

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem
Institut für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie

Vergleichende Untersuchung zwischen der nationalen Umsetzung der “EU Clinical Trials Directive” und dem Verbesserungspotenzial durch die „EU Clinical Trials Regulation“
– eine Analyse der europäischen und nationalen Gesetze sowie durchgeführter klinischer Prüfungen unter besonderer Berücksichtigung vulnerabler Patientengruppen

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizinwissenschaften
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg Essen

vorgelegt von

Janna Kristina Ruth Schweim
aus Wedel/Schleswig-Holstein

(2020)

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/74249

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20210512-104537-8

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. H.-Ch. Diener

Tag der mündlichen Prüfung: 9. März 2021

Für meine Eltern.

No fim tudo dá certo.

Se não deu certo, é porque ainda não chegou ao fim.

(Fernando Sabino)

Everything is going to be fine in the end.

If it's not fine, it's not the end.

(Oscar Wilde)

Inhalt

1. Einleitung	5
2. Material und Methoden	8
2.1. Gesetzesanalyse	8
2.2. Datenbankauswertung	10
3. Ergebnisse	16
3.1. Clinical Trials Directive (CTD)	16
3.2. Übersicht: Ländergesetze zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln und Regelungen zu vulnerablen Prüfungsteilnehmern	17
3.3. Vergleich der Ländergesetze anhand definierter Items	28
3.3.1. Länderregelungen bezüglich Minderjähriger	31
3.3.2. Länderregelungen bezüglich nichteinwilligungsfähiger Erwachsener	35
3.3.3. Länderregelungen bezüglich Notfallpatienten	37
3.4. Heterogenität der Ländergesetze hinsichtlich Umsetzung der CTD	39
3.5. Clinical Trials Regulation (CTR)	40
3.6. Gegenüberstellung CTD, CTR und 4. AMG-Änderungsgesetz	42
3.7. Auswertung des Klinischen Studienregisters EU-CTR	44
3.7.1. Klinische Prüfungen mit minderjährigen Patienten, die an Asthma leiden	45
3.7.2. Klinische Prüfungen mit älteren Patienten, die an Alzheimer-Demenz leiden	52
3.7.3. Klinische Prüfungen mit Notfallpatienten, die einen Schlaganfall erlitten haben ...	57
4. Diskussion	61
4.1. Ausblick: Klinische Prüfungen unter der Clinical Trials Regulation (CTR)	81
5. Zusammenfassung	85
6. Literaturverzeichnis	86
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	90
8. Abkürzungsverzeichnis	93
9. Danksagung	95
10. Lebenslauf	96

1. Einleitung

Um klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen durchführen zu dürfen, bedarf es einer rechtfertigenden Einwilligung der betroffenen Person als Ausdruck des verfassungsrechtlich garantierten Selbstbestimmungsrechts. Dieses findet seine Ausprägung im Recht auf körperliche Unverletzlichkeit (Art. 2 Abs. 2 Grundgesetz (GG)). Nach deutschem Strafrecht stellt jeder ungerechtfertigte Eingriff, der geeignet ist, den Körper oder die Gesundheit zu schädigen, eine strafbare Körperverletzung dar (§ 223 Abs. 1 Strafgesetzbuch (StGB)). Ohne eine wirksame, rechtfertigende Einwilligung in eine klinische Prüfung wäre daher die medizinische Intervention des durchführenden Arztes (Prüfers) stets ein strafbarer Eingriff in die körperliche Integrität. Der Prüfungsteilnehmer soll seine Einwilligung auf Basis einer umfassenden Aufklärung insbesondere über Ziele, Methoden, erwarteten Nutzen und potenzielle Risiken der vorgesehenen Behandlung sowie möglicher Alternativen erklären. Insofern dient die sog. informierte Einwilligung einerseits der strafrechtlichen Absicherung des Prüfers, andererseits soll sie dem Patienten ermöglichen, nach Abwägung aller vor- und nachteiligen Aspekte, eine Entscheidung für oder gegen die Teilnahme zu treffen. Regelmäßig werden Arzneimittel in klinischen Prüfungen der Phase 1 zunächst an jungen, gesunden, weißen, männlichen, erwachsenen Probanden getestet, erst in späteren Prüfungsphasen soll das Arzneimittel an der betroffenen Patientenpopulation erprobt werden.

Zu den Patienten, für deren Bedarf Arzneimittel entwickelt werden sollen, gehören auch solche Personen, die selber keine informierte Einwilligung in die Prüfungsteilnahme erklären können. Diese Nichteinwilligungsfähigkeit kann durch das Alter oder den Gesundheitszustand bedingt sein: Einerseits haben Minderjährige noch nicht die erforderliche geistige Reife und Verständnisfähigkeit erlangt, um eigenständig eine so bedeutsame Entscheidung treffen zu können. Andererseits können Erwachsene, also volljährige Personen, infolge einer sie beeinträchtigenden Krankheit dauerhaft oder, aufgrund eines akut eingetretenen Ereignisses, vorübergehend nichteinwilligungsfähig sein. Die Angehörigen dieser Patientengruppen werden als sog. vulnerable Personen bezeichnet, welche nach der „Declaration of Helsinki“ (DoH) (World Medical Association (WMA), October 2013) zwar nicht konkret charakterisiert, aber als besonders schutzbedürftig beschrieben werden. Zugleich setzt die DoH voraus, dass es unerlässlich sei, vulnerable Personen in medizinische Forschungen einzubeziehen, sofern diese sie betreffen, ihnen einen direkten Nutzen bringen und nicht an nicht-vulnerablen Individuen durchgeführt werden können. Die Ethik-Leitlinie des „Council of International Organizations of Medical Sciences“ (CIOMS) (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016) setzt sich detaillierter mit der Forschung an vulnerablen Personen und Gruppen auseinander und fasst darunter besonders solche, die eingeschränkt einwilligungsfähig oder unfähig sind, ihre Zustimmung zur Forschungsteilnahme zu verweigern. Die Leitlinie geht sowohl auf nichteinwilligungsfähige Erwachsene als auch auf Kinder und Heranwachsende als Forschungsteilnehmer näher ein. Bei Erwachsenen wird die Unfähigkeit, eine informierte Einwilligung zu erteilen, so lange nicht angenommen, bis klare Hinweise für die eingeschränkte

Einwilligungsfähigkeit vorliegen, z.B. aufgrund von Demenz, psychiatrischen Erkrankungen, Unfällen oder plötzlich auftretenden Notfallsituationen wie Sepsis, Schädel-Hirn-Trauma, Herz-Lungen-Stillstand oder Schlaganfall. Klinische Prüfungen sollten stets unter Beteiligung gerade solcher Patienten durchgeführt werden, die die Zielpopulation repräsentieren. Die Teilnahme von Kindern und Heranwachsenden wird als unerlässlich angesehen, wenn es um die Erforschung spezifischer Erkrankungen des Kindesalters, seltene Erkrankungen oder um die Testung von Arzneimitteln für diese Gruppe geht. Nach Aussage der EU Kommission (European Commission, 2012) in einem Bericht zur Umsetzung der EU-Kinderarzneimittelverordnung („General Report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation“) hätten Studien gezeigt, dass ca. 50 % der bei Kindern angewendeten Arzneimittel zuvor nicht in dieser Altersgruppe getestet wurden. Dieser aus pharmazeutischer und medizinischer Sicht nicht hinnehmbare Zustand sollte durch die „Paediatric Regulation“ (EC) 1901/2006 (PR) (European Parliament, 12 December 2006) und deren Amendment durch die Regulation (EC) No 1902/2006 (European Parliament, 20 December 2006) behoben werden. Sie beabsichtigte u.a. die Förderung der Entwicklung von Kinderarzneimitteln, Sicherstellung hochwertiger Forschung und Gewährleistung ethischer Garantien sowie Vermeidung nutzloser oder doppelter klinischer Versuche an Kindern. Die Anwendung von lediglich an Erwachsenen erprobten Arzneimitteln berge gemäß CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016) für Minderjährige ein großes Risiko, da Ungewissheit darüber bestehe, ob der Organismus des Kindes wohlmöglich abweichend auf das Arzneimittel reagiert. Gemäß eines vom International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) veröffentlichten Addendums zur ICH E11(R1) „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population“ (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 18 August 2017) sind Minderjährige grundsätzlich nicht fähig, eine sog. informierte Einwilligung („informed consent“) zu erteilen, so dass deren Teilnahme an einer klinischen Prüfung stets davon abhängig ist, dass die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter eine wirksame Einwilligung erteilen. Anwendung findet auch die ergänzende Zustimmung („assent“) des verständigen Minderjährigen. Sowohl Minderjährige als auch dauerhaft nicht einwilligungsfähige Erwachsene benötigen einen gesetzlichen Vertreter, der an ihrer Stelle über die Prüfungsteilnahme entscheidet. Akute Notfälle machen es oft erforderlich, dass innerhalb weniger Minuten entschieden und die ggf. experimentelle Maßnahme ohne Einwilligung durchgeführt wird, wenn weder der Patient einwilligungsfähig noch ein gesetzlicher Vertreter erreichbar ist. Die Behandlung und Teilnahme an einer (zufällig) laufenden klinischen Prüfung ohne vorherige Einwilligung könnte in solchen Situationen die einzige lebensrettende Maßnahme sein.

