betroffenen Patientengruppe;
- f. die Anwendung des Prüfpräparats lässt vernünftigerweise mehr Vorteile als Nebenwirkungen für den Patienten erwarten oder birgt keinerlei Risiken.
- g. Die in § 9 beschriebenen Personen dürfen nicht als gesunde Probanden an einer klinischen Prüfung teilnehmen (§ 10).
- h. Sofern eine Person im Laufe einer klinischen Prüfung die Rechtsfähigkeit wiedererlangt, sei es durch gerichtliche Entscheidung oder Verbesserung seines körperlichen Zustands, muss dieser schnellstmöglich über die klinische Prüfung aufgeklärt und seine Einwilligung zur Fortsetzung der Prüfung gemäß § 6 eingeholt werden; ohne diese Einwilligung darf die klinische Prüfung nicht mit Beteiligung dieser Person fortgesetzt werden (§ 11).
- i. Eine klinische Prüfung in einer Notfallsituation, in der die Einwilligung des Teilnehmers oder der vertretungsberechtigten Person gem. Art. 16 Abs. 1, 2 nicht eingeholt werden kann, darf gemäß Art. 160 des Gesundheitsgesetzes durchgeführt werden, wenn die experimentelle Behandlung ausschließlich in Notfallsituationen vorgesehen ist, der Gesundheit des Forschungsteilnehmers unmittelbar nutzt und die Anwendung im Rahmen eines vorab genehmigten Forschungsplans erfolgt.

XIV. Dänemark

In Dänemark werden klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln durch das dänische Arzneimittelgesetz („Lov om lægemidler/Lægemiddelloven“; „Danish act no. 1180 of 12 December 2005 on medicinal products, amended version“) Abschnitt XI, Artikel 88 bis 92 geregelt, welches die Vorgaben der CTD umgesetzt hat (Danish Ministry of the Interior and Health, 12 December 2005). Die in diesem Gesetz geregelten Aspekte beziehen sich insbesondere auf das behördliche Antrags- und Genehmigungsverfahren sowie die Pflichten der Beteiligten wie Sponsor, Prüfer usw.

Ethische Aspekte in klinischen Prüfungen und das Verfahren bei der EK sind demgegenüber im „Act on Research Ethics Review of Health Research Projects“ (Inkrafttreten am 1. Januar 2012,

Ablösung des Gesetzes No. 402 vom 28. Mai. 2003) geregelt, welcher die CTD und „GCP-Directive“ umsetzt (Danish Parliament, 1 January 2012).

1. Direkt in Abschnitt 1 wird die Klarstellung getroffen, dass die Rechte, Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer Vorrang vor wissenschaftlichen und sozialen Interessen im Zusammenhang mit Forschungsprojekten genießen.
2. Abschnitt 2 beinhaltet die Definitionen:
 - a. Nr. 9: Ein nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener ist eine Person entsprechend der Definition gemäß Abschnitt 5 des Betreuungsgesetzes („Guardianship Act“), einschließlich der Fälle, in denen eine Vertretungsbefugnis für die Erklärung der Teilnahme an Gesundheitsforschungsprojekten erteilt worden ist.
 - b. Nr. 10: Die informierte Einwilligung ist die Entscheidung zur Teilnahme an einem Gesundheitsforschungsprojekt, welche in Schriftform mit Datum und Unterschrift oder in elektronischer Form mit digitaler Signatur freiwillig erklärt wird von einer einwilligungsfähigen Person, die angemessen über das Wesen, die Bedeutung, die Auswirkungen und Risiken aufgeklärt wurde und entsprechende Unterlagen erhalten hat.
 - c. Nr. 11: Eine Einwilligung in Vertretung ist die Erklärung zur Teilnahme an einem Gesundheitsforschungsprojekt, welche von einem gesetzlichen Vertreter oder dem Inhaber des Sorgerechts oder dem „Studienwächter“ („trial guardian“, vgl. Definition Nr. 12) oder dem nächsten Angehörigen gemeinsam mit dem Hausarzt oder – wenn der Hausarzt nicht erreichbar ist – mit dem Nationalen Gesundheitsausschuss in Schriftform mit Datum und Unterschrift oder in elektronischer Form mit digitaler Signatur erklärt wird.
 - d. Nr. 12: Die Studienwächter sind eine Einheit bestehend aus zwei Ärzten, welche in Notsituationen (vgl. Abschnitt 12), für einen Prüfungsteilnehmer die Einwilligung zur Teilnahme an einem Forschungsprojekt in Form einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln in Vertretung erklären können. Die Studienwächter müssen die Interessen des Prüfungsteilnehmers schützen und unabhängig von den Interessen der Prüfer oder anderweitigen Forschungsinteressen handeln.
3. Im Teil 3 (Abschnitte 3 bis 7) wird das Erfordernis einer informierten Einwilligung für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung geregelt,
 - a. Grundsatz gemäß Abschnitt 3 Absatz 1. Gemäß Abschnitt 3 Absatz 2 ist die Einwilligung eines Stellvertreters („proxy consent“) erforderlich, wenn der Prüfungsteilnehmer
 - entweder ein Minderjähriger ist oder
 - unter Vormundschaft/Betreuung steht, welche den Vormund/Betreuer zur Einwilligung in die Teilnahme an Gesundheitsforschungsprojekten berechtigt oder
 - ein in anderer Weise nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener ist.
 - b. Gemäß Absatz 3 berechtigt die Einwilligung zur Einsichtnahme in und Verarbeitung von Informationen zur Gesundheit des Prüfungsteilnehmers sowie anderer persönlicher und vertraulicher Informationen, die zur Durchführung des Forschungsprojekts erforderlich sind, einschließlich

- Maßnahmen der Qualitätskontrolle und Monitoring, zu denen Sponsor oder Monitor verpflichtet sind.
- c. Das Recht zum jederzeitigen Widerruf ohne schädliche Konsequenzen für den Teilnehmer findet sich in Absatz 4.
 4. Abschnitt 4 regelt die weiteren Voraussetzungen für die Einwilligung eines Stellvertreters.
 - a. Im Namen eines Minderjährigen darf gemäß Absatz 1 nur der Inhaber des Sorgerechts einwilligen.
 - b. Entsprechend erteilt die Einwilligung für die Teilnahme eines Prüfungsteilnehmers unter Vormundschaft bzw. Betreuung („Guardianship Act“, Abschnitt 5 Abs. 1) der Vormund bzw. Betreuer (Abs. 2).
 - c. Die Einwilligung in Vertretung für anderweitig nicht-einwilligungsfähige Erwachsene erteilt der nächste Verwandte gemeinsam mit dem Hausarzt oder, falls dieser nicht erreichbar ist, mit dem Nationalen Gesundheitsausschuss (Abs. 3).
 - d. Gemäß Absatz 4 muss die Einwilligung in Vertretung die Interessen des Prüfungsteilnehmers zum Ausdruck bringen. Äußerungen des Prüfungsteilnehmers sollen in dem Umfang berücksichtigt werden, dass sie aktuell und von Bedeutung sind.
 - e. Laut Absatz 5 besteht allerdings nicht die Möglichkeit, gegen die Einwilligung in Vertretung des Hausarztes Beschwerde einzulegen, weder vor der Nationalen Behörde für Patientenrechte und -beschwerden noch vor der Dienststrafkammer für das Gesundheitswesen.
 5. In Abschnitt 5 werden die Anforderungen an die Aufklärung konkretisiert:
 - a. So muss die Einwilligung gemäß Abschnitt 3 und 4 vor dem Hintergrund mündlich und schriftlich gegebener Informationen zum Inhalt sowie zu vorhersehbaren Risiken und Nutzen des Forschungsprojekts gegeben werden.
 - b. Aus diesen Informationen muss deutlich hervorgehen, dass ein Widerruf der Einwilligung jederzeit möglich ist (Abs. 1).
 - c. Falls der Prüfungsteilnehmer ein Minderjähriger oder eine Person unter Vormundschaft/Betreuung oder ein anderweitig nicht-einwilligungsfähiger Erwachsener ist, so muss die Aufklärung dessen Verständnisfähigkeit angepasst werden.
 - d. Die Aufklärung eines Minderjährigen muss durch eine Person erfolgen, die mit dem Fachgebiet des Forschungsprojekts vertraut ist und welche die pädagogischen Kompetenzen besitzt, welche für die Vermittlung solcher Informationen an die von dem Projekt betroffene Altersgruppe erforderlich sind (Abs. 2).
 - e. Die Informationen gemäß Absatz 1 müssen ebenfalls dem Vertreter gegeben werden, der im Namen des Prüfungsteilnehmers einwilligt.
 6. Gemäß Abschnitt 6 finden die Anforderungen der Abschnitte 3 bis 5 auch Anwendung im Falle der Entnahme von Gewebe oder sonstigem biologischen Material im Zusammenhang mit konkre-

ten Forschungsprojekten und der Aufbewahrung in einer Forschungsbiobank. Weitere Vorschriften hinsichtlich Einwilligung und Aufklärung kann der Minister für Inneres und Gesundheit erlassen.

7. Es kann eine Ausnahme vom grundsätzlichen Erfordernis der stellvertretenden Einwilligung für 15- bis 17jährige gemäß Abschnitt 9 gemacht werden:
 - a. So kann die EK entscheiden, dass keine Einwilligung in Vertretung des Sorgeberechtigten für einen Prüfungsteilnehmer im Alter von 15 Jahren erforderlich ist, der zwar noch nicht volljährig ist, aber selber die Einwilligung erteilt.
 - b. Vor der Entscheidung über diese Ausnahme müssen das Wesen, die Risiken und die Belastungen des Forschungsprojekts betrachtet werden.
 - c. Wenn die Einwilligung des Minderjährigen gemäß Absatz 1 für ausreichend erachtet wird, muss der Sorgeberechtigte dennoch mit den gleichen Informationen aufgeklärt und in den Entscheidungsprozess eingebunden werden.
8. Eine Ausnahme vom Erfordernis einer Einwilligung (in Vertretung) ermöglicht Abschnitt 10 im Falle eines anzeigepflichtigen Datenbank-Forschungsprojekts, welches keinerlei Gesundheitsrisiken birgt und unter den gegebenen Voraussetzungen die Prüfungsteilnehmer auch nicht anderweitig belastet. Dies gilt gleichermaßen, wenn es unmöglich oder mit unangemessenen Schwierigkeiten verbunden wäre, die Einwilligung (in Vertretung) einzuholen.
9. Als letzte Ausnahme vom Erfordernis einer Einwilligung regeln die Abschnitte 11 und 12 die Forschung in Notsituationen. Allerdings nur im Falle von Gesundheitsforschungsprojekten, die keine klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln sind, kann die EK entscheiden, dass
 - a. dieses ohne vorherige Einwilligung durchgeführt werden kann,
 - b. mit der Maßgabe, dass die Forschung nur in Notsituationen durchgeführt werden kann, in denen der Prüfungsteilnehmer unfähig ist, einzuwilligen und
 - c. die Einwilligung eines Vertreters unmöglich ist (Abschnitt 11 Abs. 1).
 - d. Weitere Anforderungen sind, dass
 - die Teilnahme an der Prüfung die Gesundheit der betroffenen Person auf lange Sicht verbessern kann oder
 - die Prüfung den Zustand anderer Patienten, die an derselben Krankheit leiden wie der Teilnehmer, verbessern kann und die Teilnahme lediglich mit minimalen Belastungen und Risiken verbunden ist.
 - Im Anschluss an eine solche Prüfung muss der Prüfer sich bemühen, so schnell wie möglich die Einwilligung (in Vertretung) einzuholen (Abs. 2).
 - Im Falle eines Gesundheitsforschungsprojekts, das eine klinische Prüfung mit Arzneimitteln beinhaltet, kann die EK entscheiden, dass dieses ohne vorherige Einwilligung durchgeführt werden kann. Notwendig dafür ist, dass die Einwilligung in Vertretung durch die Studienwächter erteilt wird und das Forschungsprojekt zudem nur in Notsituationen durchgeführt und