In der Europäischen Union (EU) werden die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln seit dem 4. April 2001 durch die „EU Clinical Trials Directive“ 2001/20/EC (CTD) (European Parliament, 4 April 2001) getroffen. Zuvor fehlte

es in der EU gänzlich an einheitlichen Regelungen, jedes Land befasste sich mehr oder weniger intensiv selber mit der Thematik und die vorhandenen nationalen Regelungen wichen erheblich voneinander ab. Daher bezweckte die CTD eine Harmonisierung der Anforderungen an klinische Prüfungen in allen EU-Mitgliedstaaten und die Vereinfachung von länderübergreifend durchgeführten klinischen Prüfungen: Insbesondere wurde beabsichtigt, die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln in der EU zu fördern, Bestimmungen für klinische Prüfungen zu vereinheitlichen und den Schutz und die Integrität des Menschen zu gewährleisten. In Erwägungsgrund 3 heißt es: „Aber gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Prüfungen durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern. Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe. Sie unterscheiden sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen, so dass zum Wohle dieser Bevölkerungsgruppe Forschungen wichtig sind, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen. [...] Die dafür erforderlichen klinischen Prüfungen sollten unter optimalem Schutz der Prüfungsteilnehmer stattfinden. Daher ist es notwendig, Kriterien zum Schutz von Kindern bei klinischen Prüfungen festzulegen.“ Erwägungsgrund 4 ergänzt: „Bei sonstigen nichteinwilligungsfähigen Personen, z. B. Demenzkranken, psychiatrischen Patienten usw., sollte die Einbeziehung in klinische Prüfungen noch restriktiver erfolgen. Zu prüfende Arzneimittel dürfen an diese Personen nur verabreicht werden, wenn die begründete Annahme besteht, dass der direkte Nutzen für die betroffenen Patienten die Risiken überwiegt.“ Um diese Ziele erreichen zu können, wurde gemäß Lemaire, F., et al. (2005) eine entsprechend vollständige Umsetzung der CTD in den Mitgliedsstaaten vorausgesetzt, wozu auch die Aufhebung von im Widerspruch stehenden und nicht erforderlichen nationalen Regelungen zählte. Die CTD wurde in den bestehenden Mitgliedsstaaten zum 1. Mai 2004 in nationales Recht implementiert, für die im Rahmen der zweiphasigen EU-Osterweiterung beigetretenen EU-Mitgliedsländer galten angepasste Fristen. Allerdings gestattete die CTD den Mitgliedsstaaten in einigen Punkten Umsetzungsspielräume, um diese für die Sicherung von Standortvorteilen nutzen zu können. Zudem überließ die ergänzende „GCP-Directive“ 2005/28/EC (European Commission, 8 April 2005) den EU-Mitgliedsstaaten die Aufgabe, detaillierte nationale Regelungen zum Schutz sog. Notfallpatienten zu erlassen, welche in der CTD keine Erwähnung fanden.

Aufgrund dieser „Öffnungsklauseln“ wird davon ausgegangen, dass sich in den Gesetzen der EU-Staaten weiterhin unterschiedliche Voraussetzungen finden, welche eine teils vereinfachte, teils erschwerte Durchführung klinischer Prüfungen speziell unter Beteiligung von vulnerablen Personen gestatten. Die Ausgestaltung dieser Anforderungen dürfte auch darin resultieren, in welchen EU-Staaten häufiger klinische Prüfungen mit Minderjährigen oder nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen durchgeführt werden. Ausgehend von der Hypothese, dass Länder, die eher liberalere Gesetzgebungen für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Minderjährigen, nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen und Notfallpatienten aufweisen, dürften dort auch häufiger Studien mit die-

sen Patienten durchgeführt werden. Im Gegenzug müssten in Ländern mit strengeren Gesetzen weniger oder keine klinischen Prüfungen mit diesen vulnerablen Personengruppen durchgeführt werden.

Im Teil „Material und Methoden“ wird die Methodik der Untersuchung erläutert, welche aus einer Exegese von Gesetzestexten einerseits sowie einer Datenbankanalyse andererseits bestand. In den „Ergebnissen“ werden die Gesetzestexte sowie Datenbankauszüge getrennt voneinander ausgewertet und aufbereitet. Schließlich erfolgt im Rahmen der „Diskussion“ eine eigene Auseinandersetzung mit den Ergebnissen sowie Interpretation vor dem Hintergrund von Fachliteratur und früheren Untersuchungen.

Folgende Forschungsfragen sollen beantwortet werden:

- Bestand tatsächlich die Notwendigkeit zur Überarbeitung bzw. Ersetzung der CTD?
- Welchen Anforderungen sind die nationalen Regularien nicht gerecht geworden?
- War die an der CTD geäußerte Kritik begründet und spiegeln sich die Defizite der CTD in den Ergebnissen der Gesetzesanalysen und Datenbankauswertungen wider?

2. Material und Methoden

Anhand einer exemplarischen Auswahl von 16 EU-Mitgliedsstaaten wurde die Umsetzung der CTD in nationale Gesetze untersucht. Als Methodik für die retrospektive Auswertung der Gesetzestexte wurde die Metaanalyse bzw. der systematische Review als Form der Sekundäranalyse angewendet. Im empirischen Teil erfolgte eine ergänzende Datenbankrecherche zu durchgeführten klinischen Prüfungen in den zuvor ausgewählten EU-Staaten. Die gesammelten Daten wurden anschließend mittels deskriptiver Analyse beschrieben und in Form von Häufigkeitsauszählungen statistisch ausgewertet.

2.1. Gesetzesanalyse

Um zu überprüfen, inwieweit der Umsetzungsverpflichtung für die CTD in nationale Gesetze nachgekommen wurde, wurden beispielhaft EU-Mitgliedsstaaten ausgewählt: Ausgangspunkt für die Auswahlentscheidung war die Mitgliedschaft im „European Clinical Research Infrastructure Network“ (ECRIN), ein Zusammenschluss europäischer Partner, welche es sich zur Aufgabe gemacht haben, die Gesundheit von Patienten und Bürgern in der ganzen Welt durch die Förderung multinationaler klinischer Prüfungen zu verbessern (www.ecrin.org, letzter Aufruf am 13.07.2020). Um deren Vorgaben bei klinischen Forschungsprojekten gerecht zu werden, müssen Herausforderungen wie unterschiedlich strukturierte Gesundheitssysteme und behördliche Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten überwunden werden. Insbesondere zur Unterstützung wissenschaftsinitiiertter Prüfungen („Investigator Initiated Trials“ (IITs)) vernetzt ECRIN nationale akademische Zentren für klinische Forschung und Studienzentren als mittlerweile über 40 wissenschaftliche ECRIN-Partner in Europa. Die fünf Gründungsmitglieder des Konsortiums Deutschland, Frankreich, Italien, Portugal