weder die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers noch eines Vertreters gemäß Abschnitt 3 und 4 eingeholt werden kann (Abschnitt 12 Abs. 1). Im Anschluss an eine solche Prüfung muss der Prüfer sich ebenfalls bemühen, so schnell wie möglich die Einwilligung (in Vertretung) einzuholen (Abs. 2).

10. In Teil 5 ist die Evaluation der Forschungsprojekte durch die EK geregelt und enthält vor allem administrative Gesichtspunkte. Allerdings beinhaltet Abschnitt 18 Abs. 2 die Vorgabe, dass der zuständige Ausschuss die vorhersehbaren Risiken und Nachteile in Bezug auf die Nutzen für die einzelne Versuchsperson und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten abwägen muss, einschließlich der Frage, ob Schmerzen, Unbehagen, Angst und andere vorhersehbare Risiken in Bezug auf Krankheit und Entwicklungsstadium der Versuchspersonen minimiert werden. Diese Abwägung muss berücksichtigen, ob die Versuchsperson in der Lage ist, ihre Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, oder ob eine stellvertretende Einwilligung eingeholt werden muss.
11. Abschnitt 19 stellt zusätzliche Konditionen für die Genehmigung von klinischen Prüfungen unter Beteiligung nicht-einwilligungsfähiger Teilnehmer auf:
 - a. Das Projekt ist entscheidend, um die Daten zu verifizieren, die aus Versuchen mit Personen gewonnen wurden, die in der Lage sind, eine Einwilligung nach Aufklärung oder durch andere Versuchsmethoden zu erteilen,
 - b. das Projekt steht in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand der vorgesehenen Versuchsperson, und
 - c. es kann erwartet werden, dass das Projekt der Patientengruppe zugutekommt.
12. Gemäß Abschnitt 20 Abs. 3 darf jede Zahlung oder sonstige Entschädigung für Versuchspersonen als Gegenleistung für die Teilnahme an einem Gesundheitsforschungsprojekt nicht so beschaffen sein, dass sie die Erteilung der Einwilligung beeinträchtigt.

Ergänzung: Dänemark hat in Adaption der CTR am 10. Mai 2016 eine gesetzliche Regelung („Lov om kliniske forsøg med lægemidler“/ „Danish Act on Clinical Trials of Medicinal Products“) erlassen, die gemeinsam mit dem Wirksamwerden der CTR in Kraft treten wird (Danish Parliament, 10 May 2016). Titel 2, Part II befasst sich mit der Einwilligung zur Prüfungsteilnahme. Die stellvertretende Einwilligung ist möglich für nicht-einwilligungsfähige Patienten durch die nahen Angehörigen und einen von der klinischen Prüfung unabhängigen Arzt (sog. „trial guardian“). Bei Minderjährigen über 15 Jahren müssen sowohl der elterliche Vertreter als auch der Minderjährige selbst einwilligen, für Kinder zwischen 5 und 15 Jahren soll eine Befragung, ob sie teilnehmen wollen, vorgesehen werden. Der für Gesundheit zuständige Minister wird gemäß Part II Nr. 5 ermächtigt, weitere spezifische Regelungen im Hinblick auf den Inhalt der Aufklärung, die Form der Unterschrift und hinsichtlich der Teilnahme von Personen, deren Teil-

nahme besonders dringlich ist, zu treffen, Eine strengere nationale Regelung für den Personenkreis der nicht-einwilligungsfähigen Patientinnen und Patienten, wie es Art. 31 Abs. 2 der CTR ermöglicht, ist nicht vorgesehen.

XV. Finnland

Die CTD wurde durch Überarbeitung des finnischen Gesetzes über medizinische Forschung („Medical Research Act, No. 488/1999“) umgesetzt (Ministry of Social Affairs and Health, Finland, 2004). Änderungen und Ergänzungen zur Umsetzung der CTD erfolgten durch die „Revision No. 295/2004“. Für die vorliegende Untersuchung besonders relevant sind die allgemeinen Voraussetzungen in Abschnitt 3 sowie die des Kapitels 2 zur Forschung am Menschen (Abschnitte 4 bis 8).