und Spanien wurden in die Gesetzesanalyse einbezogen. Von den weiteren vier ECRIN-Mitgliedern wurden Tschechien, Ungarn und Irland sowie Polen als Land mit Beobachtungsstatus ausgewählt. Da nur Länder in Frage kamen, für welche die EU-Gesetzgebung gilt, wurden Norwegen und die Schweiz von vornherein ausgeschlossen. Um ein möglichst breitgefächertes Bild als Querschnitt der EU zu erhalten, wurde die Auswahl mit Österreich, Belgien, Niederlande, Dänemark, Finnland, Schweden und dem Vereinigten Königreich, noch vor dem Brexit, vervollständigt. Die Gesetzestexte dieser 16 Länder, welche sich mit der Durchführung klinischer Prüfungen beschäftigen, wurden – soweit möglich in englischer Übersetzung, teilweise aber auch in der jeweiligen Landessprache – beschafft. Bei den verfügbaren Übersetzungen handelt es sich häufig um inoffizielle Übersetzungen, welche zwar auch von den offiziellen staatlichen Stellen zur Verfügung gestellt werden, wobei jedoch stets nur der Text in der jeweiligen Landessprache rechtlich bindend ist. Um eine Analyse der gesetzlichen Texte zu ermöglichen, erfolgte insbesondere aus dem Französischen, Spanischen und Portugiesischen eine nach bestem Wissen und Gewissen durchgeführte Übersetzung, um inhaltliche Verfälschungen zu vermeiden. Bei allen Gesetzestexten, zu denen keine englische Übersetzung gefunden werden konnte, wurde der Online-Übersetzer „DeepL“ (<https://www.deepl.com/translator>) eingesetzt. Der Übersetzungsdienst verwendet „Convolutional Neural Networks“, die mit der Datenbank des Onlinewörterbuchs Linguee (<https://www.linguee.de>, letzter Aufruf am 13.07.2020) trainiert wurden und liefert bestmögliche Ergebnisse. Eine Herausforderung bestand darin, jeweils die Fassung der Landesgesetze zu beschaffen, durch welche die CTD tatsächlich in nationales Recht umgesetzt und angewendet wurde. Dabei galt es zu berücksichtigen, dass das jeweilige Gesetz ggf. auch im Zuge anderweitiger nationaler Reformen überarbeitet wurde. Freiburg als Mitglied des deutschen „Netzwerks der Koordinierungszentren für Klinische Studien“ (KKS-Netzwerk) hat nicht nur das „Deutsche Register für Klinische Studien“ (DRKS) betrieben, sondern kooperierte darüber hinaus auch noch mit einem weiteren europäischen Netzwerk, dem „Translational Research in Europe - Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases“ (TREAT-NMD). Im Rahmen des TREAT-NMD wurde am „Clinical Trial Coordination Centre“ (CTCC) in Freiburg im Juni 2008 eine Rechtsdatenbank mit internationalen und nationalen Regularien zu klinischen Prüfungen („TREAT-NMD Regulatory Affairs Database“) entwickelt, welche mittlerweile Informationen aus 16 EU-Ländern beinhaltet. Die Verfügbarkeit der Gesetzestexte in dieser Datenbank konnte die zuvor getroffene Länderauswahl bestätigen. Ergänzend wurden Gesetzestexte über die Webseite (<http://www.eurecnet.org/legislation/index.html>, letzter Aufruf am 13.07.2020) des „European Network of Research Ethics Committees“ (EUREC), recherchiert. Zudem erfolgte eine Recherche in „PubMed“ und der Suchmaschine „Google Scholar“ nach Fachartikeln zur Umsetzung der CTD in den EU-Mitgliedsstaaten (Suchbegriffe: „clinical trials directive“ AND [Mitgliedsstaat]).

Die Analyse der Gesetzestexte beschränkte sich auf einige allgemeine Regelungen für den Ein-
schluss von Prüfungsteilnehmern sowie spezifische Regelungen zur Durchführung klinischer Prü-
fungen unter Beteiligung sog. vulnerabler Personen. Zugrunde gelegt wurde dabei der amtliche
englische Text der CTD, um die Exaktheit der wortwörtlichen oder sinngemäßen Umsetzung in na-
tionales Recht zu überprüfen. Um eine quantitative Auswertung der nationalen Gesetzestexte zu
ermöglichen, wurden für jede der vulnerablen Patientengruppen drei geeignete Variablen (sog.
Items) ausgewählt, die gemäß eines im Ergebnisteil näher beschriebenen Scoring-Systems bewertet
und addiert wurden. Zum Abschluss der Gesetzesanalyse wurden die nach Umsetzung der CTD in
den EU-Mitgliedsstaaten geltenden Regelungen der Neuregelung durch die „Clinical Trials Regula-
tion“ (EU) No 536/2014 (CTR) (European Parliament, 16 April 2014) gegenübergestellt, um fest-
zustellen, ob und was sich für die vulnerablen Patientengruppen hinsichtlich der Teilnahme an kli-
nischen Prüfungen zukünftig verändern wird. Die CTR soll mit Wirksamwerden die CTD als euro-
päische rechtliche Grundlage für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen ersetzen.
Mit Ausnahme des neugefassten deutschen Arzneimittelgesetzes (4. AMG-Änderungsgesetz)
(Deutscher Bundestag, 20. Dezember 2016) sollen die aktuellen Fassungen der Landesgesetze un-
berücksichtigt bleiben. Die CTR wird als EU-Verordnung in den Mitgliedsstaaten unmittelbar gel-
ten und benötigt aus diesem Grund keine gesonderte Umsetzung in nationales Recht. Deutschland
zumindest hat den Weg gewählt, das nationale Arzneimittelgesetz (AMG) begleitend zu überarbei-
ten, mit einer Vielzahl direkter Verweise auf den Text der EU-Verordnung sowie einigen nationa-
len Besonderheiten, welche in die Bewertung einfließen sollen.

2.2. Datenbankauswertung

Klinische Prüfungen werden in der Regel vor Beginn der Patientenrekrutierung in einem Studienre-
gister registriert. Es existiert eine „Registrierungspflicht“, welche auf verschiedenen allgemein an-
erkannten Grundlagen beruht:

- Die DoH (World Medical Association (WMA), October 2013) sieht vor, dass nicht nur klini-
sche, sondern sämtliche medizinische Studien am Menschen in einer öffentlich zugänglichen
Datenbank registriert werden müssen, bevor der erste Patient eingeschlossen wird. Die Regist-
rierung von klinischen Prüfungen wurde bereits durch die Revision vom Oktober 2008 einge-
fügt und ist seitdem wichtiger Bestandteil der DoH, um eine Transparenz hinsichtlich sämtli-
cher Forschungsaktivitäten sicherzustellen.
- Die „ICH-GCP-Guideline E6 (R2)“ (INTERNATIONAL COUNCIL FOR
HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS
FOR HUMAN USE (ICH), 9 November 2016), welche die Zielsetzung verfolgt, einen einheit-
lichen Standard für die EU, Japan und USA zur gegenseitigen Anerkennung klinischer Daten
durch die Zulassungsbehörden zu schaffen, verweist unter Punkt 2.1. auf die Beachtung der

DoH und erfordert unter Punkt 2.13 die Umsetzung von Prozessen, die die Qualität eines jeden Aspekts der klinischen Prüfung garantieren.