1. Die Grundsätze in Abschnitt 3 legen fest, dass medizinische Forschung die Unantastbarkeit der menschlichen Würde respektieren muss, daher muss vor Beginn irgendeiner Forschung eine EK den Forschungsplan zustimmend bewertet haben. Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln sollen ergänzend die Vorgaben des Kapitels 2a des Arzneimittelgesetzes („Medicines Act 395/1987“, dort Art. 86 bis 88a) beachtet werden, welche die regulatorischen Vorgaben zur Beantragung und Durchführung der Klinischen Prüfung sowie die Kompetenzen der EK sowie der zuständigen finnischen Arzneimittelbehörde „Finnish Medicines Agency“ (FIMEA) aufführen (Ministry of Social Affairs and Health, Finland, 2010). Änderungen am Forschungsplan, die insbesondere Auswirkungen auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer haben können, müssen stets der EK zur erneuten Bewertung vorgelegt werden, bis dahin darf die Forschung nicht fortgesetzt werden. Im Falle einer negativen Einschätzung der EK muss eine Anpassung der Änderung nach deren Vorgaben erfolgen oder die Forschung kann nur nach dem ursprünglichen Plan fortgesetzt werden, es sei denn, die Sicherheit der Patienten erfordert die Unterbrechung oder den Abbruch der Forschung. Ebenso ist die FIMEA über jede Änderung des Forschungsplans einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln zu informieren.
2. Gemäß Abschnitt 4 müssen in der medizinischen Forschung die Interessen und das Wohlergehen der Forschungsteilnehmer stets gegenüber den wissenschaftlichen oder gesellschaftlichen Vorteilen vorangestellt werden. Mit geeigneten Maßnahmen sollen Risiken oder schädigende Auswirkungen weitgehend von den Teilnehmern abgewendet werden. Grundsätzlich dürfen die Teilnehmer nur solchen Maßnahmen ausgesetzt werden, deren erwarteter gesundheitlicher oder wissenschaftlicher Nutzen eindeutig die potenziellen Risiken oder Nachteile überwiegt.
3. Als verantwortliche Personen kommen nur Ärzte oder Zahnärzte mit entsprechender fachlicher Qualifikation in Frage. Die Verantwortung erstreckt sich auch auf die Auswahl kompetenter Mitarbeiter und geeigneter Ausstattung sowie die Durchführung unter sicheren Bedingungen und Einhaltung gesetzlicher Bestimmungen. Die für die Forschung verantwortliche Person soll diese unverzüglich abbrechen, wenn es für die Sicherheit der Teilnehmer erforderlich ist. Aufgrund

neuer Erkenntnisse bezüglich der Forschung oder des angewendeten Arzneimittels, die während der Durchführung aufkommen und einen Einfluss auf die Sicherheit der Teilnehmer haben können, müssen die verantwortliche Person und der Auftraggeber/Sponsor („commissioning party“) vorbeugende Maßnahmen zum Schutz der Forschungsteilnehmer ergreifen. Die neuen Erkenntnisse und die aufgrund dessen ergriffenen Maßnahmen müssen der EK und der FIMEA vom Sponsor mitgeteilt werden (Abschnitt 5).

4. Der durch die „Revision No. 295/2004“ überarbeitete Abschnitt 6 befasst sich mit der Einwilligung der Forschungsteilnehmer:
 - a. Grundsätzlich ist die Teilnahme an Forschung nur aufgrund einer schriftlichen Einwilligung möglich, Ausnahmen werden zugelassen, wenn eine Einwilligung nicht eingeholt werden kann aufgrund der Dringlichkeit der Angelegenheit und des Gesundheitszustands des Patienten bei gleichzeitiger Erwartung eines unmittelbaren Vorteils für die Gesundheit des Patienten. Somit findet sich ein Hinweis auf Forschung in Notfallsituationen.
 - b. Wenn der Teilnehmer nicht schreiben kann, darf die Einwilligung mündlich erklärt werden vor mindestens einem Zeugen, der nicht mit der Durchführung der Forschung befasst ist.
 - c. Wenn ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, seine Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung zu erklären, darf dieser nicht teilnehmen, es sei denn, dass ein naher Verwandter oder eine andere eng mit ihm verbundene Person oder ein gesetzlicher Vertreter nach Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Wirkungen und Risiken der klinischen Prüfung die Einwilligung erteilt hat.
 - d. Diese Einwilligung muss dem mutmaßlichen Willen des Teilnehmers entsprechen. Die Rechte des Prüfungsteilnehmers sowie Zweck, Wesen und Prozeduren der Forschung müssen ihm sorgfältig erklärt werden.
 - e. Die Aufklärung muss so erfolgen, dass die Einwilligung unter Berücksichtigung aller Aspekte, die einen Einfluss auf die Entscheidung haben könnten, gegeben werden kann.
 - f. Die Einwilligung kann zu jedem Zeitpunkt vor Abschluss der klinischen Prüfung widerrufen werden, darüber sind die Teilnehmer vor Beginn der klinischen Prüfung aufzuklären. Widerruf der Einwilligung und daraus folgender Widerruf der Teilnahme darf keine negativen Konsequenzen für den Forschungsteilnehmer haben.
 - g. Ein Regierungserlass konkretisiert die Vorgaben für den Inhalt der Einwilligungserklärung und die Dokumentation der mündlichen Einwilligung.
5. Gemäß Abschnitt 7 sind nicht-einwilligungsfähige Personen solche, die aufgrund einer geistigen Gesundheitsstörung, Retardierung oder ähnlicher Gründe nicht die Fähigkeit haben, ihre Einwilligung zur Teilnahme an Forschung zu erklären.
 - a. Sie können nur Forschungsteilnehmer sein, wenn die gleichen Forschungsergebnisse nicht mit Beteiligung anderer Teilnehmer erreicht werden können, und
 - b. das Verletzungs- und Belastungsrisiko sehr gering ist.