- Das „International Committee of Medical Journal Editors“ (ICMJE), ein Zusammenschluss der Herausgeber großer internationaler medizinischer Fachzeitschriften, hat im Jahr 2004 Richtlinien für die Publikation klinischer Prüfungen festgelegt. Dem ICMJE gehören über 700 medizinische Fachjournale, darunter hoch anerkannte Fachzeitschriften wie „The Journal of the American Medical Association“ (JAMA), „The New England Journal of Medicine“ (NEJM) und „The Lancet“ an. Das ICMJE fordert in den „Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals“ (International Committee of Medical Journal Editors, 2019), dass die betreffende klinische Prüfung vor Registrierung des ersten Patienten in einem öffentlichen Register registriert wurde, als Voraussetzung für eine Veröffentlichung der zu publizierenden Studienergebnisse. Diese Regelung findet Anwendung auf sämtliche klinische Prüfungen, die nach dem 1. Juli 2005 gestartet sind. Als zulässige Register gelten gemäß ICMJE solche, die als Primärregister die „WHO International Clinical Trials Registry Platform“ (ICTRP) speisen, oder das zum „U.S. National Institute of Health“ (NIH) gehörende Register „Clinicaltrials.gov“. Zu den Primärregistern zählt auch das EU-CTR, welches seine Daten unmittelbar aus den über „European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials“ (EudraCT), dem Portal der EU-Kommission, registrierten Studien bezieht.
- Daneben setzen Einrichtungen und Vereinigungen, welche die wissenschaftliche Forschung mit Drittmitteln fördern (in Deutschland: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), u.a.), ebenfalls die Registrierung solcher Studien voraus und knüpfen die Bewilligung von Fördergeldern an diese Bedingung.
- Für die Beantragung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln in einem EU-Mitgliedsstaat ist die vorherige Beantragung einer „EudraCT“-Nummer im EudraCT-Portal vorgeschrieben, welches zum 1. Mai 2004 in Betrieb genommen wurde und von der EMA geführt wird. Bedauerlicherweise sind die Einträge des EudraCT-Portals nicht öffentlich zugänglich, aber es existiert das öffentliche „EU Clinical Trials Register“ (EU-CTR), welches am 22. März 2011 freigeschaltet wurde und Informationen zu allen klinischen Prüfungen enthält, die in der EudraCT-Datenbank geführt werden, sowie Studien im Zusammenhang mit der Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln.

Ergänzend zur Gesetzesauswertung wurde am 16. April 2018 eine Recherche im klinischen Studienregister „EU Clinical Trials Register“ (EU-CTR) durchgeführt.

Mit der Analyse einer Stichprobe von klinischen Prüfungen aus EU-CTR sollte der aus der Gesetzesanalyse von 16 ausgewählten EU-Staaten gewonnene Eindruck vervollständigt und ggf. bestätigt werden. Als zu untersuchende Zeitspanne wurde ein zehnjähriger Zeitraum vom 1. Januar 2008

bis zum 31. Dezember 2017 gewählt. Diese Auswahl sollte es einerseits ermöglichen, pädiatrische Studien nach dem Inkrafttreten der „Paediatric Regulation“ (PR) zum 26. Januar 2007 zu erfassen, andererseits um die Chance zu erhöhen, dass ein erheblicher Teil der klinischen Prüfungen bereits beendet war. In der EU-CTR-Datenbank besteht die Möglichkeit, zu abgeschlossenen klinischen Prüfungen Ergebnisse zur Verfügung zu stellen. Es erfolgte weder eine Vorauswahl der Länder noch des Studienstatus, da dies die auszuwertenden Ergebnisse hinsichtlich relevanter Aspekte zu stark eingeschränkt hätte. Es wurden keine eigenen Patientendaten erhoben, sondern bereits existierende Daten registrierter klinischer Prüfungen verwendet. Um eine entsprechende statistische Auswertung zu ermöglichen, wurde von der Annahme ausgegangen, dass jede der recherchierten klinischen Prüfungen quasi einen „Patienten“ repräsentiert. Die in der Datenbank dokumentierten Informationen stellen dabei die Angaben im Sinne eines Studiendokumentationsbogens oder Case Report Forms (CRF) für die klinische Prüfung dar. Aus diesen wurde ein relevanter Variablensatz für die Auswertung extrahiert. Dabei wurden insbesondere Freitextfelder überwiegend ausgeklammert und für die automatisierte Auswertung numerische Angaben oder gemäß einer Vorauswahl dokumentierte Angaben bevorzugt. Eine rein händische Auswertung der Freitextangaben wurde dort durchgeführt, wo diese für die Analyse unerlässlich sind. Insbesondere wurde eine Auswahl relevanter Variablen für die Auswertung der EU-CTR zu klinischen Prüfungen mit vulnerablen Personen der drei Kategorien „Kinder mit Asthma“, „erwachsene Notfallpatienten mit Schlaganfall“ und „Ältere mit Demenz“ getroffen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Relevante Variablen zur Auswertung des EU Clinical Trials Registers (EU-CTR)

Abschnitt	Variable Nr.	Variable Name	Schlagworte (Bsp.)
Summary		National Competent Authority	
A. Protocol Information	A.2	EudraCT number	
	A.3	Full title of the trial	
B. Sponsor Information	B.1.1	Name of Sponsor	
	B.3.1 B.3.2	Status of the sponsor	„commercial“, „non-commercial“
E. General Information on the Trial	E.1	Medical condition or disease under investigation	„asthma bronchiale“,
	E.1.1	Medical condition(s) being investigated	„Alzheimer's disease“ „acute ischemic stroke“
	E.3	Principal inclusion criteria:	“consent“, „assent”
	E.4	Principal exclusion criteria	“consent“, „assent”
	E.7 E.7.3	Trial type and phase Therapeutic confirmatory (Phase III)	
	E.8.3	The trial involves single site in the Member State concerned	„yes“, „no“
	E.8.4	The trial involves multiple sites in the Member State concerned	„yes“, „no“
	E.8.5	The trial involves multiple Member States	„yes“, „no“

	E.8.6	Trial involving sites outside the EEA: - E.8.6.3	„yes“, „no“
	E.8.6.1	Trial being conducted both within and outside the EEA	„yes“, „no“
	E.8.6.2	Trial being conducted completely outside of the EEA	„yes“, „no“
	E.8.6.3	If E.8.6.1 or E.8.6.2 are Yes, specify the regions in which trial sites are planned	
F. Population of Trial Subjects:	F.1	Age Range	
	F.1.1	Trial has subjects under 18	„yes“, „no“
	F.1.1.3	Newborns (0-27 days)	„yes“, „no“
	F.1.1.4	Infants and toddlers (28 days-23 months)	„yes“, „no“
	F.1.1.5	Children (2-11 years)	„yes“, „no“
	F.1.1.6	Adolescents (12-17 years)	„yes“, „no“
	F.1.2	Adults (18-64 years)	„yes“, „no“
	F.1.3	Elderly (>=65 years)	„yes“, „no“
	F.3	Group of trial subjects	„yes“, „no“
	F.3.2	Patients	„yes“, „no“
	F.3.3	Specific vulnerable populations	„yes“, „no“
	F.3.3.5	Emergency situation	„yes“, „no“
	F.3.3.6	Subjects incapable of giving consent personally –	„yes“, „no“
	F.3.3.6.1	Details of subjects incapable of giving consent	

Berücksichtigt wurden solche Dateneinträge, die der Beantwortung der vorformulierten Forschungsfragen dienen und zugleich aufgrund auszuwertender Angaben, z.B. Zahlenwerten oder Auswahlantworten wie „ja/nein“, in Frage kamen. Von besonderem Interesse waren klinische Prüfungen der Phase III, um festzustellen, inwieweit einwilligungsunfähige Personen in zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen Beachtung finden. Daher wurden die Suchergebnisse nach der Studienphase III gefiltert.

Es wurde nach insgesamt drei unterschiedlichen vulnerablen, somit nicht selbst einwilligungsfähigen, Patientengruppen mit den Möglichkeiten einer Fortgeschrittenen-Suche („advanced search“) gesucht. Die Klassifikation der Indikation zur jeweiligen Patientengruppe erfolgte mittels „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD):

- Minderjährige: Kinder mit der Erkrankung Asthma:
Das vorwiegend allergische Asthma (Asthma bronchiale) – Synonyme: atopisches Asthma, exogenes allergisches Asthma bronchiale (extrinsisches Asthma) – ist eine häufig im Kindesalter auftretende chronische Erkrankung und wird in ICD-10 unter J.45 als chronische Erkrankung der Atemwege klassifiziert. Nach ICD-11 wird allergisches Asthma zukünftig mit CA23.0 codiert, wobei es Unterformen „mit Exzerbation“, „Status asthmaticus“, „unkompliziert“ und „unspezifisch“ gibt. Zur Konzentration auf die Grundform wurden die Suchbegriffe

„asthma“, „asthma bronchiale“ und „allergic asthma“ eingegeben, wobei eine Altersbeschränkung auf die Kategorien „Children“, „under 18“ erfolgte. Eine weitergehende Einschränkung der Altersgruppen bei Minderjährigen (in utero, infant and toddler, newborn, preterm newborn infants) wurde bewusst nicht gewählt.