- c. Erforderlich ist zudem, dass die Forschung wahrscheinlich einen direkten Vorteil für die Gesundheit des Teilnehmers oder
 - d. einen besonderen Vorteil für die Gesundheit von Personen derselben Altersgruppe oder mit dem gleichen Gesundheitszustand hat. Gruppennützige Forschung ist somit zulässig.
 - e. Nicht-einwilligungsfähige Personen können nur Prüfungsteilnehmer sein, wenn ein naher Verwandter oder eine andere eng mit ihm verbundene Person oder ein gesetzlicher Vertreter nach entsprechender Aufklärung gemäß Abschnitt 6 Abs. 2 die Einwilligung erteilt hat.
 - f. Auch der Teilnehmer soll unter Berücksichtigung seiner Verständnisfähigkeit über die Forschung, Nutzen und Risiken aufgeklärt werden. Wenn eine nicht-einwilligungsfähige Person sich gegen eine Forschungsmaßnahme ausspricht, darf diese nicht an der Person durchgeführt werden.
6. In Abschnitt 8 sind die Voraussetzungen für die Forschungsteilnahme Minderjähriger genannt, die inhaltsgleich mit denen in Abschnitt 7 sind.
- a. Im Falle eines Minderjährigen, der 15 Jahre alt ist und unter Berücksichtigung seines Alters, seiner Reife, der Erkrankung und der Forschung, fähig ist, die Bedeutung der Forschungsprozedur zu verstehen und die Forschung wahrscheinlich einen direkten Vorteil für die Gesundheit des Minderjährigen haben wird, ist dessen schriftliche Einwilligung ausreichend. Der Vormund wird darüber informiert.
 - b. In anderen Fällen dürfen Minderjährige nur Forschungsteilnehmer sein, wenn ihr Vormund oder gesetzlicher Vertreter nach Aufklärung gemäß Abschnitt 6 Abs. 2 eine schriftliche Einwilligung gegeben hat.
 - c. Minderjährige sollen im Rahmen ihrer Verständnisfähigkeit über die Forschung, Nutzen und Risiken durch Personen aufgeklärt werden, die Erfahrung in der Arbeit mit Minderjährigen haben.
 - d. Bei Minderjährigen, die nicht ohne Einwilligung ihres Vormunds oder gesetzlichen Vertreters teilnehmen können, aber die Bedeutung der Forschungsmaßnahme verstehen, ist zusätzlich deren Zustimmung erforderlich. Wenn ein Minderjähriger eine Forschungsmaßnahme ablehnt, soll diese Meinung beachtet werden unter Berücksichtigung seines Alters und seiner Reife.
7. Seit Umsetzung der CTD in Finnland wurde das finnische Gesetz über medizinische Forschung („Medical Research Act“) zwei weitere Male überarbeitet, zuletzt durch die Revision 143/2015. Allerdings war nur die Revision 794/2010 in englischer Übersetzung verfügbar, durch diese wurden jedoch keine Ergänzungen zu nicht-einwilligungsfähigen Teilnehmern eingefügt.

XVI. Schweden

Durch das schwedische Gesetz zur ethischen Bewertung von Forschung am Menschen („The Act concerning the Ethical Review of Research Involving Humans, SFS 2003:460“) vom 5. Juni 2003, geändert durch „SFS 2004:198“, wurde die CTD national implementiert (Ministry of Education and Cultural Affairs, Sweden, 5 June 2003). Dieses setzt namensgemäß voraus, dass

eine klinische Prüfung nur nach einer ethischen Überprüfung und Genehmigung begonnen werden darf. Ergänzend dazu hat die schwedische Arzneimittelbehörde („Läkemedelsverket“) Vorschriften für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln mit Verweisen auf Leitlinien veröffentlicht, die am 1. Mai 2004 in Kraft getreten sind („The Medical Product Agency’s provisions and guidelines on clinical trials of medicinal products for human use“). Dort werden zentrale Begriffe entsprechend der CTD definiert.

1. Die informierte Einwilligung ist demnach eine schriftliche, datierte und unterzeichnete Entscheidung über die Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die von jeder einwilligungsfähigen Person oder, wenn die Person nicht einwilligungsfähig ist, von ihrem gesetzlichen Vertreter frei getroffen wird, nachdem sie ordnungsgemäß über Art, Bedeutung, Auswirkungen und Risiken informiert und angemessen dokumentiert wurde. Wenn die betroffene Person einwilligungsfähig ist, aber nicht schreiben kann, kann die mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen in Ausnahmefällen gemäß den nationalen Rechtsvorschriften erteilt werden.
2. Das Kapitel 3 der Leitlinie der schwedischen Arzneimittelbehörde (Distribution of responsibilities in the clinical trial) befasst sich mit allgemeinen Voraussetzungen, aber auch schon in Bezug auf vulnerable Prüfungsteilnehmer:
 - a. Wenn der Prüfer beabsichtigt, Patienten oder Versuchspersonen einzubeziehen, die nicht selbst über eine Teilnahme entscheiden können, werden besonders hohe Anforderungen an die Angabe der Gründe für den gleichwohl gewünschten Versuch unter Einbeziehung dieser Patienten oder Versuchspersonen sowie an die Darstellung von Nutzen, Beschwerden und Risiken der Teilnahme gestellt.
 - b. Entscheidend wird sein, dass die Prüfung für die Bestätigung von Daten aus klinischen Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder aus Prüfungen mit anderen wissenschaftlichen Methoden unerlässlich ist und dass die Prüfung einen direkten Bezug zum klinischen Zustand des Patienten haben muss oder nur an diesen Patienten oder Versuchspersonen durchgeführt werden kann (§ 2).
 - c. Gemäß § 3 stellt der Prüfer sicher, dass die Patienten oder Versuchspersonen, die in einen Versuch eingeschlossen sind, vollständigen Schutz ihrer Rechte, ihrer Integrität und ihres Wohlergehens erhalten und dass sie die Informationen bekommen, die erforderlich sind, um eine Entscheidung über die Teilnahme oder Nichtteilnahme zu treffen.
 - d. Die Personen werden gebeten, freiwillig eine informierte schriftliche Einwilligung zu erteilen. Wenn die befragten Personen diese nicht selbst erteilen können, sollen die Gründe für eine dennoch erfolgte Aufnahme in die klinische Prüfung angegeben und das anzuwendende Verfahren im Einzelnen beschrieben werden.
3. Grundsätze für die ethische Bewertung und Genehmigung von Forschung am Menschen finden sich in den Abschnitten 7 bis 11 des Gesetzes zur ethischen Bewertung von Forschung am Menschen („SFS 2003:460“):