- Dauerhaft nichteinwilligungsfähige Erwachsene: Personen über 65 Jahre mit der Erkrankung Demenz durch Morbus Alzheimer:
Gemeint ist die Indikation „Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn“ (Typ 1), d.h. nach dem 65. Lebensjahr, Hauptmerkmale: langsame Progredienz, Gedächtnisstörungen, Synonyme: Alzheimer Krankheit Typ 1, Primär degenerative Demenz vom Alzheimer-Typ, seniler Beginn, Senile Demenz vom Alzheimer-Typ nach der Definition F.00.1 des Internationalen statistischen Klassifikationssystems der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10. Nach der neuen ICD-11, welche am 1. Januar 2022 in Kraft treten soll, gehört Alzheimer-Demenz zu den neugenerativen Störungen und wird mit 6D80.1 codiert, wobei es die verschiedenen Ausprägungen „mild“, „moderat“ und „schwer“ gibt. Diese Erkrankung zählt nach ICD-10 zu den Psychischen Störungen und Verhaltensstörungen. Demenz ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Diese kognitiven Beeinträchtigungen können einen Einfluss auf die Verständnisfähigkeit und somit Einwilligungsfähigkeit der Patienten haben. Als Suchbegriffe wurden „dementia AND alzheimer“ verwendet, mit der Einschränkung der Altersgruppe („age range“) auf „Elderly“, d.h. 65 Jahre und älter.
- Vorübergehend nichteinwilligungsfähige Erwachsene: Notfallpatienten, die einen Schlaganfall erlitten haben:
Der Schlaganfall zählt nach der Klassifizierung von ICD-10 zu den Krankheiten des Kreislaufsystems (zerebrovaskuläre Krankheiten): Die am häufigsten auftretende Form ist der sog. Ischämische Schlaganfall bzw. Hirnschlag, eine plötzlich auftretende Minderdurchblutung des Gehirns. Davon zu unterscheiden ist der sog. Hämorrhagische Infarkt, die akute Hirnblutung. In ICD-10 erfolgt eine noch detailliertere Unterscheidung der Hirnblutungen je nach dem betroffenen Areal des Gehirns, subarachnoidal, intrazerebral, intrakraniell (I.60 – I.62), unter I.63 ist der Hirninfarkt genannt und I.64 ist der Auffangtatbestand für alle Schlaganfälle, die weder als Blutung noch als Infarkt bezeichnet werden. Wegen der Komplexität des Krankheitsbildes soll sich die Recherche in erster Linie auf den Ischämischen Schlaganfall konzentrieren, welcher als Hirninfarkt unter Betroffenheit präzerebraler/zerebraler Arterien zu klassifizieren ist. Nach ICD-11 wird die intrazerebrale Hämorrhagie mit 8B00 codiert und verfügt über verschiedene Unterformen je nach Betroffenheit der Hirnseite. Der zerebrale ischämische Schlaganfall trägt den Code 8B11. Es wurde mit den Begriffen „cerebral infarction“ gesucht,

ergänzt um die Begriffe „(acute ischemic) stroke“. Die Altersgruppe wurde auf „Adults“ eingeschränkt, um die besondere Problematik der Gruppen „Kinder“ und „Ältere“ bei dem Aspekt der Notfallpatienten auszuklammern.

Bei der Recherche wurden sowohl klinische Prüfungen berücksichtigt, die in der EU/dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR, englisch: „European Economic Area“ (EEA)), zusätzlich oder auch gänzlich außerhalb dieses Bereichs durchgeführt wurden. Die generellen Angaben zur klinischen Prüfung ermöglichen eine geographische Einordnung und Rückschlüsse auf die involvierten EU-Staaten. Hinsichtlich klinischer Prüfungen, die sowohl innerhalb als auch außerhalb der EU/des EWR durchgeführt werden sollten, offenbarte sich eine Besonderheit, die in der Eingabemaske des EudraCT-Registers begründet ist. Neben einer grundsätzlichen Kategorisierung, ob eine klinische Prüfung nur innerhalb der EU/des EWR oder zusätzlich bzw. ausschließlich außerhalb der EU/des EWR durchgeführt wird, können zusätzlich als Freitext spezifische Regionen eingetragen werden, in denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll. Diese Regionen werden jedoch nicht systematisch erfasst, so dass bei großen multinationalen klinischen Prüfungen zahlreiche Regionen (region 1 bis region ∞) existieren.

Die zuständige nationale Genehmigungsbehörde bzw. der betroffene EU-Mitgliedsstaat gibt Aufschluss darüber, bei welcher Behörde in welchem Land der Antrag auf Studiendurchführung gestellt und genehmigt wurde. Die EudraCT-Nr. und der vollständige Studientitel liefern quasi die „Namensangaben“ des „Patienten“ bzw. der klinischen Prüfung, anhand derer sich die Studie identifizieren und von anderen klinischen Prüfungen unterscheiden lässt. Andererseits dienen sie als Identifikatoren, um die Ergebnisse einer multinationalen Studie zusammenführen zu können. Im Fall multinationaler klinischer Prüfungen konnten die Einträge zu verschiedenen beteiligten Ländern unter der gleichen EudraCT-Nummer wieder zu einer Studie zusammengeführt werden. Durch den Namen und Status des Sponsors konnte der Anteil an Investigator Initiated Trials (IITs) (= status „non-commercial“) zum Anteil industriegesponserter (= status „commercial“) klinischer Prüfungen ins Verhältnis gesetzt werden.

Von hoher Relevanz waren die Variablen zur Studienpopulation, da sie Aufschluss über die Beteiligung vulnerabler Patienten geben und ob die zu rekrutierenden Prüfungsteilnehmer von den Verantwortlichen tatsächlich als vulnerabel eingestuft wurden.

Bei der Befassung mit den technischen Gegebenheiten des Studienregisters stellte das Ausgabeformat der Rechercheergebnisse eine weitere Unwägbarkeit für Auswertung dar. So werden die Suchergebnisse des EU-CTR nur im Download-Format „Plain Text“ (.txt) zur Verfügung gestellt. Der Export der Datensätze zu klinischen Prüfungen der drei vulnerablen Gruppen aus EU-CTR Version 2.2 erfolgte als txt-Dateien. Als Instrument für den Datenimport und die Datenanalyse diente vor allem das Programm Microsoft Office Excel 2013. Im Zuge der Datenaufbereitung wurden die auszuwertenden Registerfelder nach den für die Untersuchung verwertbaren Informationen selektiert

und manuell in Excel übertragen. Die konkrete Auswertung erfolgte in Microsoft Office Excel 2013. Dazu wurden ausgewählte Variablen für jede Recherche separat händisch in ein Excel Datenblatt übertragen. Die Häufigkeitsauszählungen erfolgten mittels der Filterfunktion. Graphische Darstellungen wie Balken-, Säulen- oder Kreisdiagramme wurden ebenfalls in Excel erstellt.

Die Auswertung hat auch ihre Limitationen. Die häufigere Durchführung von klinischen Prüfungen in bestimmten Ländern ließe sich mit der Gesetzgebung erklären, sie könnte aber auch andere Gründe, z.B. wirtschaftlicher oder steuerlicher Art haben, weil bestimmte Länder möglicherweise einen attraktiveren Absatzmarkt darstellen als andere. Im wohlmöglich negativsten Szenario wäre denkbar, dass in einzelnen Ländern Schutzvorschriften umgangen oder ignoriert werden bzw. durch korruptes Vorgehen gewünschte Ergebnisse in klinischen Prüfungen beeinflusst und erzielt werden. Solche mit krimineller Energie bewirkten Effekte entziehen sich jedoch dem Erfassungsbereich der Analyse.

3. Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der retrospektiven Gesetzesanalyse sowie der empirischen Datenbankauswertung aufbereitet, ergänzt um einen kurzen Überblick, welche umzusetzenden Vorschriften bereits in der CTD enthalten waren, sowie einen Ausblick, welche Veränderungen durch die CTR in Aussicht gestellt sind.