- a. Dazu gehört die Achtung der menschlichen Würde (Abschnitt 7), ebenso wie Menschenrechte und Grundfreiheiten und der Vorrang des menschlichen Wohlergehens gegenüber den Bedürfnissen von Wissenschaft und Gesellschaft (Abschnitt 8).
 - b. Die Risiken, denen der Forschungsteilnehmer ausgesetzt ist, müssen durch den wissenschaftlichen Wert ausgeglichen werden (Abschnitt 9).
 - c. Wenn die erwarteten Ergebnisse mit anderen Mitteln erzielt werden können, die weniger Risiken für die Gesundheit, Sicherheit und Integrität von Forschungsteilnehmern bergen, kann die Forschung nicht genehmigt werden (Abschnitt 10).
 - d. Ein Prüfer mit der notwendigen wissenschaftlichen Erfahrung überwacht oder führt die Forschung selber durch (Abschnitt 11).
4. Gemäß Abschnitt 16 beinhaltet die Aufklärung des Teilnehmers folgende Informationen:
 - a. Überblick über die gesamte Forschung,
 - b. Zweck der Forschung,
 - c. angewendete Methoden,
 - d. mit der Forschung verbundene Konsequenzen und Risiken,
 - e. verantwortliche Forschungseinrichtung,
 - f. Freiwilligkeit der Teilnahme,
 - g. Recht zur jederzeitigen Beendigung der Teilnahme.
 5. Eine Einwilligung des Forschungsteilnehmers gemäß Abschnitt 17 ist Voraussetzung für die Durchführung der Forschung, die Einwilligung ist nur wirksam, wenn vorab eine Aufklärung über die in Abschnitt 16 genannten Inhalte erfolgt ist: Die Einwilligung erfolgt freiwillig, ausdrücklich, bezüglich einer spezifischen Forschung und muss dokumentiert werden.
 6. Wenn der Forschungsteilnehmer jünger als 18 Jahre ist, kommt Abschnitt 18 zur Anwendung:
 - a. Der Minderjährige, der über 15, aber unter 18 Jahre alt ist und verstehen kann, was die Forschung für Auswirkungen mit sich bringt, soll persönlich aufgeklärt werden und seine Zustimmung erklären.
 - b. In allen anderen Fällen, wenn der Forschungsteilnehmer das Alter von 18 Jahren noch nicht erreicht hat, müssen die Erziehungsberechtigten des Minderjährigen aufgeklärt und deren Einwilligung eingeholt werden. Soweit wie möglich sollen auch in diesen Fällen die Forschungsteilnehmer selber aufgeklärt werden.
 - c. Trotz Vorliegens der Einwilligung der Erziehungsberechtigten kann eine Forschung nicht durchgeführt werden, wenn der Forschungsteilnehmer, der jünger als 15 Jahre ist, die Auswirkungen der Forschung versteht und der Durchführung widerspricht.
 - d. Für eine verheiratete Person, die Forschungsteilnehmer ist, gelten die Vorgaben wie bei einer Person, welche das Alter von 18 Jahren erreicht hat.
 7. Der Widerruf der Einwilligung kann jederzeit und mit unmittelbarer Wirkung erklärt werden, alle bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten dürfen dennoch verwendet werden (Abschnitt 19).

8. Die Durchführung von Forschung ohne Vorliegen einer Einwilligung ist in den Abschnitten 20 bis 22 geregelt: Wenn eine Erkrankung, geistige Störung, geschwächte Gesundheit oder andere vergleichbare Umstände den Prüfungsteilnehmer hindern, eine Meinung zu äußern, kann die Forschung ohne Einwilligung durchgeführt werden, unter den zusätzlichen Voraussetzungen der Abschnitte 21 und 22:
 - a. Es ist zu erwarten, dass die Forschung Ergebnisse erbringt, die nicht mittels Forschungsmethoden unter Voraussetzung einer Einwilligung erlangt werden können und
 - b. die Forschung lässt einen direkten Nutzen für die Forschungsteilnehmer erwarten. Selbst wenn die zweite Voraussetzung nicht erfüllt ist, darf die Forschung durchgeführt werden, wenn
 - c. der Forschungszweck auf ein Ergebnis abzielt, das einen Nutzen haben kann entweder für den Forschungsteilnehmer oder jemand anderes, der an einer ähnlichen Krankheit oder Störung leidet, und
 - d. die Forschung ein unbedeutendes Verletzungsrisiko und unwesentliche Unannehmlichkeiten für den Teilnehmer mit sich bringt.
9. Gemäß Abschnitt 22 soll der Forschungsteilnehmer möglichst persönlich über die Forschung aufgeklärt werden, eine Beratung mit den nächsten Angehörigen soll ermöglicht werden. Ebenso soll eine Beratung mit einem Betreuer oder einem anderen gesetzlichen Vertreter gemäß dem schwedischen Jugenschutzgesetz erfolgen, wenn die Angelegenheit von dessen Vollmacht abgedeckt wird.
10. Die Forschung darf nicht durchgeführt werden, wenn entweder der Teilnehmer in irgendeiner Form zum Ausdruck gebracht hat, dass er die Teilnahme ablehnt oder wenn sich eine Beratungsperson dagegen ausgesprochen hat.
11. Eine Regelung zu klinischen Prüfungen an Notfallpatienten sieht das nationale schwedische Gesetz nicht vor.
12. Kapitel 1, §3 der Maßgaben der schwedischen Arzneimittelbehörde nennt wichtige Definitionen in klinischen Prüfungen, die dieselbe Bedeutung wie in der CTD haben, beispielsweise für den Prüfungsteilnehmer (i) und die Einwilligung nach Aufklärung (j).
13. In Kapitel 3 der behördlichen Vorschriften für die klinische Prüfung von Humanarzneimitteln werden die Verantwortlichkeiten innerhalb der klinischen Prüfung geregelt: Gemäß § 2 werden hohe Anforderungen an die Begründung eines Prüfers gestellt, der Patienten oder Prüfungsteilnehmer einschließen will, die selber nicht über ihre Teilnahme entscheiden können.
 - a. Nutzen, Risiken und Unannehmlichkeiten im Zusammenhang mit der Prüfung müssen abgewogen werden. Ein entscheidender Faktor ist dabei, wenn die Forschung Daten aus klinischen Prüfungen mit einwilligungsfähigen Teilnehmern oder Prüfungen anderer Forschungsmethoden bestätigen soll, eine direkte Beziehung zum klinischen Zustand des Patienten besteht oder diese Prüfung nur mit solchen Patienten durchgeführt werden kann.

- b. Der Prüfer muss zudem gemäß § 3 sicherstellen, dass die Rechte, Integrität und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer vollumfänglich geschützt werden und sie alle Informationen erhalten, die für eine abgewogene Entscheidung über die Teilnahme erforderlich sind. Die schriftliche Einwilligung soll freiwillig gegeben werden. Bei nicht-einwilligungsfähigen Teilnehmern sollen die Gründe für ihre Teilnahme und das Prozedere zum Prüfungseinschluss genau beschrieben werden.
 - c. Während der klinischen Prüfung stellt der Prüfer gemäß § 4 sicher, dass Prüfungsteilnehmer oder Patienten Zugang zu medizinischer Versorgung für die untersuchte Erkrankung sowie im Falle auftretender unerwünschter Ereignisse erhalten. Ebenso erhalten die Teilnehmer nach Beendigung der klinischen Prüfung eine umfassende, in ihrem Zustand erforderliche Versorgung und Nachbeobachtung.
14. Nationale Vorschriften wie das schwedische Gesetz zu Patientenakten („Patientjournalagen, 1985:562“) sehen vor, welche Angaben hinsichtlich der Prüfungsteilnahme in der Krankenakte zu machen sind, beispielsweise Art der Behandlung, Dosierung und Dauer der Anwendung, Codenummer des Patienten. Der behandelnde Arzt des Patienten soll über die Prüfungsteilnahme informiert werden, optimaler Weise trägt der Patient eine Karte mit den Informationen zur klinischen Prüfung bei sich.

C. Zusammenfassung

Da alle einbezogenen Ländergesetze die Regelungen für die Teilnahme von Minderjährigen und dauerhaft nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen grundsätzlich vorsehen, stellte sich zunächst ein überwiegend homogenes Bild dar. Die tatsächlichen Unterschiede zwischen den nationalen Gesetzen der EU-Staaten treten erst im Detail zum Vorschein, beispielsweise hinsichtlich der gesetzlichen Vertreter für Minderjährige oder dauerhaft nicht-einwilligungsfähige Erwachsene. Hingegen wurde zu klinischen Prüfungen mit vorübergehend nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen (Notfällen) ein besonders heterogenes Ergebnis gefunden. Ursache dessen ist insbesondere die Tatsache, dass die CTD diesen Aspekt völlig ungeregelt gelassen hat und sich nur in einigen Ländern konkrete Vorschriften dazu finden ließen. Die detaillierte Auswertung erfolgte in der Dissertation, auf deren Ergebnisse daher verwiesen werden soll.

D. Tabellen

Tabelle 3: *Übersicht der Aufklärung in Frankreich für nicht-einwilligungsfähige Teilnehmer einer klinischen Prüfung oder deren gesetzliche Vertreter gemäß „Code de de Santé Publique“ im Jahr 2006*

Tabelle 2: *Übersicht der gesetzlichen Vertreter für Minderjährige und nicht-einwilligungsfähige Erwachsene im Vereinigten Königreich, Unterschiede zwischen England, Wales, Nordirland und Schottland (vor Brexit, Stand: 2006)*

E. Abkürzungen

AMG	Deutsches Arzneimittelgesetz
AMG-Ö	Arzneimittelgesetz Österreich
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BGBI	Bundesgesetzblatt
BREXIT	British Exit/EU-Austritt des Vereinigten Königreichs
CEIm	Comité Ético de Investigación con Medicamentos
CSP	Code de de Santé Publique
CTD	Clinical Trials Directive
CTR	Clinical Trials Regulation
DoH	Declaration of Helsinki
EK	Ethikkommission/Ethikkomitee
EMA	European Medicines Agency
ETT KFEB	Hungarian Medical Research Council Ethics Committee for Clinical Pharmacology
EU	Europäische Union/European Union
FIMEA	Finnish Medicines Agency
GCP	Good Clinical Practice/Gute Klinische Praxis
GMP	Good Manufacturing Practice
HPRA	Health Products Regulatory Authority
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
LEH	Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine
OGYI	National Medicinal Institute/Országos Gyógyszerészeti Intézet
StGB	Strafgesetzbuch
SUKL	State Institute for Drug Control