3.1. Clinical Trials Directive (CTD)

Um einen Vergleich der Ländergesetze bezüglich der Umsetzung der CTD anstellen zu können, wurde zunächst die CTD nach relevanten Aspekten für diese Gegenüberstellung überprüft. Anhand des Vorhandenseins speziell dieser Anforderungen erfolgte die Bewertung der nationalen Gesetze. Die allgemeinen Voraussetzungen der CTD (European Parliament, 4 April 2001) zum Schutz von Prüfungsteilnehmern lauten:

- Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten (Art. 3 Abs. 2a)
- Aufklärungsgespräch des Prüfers oder eines ärztlichen Mitglieds des Prüfungsteams mit dem Prüfungsteilnehmer über Ziele, Risiken, Nachteile und Bedingungen der Durchführung der klinischen Prüfung mit anschließender schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme (Art. 3 Abs. 2b).
- Belehrung darüber, dass der Widerruf der erteilten Einwilligung jederzeit möglich ist, ohne dass dem Prüfungsteilnehmer daraus Nachteile entstehen (Art. 3 Abs. 2 b) und e).

Zudem schafft die CTD Voraussetzungen für die Einbeziehung von Minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen als Prüfungsteilnehmer:

- Durchführung der klinischen Prüfung an einem Minderjährigen nur mit schriftlicher Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters nach vorheriger Aufklärung, welche dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entspricht (Art. 4 a).
- Aufklärung des Minderjährigen über die klinische Prüfung, Nutzen und Risiken entsprechend seines Verständnisses (Art. 4 b).
- Berücksichtigung des ausdrücklich geäußerten Willens des Minderjährigen, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder sie beenden zu wollen, sofern dieser die erhaltenen Informationen beurteilen und daraus eine eigene Meinung bilden kann (Art. 4 c).
- Möglichkeit fremdnütziger Forschung, soweit diese für die Patientengruppe der Minderjährigen mit direktem Nutzen verbunden und zur Validierung anderweitig gewonnener Daten unbedingt erforderlich ist (Art. 4 e). Die Forschungen müssen sich unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können.
- Möglichst geringe Belastungen wie Schmerzen, Beschwerden und Angst (Art. 4 g).

In Erwägungsgrund 4 der CTD werden als sonstige nichteinwilligungsfähige Personen, beispielsweise Demenzkranke und psychiatrische Patienten, genannt. Ergänzend dazu bezieht die „GCP-Directive“ (European Commission, 8 April 2005) in Erwägungsgrund 10 in diesen schützenswerten Personenkreis solche Personen ein, „die, wie in Notsituationen, vorübergehend nichteinwilligungsfähig sind“. Allerdings fehlen konkrete Vorgaben zu Notfallpatienten als Prüfungsteilnehmer. Die Regelungen zu nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen entsprechen überwiegend denen zu Minderjährigen:

- Aufklärung und schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Vertreters, die dem mutmaßlichen Willen des Prüfungsteilnehmers entspricht (Art. 5).
- Aufklärung des nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen entsprechend seiner Auffassungsfähigkeit, Berücksichtigung des geäußerten Willens zur Nichtteilnahme sowie Vermeidung von Schmerzen, Beschwerden oder Angst.
- Keine fremdnützige Forschung, sondern nur therapeutische Versuche an der betroffenen nichteinwilligungsfähigen Person (Art. 5 e).
- Erwartung, dass die Verabreichung des Prüfpräparats einen Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt oder keinerlei Risiken mit sich bringt (Art. 5 i).

3.2. Übersicht: Ländergesetze zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln und Regelungen zu vulnerablen Prüfungsteilnehmern

Anhand der Übersicht in Tabelle 2 wird aufgezeigt, in welchen EU-Mitgliedsstaaten nationale gesetzliche Regelungen zu den drei ausgewählten vulnerablen Patientengruppen getroffen wurden. In

einigen Ländern wurde die CTD nur durch ein einzelnes Gesetz umgesetzt, andere Länder führten diese Anpassung in mehreren Schritten mittels verschiedener Vorschriften durch.

In Tabelle 2 bedeutet eine Bewertung mit „+“, dass im nationalen Gesetz Regelungen zur genannten vulnerablen Patientengruppe existieren, die Bewertung mit „-“ zeigt an, dass solche Regelungen im untersuchten nationalen Gesetz nicht vorhanden sind. Die Bewertung mit „(-)“ steht dafür, dass schon in der CTD bzw. „GCP-Directive“ keine Regelung für Notfallpatienten vorgegeben wird. Erwägungsgrund 10 der „GCP-Directive“ erwähnt lediglich, dass „die von den Mitgliedstaaten nach Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG erlassenen detaillierten Regeln zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch [...] auch Personen umfassen [sollten], die, wie in Not-situationen, vorübergehend nichteinwilligungsfähig sind.“

Eine detaillierte Betrachtung erfolgte in der Einzelanalyse zum jeweiligen Land.

Tabelle 2: Übersicht der nationalen Gesetze zur Implementierung der CTD in 16 ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten

EU-Staat	Gesetzliche Regelung	Minderjährige	Nichteinwilligungsfähige Erwachsene	Notfallpatienten
Europäische Union	Clinical Trials Directive 2001/20/EC (CTD) GCP-Directive 2005/28/EC	+	+	(-)
Deutschland (DE)	Arzneimittelgesetz (AMG), Stand: 19. Oktober 2012 (16. AMG-Novelle)	+	+	+
Frankreich (FR)	LOI no 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, „Code de de Santé Publique“ (CSP)	+	+	+
Italien (IT)	Decreto legislativo 24 guigno 2003, n. 211, Official Gazette no. 184 of 9/8/2003, Ordinary Supplement no. 130, Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007	+	+	-
Spanien (ES)	Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero 2004; LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica	+	+	+
Portugal (PT)	Lei n.º 46/2004 de 19 de Agosto, Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano; Lei n.º 21/2014 de 16 de abril	+	+	-
Österreich (AU)	Arzneimittelgesetz (AMG-Ö), Amendments BGBl. I Nr. 35/2004, Nr. 107/2005 und Nr. 153/2005	+	+	+

Belgien (BE)	Vet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke person/Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine, LEH	+	+	+
Niederlande (NL)	Medical Research (Human Subjects) Act, Regulations on medical research involving human subjects, March 1, 2006	+	+	+
Vereinigtes Königreich (UK)	The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 No. 1031; Amendment No. 1928, 29 August 2006, Amendment No. 2984, 12 December 2006	+	+	-
Republik Irland (IR)	Clinical Trials on Medicinal Products For Human Use Regulations 2004, S.I. No. 190/2004; Amendment No. 1, S.I. No. 878/2004, Amendment No. 2, S.I. No. 374/2006	+	+	-
Polen (PL)	Act on Pharmaceutical Law of 6 September 2001, Dz.U. 2008, No 45, item 271; Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 27 lut-ego 2008 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Prawo farmaceutyczne	+	+	-
Tschechien (CZ)	378/2007 Coll. ACT of 6 December 2007 on Pharmaceuticals and on Amendments to Some Related Acts, DECREE of June 23 2008 on good clinical practice and detailed conditions of clinical trials on medicinal products	+	+	+
Ungarn (HU)	Decree 35/2005 (VIII. 26.); Act XCV of 2005 on Medicinal Products for Human Use and on the Amendment of Other Regulations Related to Medicinal Products	+	+	+
Dänemark (DK)	Lov om lægemidler/Lægemiddelloven; Danish act no. 1180 of 12 December 2005 on medicinal products, amended version; Act on Research Ethics Review of Health Research Projects, 1 January 2012	+	+	-
Finnland (FI)	Medical Research Act, No. 488/1999, Revision No. 295/2004; Finnish Medicines Agency Administrative Regulation: CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS 2/2012, legal basis: Medicines Act 395/1987, sections 87 and 15a and Act on Medical Research, section 10i	+	+	+
Schweden (SE)	The Act concerning the Ethical Review of Research Involving Humans, SFS 2003:460, 5 June 2003 (amended by SFS 2004:198); Läkemedelsverket: The Medical Product Agency's provisions and guidelines on clinical trials of medicinal products for human use, 1 May 2004	+	+	-

Tabelle 3 liefert einen Überblick, welche Voraussetzungen der CTD für die Beteiligung von Prüfungsteilnehmern (allgemeine Voraussetzungen, Minderjährige, nichteinwilligungsfähige Erwachsene und Notfälle), insbesondere durch Übernahme des genauen oder sinngemäßen Wortlauts, in nationales Gesetz umgesetzt wurden. Ergänzt wird diese Übersicht durch besondere Vorschriften, die in einzelnen EU-Staaten getroffen worden sind (nationale Besonderheiten werden in kursiver Schrift dargestellt). Dieser tabellarischen Darstellung liegt eine spezifische, ausführliche Analyse zugrunde, welche anhand der nationalen Gesetzestexte, mit welcher die CTD in den exemplarisch ausgewählten 16 EU-Staaten in nationales Recht transformiert wurde, erfolgte (Schweim, 2020). Eine Bewertung mit „+“ bedeutet, dass die genannte Regelung im nationalen Gesetz umgesetzt wurde, die Einstufung als „(+“ steht für eine teilweise Umsetzung. Die Bewertung mit „-“ zeigt an, dass die Regelungen im untersuchten nationalen Gesetz keine Anwendung gefunden haben.