F. Literaturverzeichnis

1. European Parliament (4 April 2001): DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
2. European Parliament (16 April 2014): REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.
3. Deutscher Bundestag (19. Oktober 2012): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG).
4. Mand, E., Stückrath, N. (2006): Medizinische Forschung an Einwilligungsunfähigen. *Klinische Forschung und Recht*. 2. 61–68.
5. Spickhoff, A. (2006): Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten. *Medizinrecht (MedR)*. 12. 707–715.
6. Rittner, C. (2007): Ein Modell für die Forschung am einwilligungsunfähigen (bewusstlosen) Notfallpatienten. *MedR*. 25. 6. 340–344.
7. Listl-Nörr, S. (2018). *In*: Spickhoff, A. (Hrsg.): *Medizinrecht*. 3. Aufl. Beck'sche Kurz-Kommentare; S. 15–248. München: C. H. BECK.
8. Brückner, U.B., Brockmeyer, N.H., Gödicke, P., Kratz, E.J., Scholz, K., Taupitz, J., Weber, T. (2010): Einbeziehung von volljährigen einwilligungsunfähigen Notfallpatienten in Arzneimittelstudien. *MedR*. 28. 2. 69–74.
9. Le Président de la République française (2004): LOI no 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
10. Maillols-Perroy, A.C., Tillet, Y. (2012): L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France. *Thérapie*. 67. 2. 77–87.
11. PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA ITALIANA (24 June 2003): Decreto legislativo 24 giugno 2003, no. 211, Transposition of Directive 2001/20/EC relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for clinical use.
12. Ministerio de Sanidad y Consumo, España (6 Febrero 2004): Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo, España (5 Febrero 2007): Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
14. European Commission (8 April 2005): COMMISSION DIRECTIVE 2005/28/EC laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products.
15. Jefatura del Estado (3 Julio 2007): LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo, España (4 December 2015): Royal Decree 1090/2015, of 4 December, regulating clinical trials with medicinal products, Ethics Committees for Investigation with medicinal products and the Spanish Clinical Studies Registry.
17. Assembleia da República (19 Agosto 2004): Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.
18. Assembleia da República (16 Abril 2014): Lei n.º 21/2014, Aprova a lei da investigação clínica.

19. Republik Österreich (2005): Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG).
20. Lemaire, F., Bion, J., Blanco, J., Damas, P., Druml, C., Falke, K., Kesecioglu, J., Larsson, A., Mancebo, J., Matamis, D., Pesenti, A., Pimentel, J., Ranieri, M. (2005): The European Union Directive on Clinical Research: present status of implementation in EU member states' legislations with regard to the incompetent patient. *Intensive care medicine*. 31. 3. 476–479.
21. Druml, C., Singer, E.A. (2004): The European Directive: a further blow to science in intensive care medicine in Austria. *Intensive care medicine*. 30. 2. 335.
22. Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (7 Mei 2004): Vet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.
23. FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN (7 Mei 2017): Wet betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
24. Dutch government, Minister of Health, Welfare and Sports (1 March 2006): Medical Research (Human Subjects) Act, Regulations on medical research involving human subjects/Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).
25. European Commission (7 May 2020): NOTICE TO STAKEHOLDERS.
26. British Parliament, Secretary of State (1 May 2004): The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004.
27. British Parliament, Secretary of State (29 August 2006): The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Amendment, Regulations 2006.
28. British Parliament, Secretary of State (12 December 2006): The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Amendment (No.2), Regulations 2006.
29. Irish Minister for Health and Children (1 May 2004): Clinical Trials on Medicinal Products For Human Use, Regulations, 2004.
30. Irish Minister for Health and Children (22 December 2004): Clinical Trials on Medicinal Products For Human Use (Amendment), Regulations 2004.
31. Irish Minister for Health and Children (12 July 2006): Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use (Amendment No. 2), Regulations 2006.
32. Polish Parliament (2004): ACT of 6 September 2001, Pharmaceutical Law.
33. Parliament of Czech Republic (6 December 2007): ACT of 6 December 2007 on Pharmaceuticals and on Amendments to Some Related Acts (the Act on Pharmaceuticals).
34. Parliament of Czech Republic (23 June 2008): DECREE of June 23 2008 on good clinical practice and detailed conditions of clinical trials on medicinal products.
35. Hungarian Minister of Health (2005a): Decree 35/2005 (VIII. 26.) on the clinical trial and application of correct clinical practices of investigational medicinal products intended for use in humans.
36. Hungarian Minister of Health (2005b): Act XCV of 2005 on Medicinal Products for Human Use and on the Amendment of Other Regulations Related to Medicinal Products.
37. Danish Ministry of the Interior and Health (12 December 2005): Lov om lægemidler/Danish Medicines Act.
38. Danish Parliament (1 January 2012): Act on Research Ethics Review of Health Research Projects.
39. Danish Parliament (10 May 2016): Lov om kliniske forsøg med lægemidler/ Danish Act on Clinical Trials of Medicinal Products.
40. Ministry of Social Affairs and Health, Finland (2004): Medical Research Act, No. 488/1999.
41. Ministry of Social Affairs and Health, Finland (2010): MEDICINES ACT 395/1987.

42. Ministry of Education and Cultural Affairs, Sweden (5 June 2003): The Act concerning the Ethical Review of Research Involving Humans, SFS 2003:460.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN
Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

DOI: 10.17185/duepublico/72376
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20200728-123129-9

Alle Rechte vorbehalten.