Tabelle 3: Implementierung der CTD in 16 EU-Mitgliedsstaaten anhand ausgewählter Variablen zu vulnerablen Prüfungsteilnehmern

CTD 2001/20/EC (<i>kursiv: nationale Besonderheiten</i>)		DE	AU	NL	BE	FR	IT	ES	PT	HU	PL	CZ	DK	SE	FI	UK	IR
Allgemeine Voraussetzungen	Nutzen-Risiko-Abwägung für Prüfungsteilnehmer und andere gegenwärtige/zukünftige Patienten vor Beginn der Prüfung	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+
	Überwiegen des erwarteten therapeutischen Nutzens und Nutzens für öffentliche Gesundheit (Einschätzung EK/zuständige Behörde)	(+)	-	(+)	+	(+)	+	+	+	-	-	+	-	(+)	(+)	-	+
	<i>Nicht auszuschließende Gesundheitsbeeinträchtigung als gering einzuschätzen, erwartete therapeutische Vorteile rechtfertigen Risiken</i>	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+
	Ständige Überwachung der Anforderungen zur Fortführung der Prüfung	-	-	-	+	-	+	+	-	(+)	+	+	-	-	-	-	+
	Aufklärungsgespräch zwischen Prüfer/ärztlichem Mitglied des Prüfungsteams und Prüfungsteilnehmer über Ziele der Prüfung, Risiken, Nachteile und Bedingungen der Durchführung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>Weitere Inhalte der Aufklärung, z.B.: Methode, Dauer, vorzeitige Beendigung, Alternativbehandlungen, Weiterbehandlung, ggf. Verbot zur zeitgleichen Teilnahme an anderer Forschung</i>	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
	<i>schriftliche Patienteninformation (verständliche Sprache)</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+
	Rechte des Prüfungsteilnehmers auf körperliche/geistige Unversehrtheit sowie Achtung der Privatsphäre und Datenschutz	(+)	-	(+)	+	(+)	+	+	+	-	+	+	-	(+)	-	-	+
	schriftliche (informierte) Einwilligung nach Aufklärung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>Datiert und unterschrieben</i>	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+

CTD 2001/20/EC (<i>kursiv: nationale Besonderheiten</i>)		DE	AU	NL	BE	FR	IT	ES	PT	HU	PL	CZ	DK	SE	FI	UK	IR	
	Ausnahme: wenn Prüfungsteilnehmer nicht schreiben kann, mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
	<i>Zeuge ist kein Mitglied der Prüfgruppe/des Studienteams</i>	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
	jederzeitiger Widerruf der Einwilligung ohne Nachteile	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Minderjährige	Einwilligung der Eltern/des gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	<i>Einwilligung eines Elternteils bei Abwesenheit des anderen möglich</i>	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	
	<i>Vorrang von Studien an Erwachsenen mit vergleichbarer Wirksamkeit</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Einwilligung entspricht mutmaßlichem Willen des Minderjährigen	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	
	Aufklärung des Minderjährigen über Prüfung, Risiken und Nutzen gemäß seiner Verständigkeit von pädagogisch erfahrenerm Personal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Prüfer berücksichtigt ausdrücklich geäußerten Wunsch des Minderjährigen, der sich eine eigene Meinung bilden und erhaltene Informationen beurteilen kann, zur Nichtteilnahme oder Beendigung der klinischen Prüfung zu irgendeinem Zeitpunkt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	<i>Eigene (zusätzliche) Einwilligung des Minderjährigen, der in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten</i>	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-

CTD 2001/20/EC (<i>kursiv: nationale Besonderheiten</i>)		DE	AU	NL	BE	FR	IT	ES	PT	HU	PL	CZ	DK	SE	FI	UK	IR
	keine Gewährung von Anreizen oder finanziellen Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	direkter Nutzen der klinischen Prüfung für die Patientengruppe	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
	Erforderlichkeit der Forschung für Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an nach Aufklärung einwilligungsfähigen Personen oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen wurden	+	+	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+
	Unmittelbarer Bezug auf einen klinischen Zustand, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder Forschung, die ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden kann	+	(+)	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	<i>Minderjähriger leidet an Krankheit; Anwendung Prüfpräparat, um Leben zu retten, Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu erleichtern</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Befolgung einschlägiger wissenschaftlicher Leitlinien der EMA	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+
	Klinische Prüfung ist unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums des Minderjährigen mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+
	Definition und ständige Überprüfung von Risikoschwelle und Belastungsgrad	+	-	+	+	(+)	+	+	+	(+)	-	+	-	-	-	+	+

CTD 2001/20/EC (<i>kursiv: nationale Besonderheiten</i>)		DE	AU	NL	BE	FR	IT	ES	PT	HU	PL	CZ	DK	SE	FI	UK	IR	
	Befürwortung des Prüfplans durch eine Ethikkommission mit pädiatrischer Expertise oder nach Beratung in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde	+	+	+	+	(+)	+	+	+	+	(+)	+	-	(+)	(+)	-	-	
	Interessen des Patienten stehen stets über Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	
Einwilligungsunfähige Erwachsene	nichteinwilligungsfähige Erwachsene, die vor Eintritt der Unfähigkeit ihre Einwilligung nicht erteilt oder verweigert haben	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	
	<i>Grundsatz: Verbot der Teilnahme einwilligungsunfähiger Personen, Ausnahme: direkter Vorteil oder Forschung ohne die Beteiligung von Personen derselben Kategorie nicht durchführbar, VSS: geringfügige Risiken und minimale Unannehmlichkeiten</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	
	<i>Person mit psychischer Krankheit oder geistiger Behinderung: Sachwalter zur Vertretung hinsichtlich medizinischer Behandlungen; Volljähriger unter Pflegschaft: Einwilligung Pfleger; volljährige nichteinwilligungsfähige Person, die nicht unter rechtlicher Betreuung steht: Vertrauensperson, Familie, Ehepartner oder Person mit Nähebeziehung</i>	-	+	(+)	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	<i>Betroffene Person leidet an Krankheit; Anwendung Prüfpräparat, um Leben zu retten, Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu erleichtern</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>zusätzliche Genehmigung des Pflegschaftsgerichts bei nicht unerheblichem Risiko, außer bei Gefahr im Verzug; Forschung birgt</i>	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-

CTD 2001/20/EC (<i>kursiv: nationale Besonderheiten</i>)	DE	AU	NL	BE	FR	IT	ES	PT	HU	PL	CZ	DK	SE	FI	UK	IR
<i>wegen Einschränkungen oder spezifischer Interventionen eine ernste Gefahr für Privatsphäre oder Integrität des menschlichen Körpers: Einwilligung Vormundschaftsgericht</i>																
Einwilligung gemäß mutmaßlichem Willen des Prüfungsteilnehmers	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Person, die nicht fähig ist, eine rechtswirksame Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, wird je nach Verständnisfähigkeit über Prüfung, Risiken und Nutzen informiert	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+	+
Prüfer berücksichtigt ausdrücklich geäußerten Wunsch des Teilnehmers, der sich eine eigene Meinung bilden und erhaltene Informationen beurteilen kann, zur Nichtteilnahme oder Beendigung der klinischen Prüfung zu irgendeinem Zeitpunkt	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
<i>Berücksichtigung einer ausdrücklich vor Eintritt der Einwilligungsunfähigkeit schriftlich erklärte Einwilligung oder Ablehnung einer Prüfungsteilnahme</i>	-	-	-	+	-	(+)	(+)	(+)	+	(+)	+	-	-	-	+	(+)
keine Gewährung von Anreizen oder finanziellen Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Erforderlichkeit der Forschungen für Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an nach Aufklärung einwilligungsfähigen Personen oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen wurden	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+
Unmittelbarer Bezug auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand, in dem sich der betreffende nichteinwilligungsfähige Erwachsene befindet	+	(+)	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+

CTD 2001/20/EC (<i>kursiv: nationale Besonderheiten</i>)		DE	AU	NL	BE	FR	IT	ES	PT	HU	PL	CZ	DK	SE	FI	UK	IR	
	Klinische Prüfung ist unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums des nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	
	Definition und ständige Überprüfung von Risikoschwelle und Belastungsgrad	+	+	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	(+)	+	-	-	-	+	+	
	Befürwortung des Prüfplans durch eine Ethikkommission, auf Basis von Kenntnissen auf dem Gebiet der betreffenden Erkrankung und zur betroffenen Patientengruppe oder Beratung in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem genannten Gebiet	(+)	+	+	+	(+)	+	+	+	+	(+)	+	-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	Interessen des Patienten gehen stets den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft vor	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	Bestehen der begründeten Erwartung, dass Verabreichung des Prüfpräparats einen Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt oder keinerlei Risiken mit sich bringt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Notfälle (ungeregt in CTD)																	
<i>Einwilligung kann wegen einer Notfallsituation nicht eingeholt werden</i>	+	+	+	+	+	-	(+)	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	
<i>Zuvor geäußerte Einwände des Patienten werden respektiert oder es bestehen keine Anhaltspunkte, dass Patient klinische Prüfung abgelehnt hat oder ablehnen würde</i>	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>Umgehende Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu erleichtern</i>	+	+	+	+	-	-	(+)	-	(+)	-	-	-	-	-	(+)	-	-	

CTD 2001/20/EC (kursiv: nationale Besonderheiten)		DE	AU	NL	BE	FR	IT	ES	PT	HU	PL	CZ	DK	SE	FI	UK	IR
	<i>Erforderlichkeit der Forschung zur Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>Risiken nicht unverhältnismäßig im Vergleich zum erwarteten Nutzen oder Nutzen überwiegt Risiken</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	-
	<i>Forschung nur in Notfallsituationen durchführbar</i>	-	+	+	-	(+)	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
	<i>Befürwortung des Prüfplans durch eine Ethikkommission, auf Basis von Kenntnissen auf dem Gebiet der betreffenden Krankheit, in Bezug auf die Notfallsituation und die betroffene Patientengruppe oder Beratung klinischer und ethischer Fragen auf diesem Gebiet</i>	-	+	-	+	(+)	-	(+)	-	(+)	-	+	-	-	-	-	-
	<i>Einholung der Einwilligung zur weiteren Teilnahme, sobald möglich und zumutbar</i>	+	+	(+)	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	<i>Nach entsprechender Aufklärung</i>	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	<i>Einwilligung des gesetzlichen Vertreters</i>	-	+	-	+	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Einige allgemeine Voraussetzungen lieferten bereits einen Hinweis auf das Maß der Liberalität in den Ländergesetzen.

Einwilligung vor Zeugen

Für den Fall, dass ein Prüfungsteilnehmer nicht lesen oder schreiben kann, eröffnen viele nationale Gesetze die Möglichkeit, dass die informierte Einwilligung ersatzweise mündlich vor Zeugen erklärt werden kann. Bereits die CTD (Art. 3 Abs. 2 d) sieht vor, dass die Einwilligung nach Aufklärung vor mindestens einem Zeugen erfolgen kann. Lediglich Dänemark hat von den 16 untersuchten EU-Staaten von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch gemacht. Bei den übrigen 15 EU-Staaten, die eine mündliche Einwilligung vor Zeugen gestatten, werden wiederum Unterschiede deutlich: Elf Staaten (Deutschland, Italien, Frankreich, Spanien, Österreich, Belgien, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Tschechien, Schweden und Finnland) haben die Vorlage der EU umgesetzt und ermöglichen den Einschluss von Studienteilnehmern nach mündlicher Einwilligung vor mindestens einem Zeugen. Vier EU-Staaten (Portugal, Irland, Polen und Ungarn) erlauben ebenfalls die mündliche Einwilligung, welche jedoch in Anwesenheit von mindestens zwei Zeugen erklärt werden muss. In unterschiedlichen Landesgesetzen wird zudem betont, dass der bzw. die Zeugen nicht mit der Prüfung befasst sein dürfen oder unabhängig von Prüfer oder Sponsor sein müssen: Deutschland, Belgien, Finnland. Fünf Länder fordern zudem ausdrücklich, dass diese Einwilligung vor Zeugen schriftlich dokumentiert werden muss bzw. dass die Bezeugung wiederum schriftlich erfolgt: Deutschland, Österreich, Vereinigtes Königreich, Tschechien, Polen.

Vorrang anderer Studienarten vor klinischen Prüfungen mit Minderjährigen oder nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen

In einem überwiegenden Anteil von 13 der untersuchten EU-Mitgliedstaaten (Deutschland, Frankreich, Spanien, Portugal, Österreich, Belgien, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Irland, Polen, Tschechien, Ungarn, Schweden) wird vorausgesetzt, dass die Durchführung einer klinischen Prüfung unter Beteiligung von Minderjährigen oder nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen erfolgt, um Ergebnisse aus vorangegangenen Untersuchungen oder Studien zu bestätigen.

3.3. Vergleich der Ländergesetze anhand definierter Items

Die gefundenen Ergebnisse der Gesetzesanalyse zu den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten wurden einander für einen direkten Vergleich gegenübergestellt. Für die Auswertbarkeit der Ergebnisse wurden zu den drei betrachteten vulnerablen Patientengruppen jeweils drei geeignete charakterisierende Items aus den Gesetzestexten als Variable identifiziert. Diese Items sind dazu geeignet, einen Hinweis darauf zu liefern, ob die Rechtsnormen in den Mitgliedsstaaten einen Rückschluss auf die Liberalität der Länder hinsichtlich der Durchführung von klinischen Prüfungen zulassen. Die Be-

wertung der Items wurde in Anlehnung an die Methodik zur Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom gemäß „The Cancer of the Liver Italian Program“ (CLIP-Score), wie von Llovet, J.M., Bruix, J. (2000) beschrieben, vorgenommen. Je nachdem, ob und in welcher Ausprägung vorliegend ein Item in dem jeweiligen Mitgliedsstaat erfüllt war, wurde ein Score von 0, 1 oder 2 vergeben, wobei – im Gegensatz zum CLIP-Score – bei den Gesetzes-Items ein höherer Wert als erstrebenswert angenommen wird. Der sich aus der Addition ergebende Gesamtscore eines Mitgliedsstaats wurde jeweils für jede vulnerable Patientengruppe einzeln sowie zusammengefasst für alle Gruppen gemeinsam gebildet. Daraus ergab sich eine Hierarchie der untersuchten EU-Mitgliedsstaaten. Je höher der Wert ausfällt, desto liberaler erscheinen die nationalen Regelungen. Ein niedrigerer Wert lässt somit auf ein restriktiveres Gesetz schließen und zugleich vermuten, dass die Durchführung klinischer Prüfungen mit vulnerablen Patientenpopulationen, wenn überhaupt, nur unter erschwerten Bedingungen möglich ist.

Tabelle 4: Auswertung der nationalen Gesetze gemäß ausgewählten Items für die drei vulnerablen Patientengruppen

	EU-Staat	Minderjähriger				Nichteinwilligungsfähiger Erwachsener				Notfallpatient			Gesamtscore	
		A	B	C		A	B	C		A	B	C		
1	Finland	2	2	2	6	2	2	2	6	1	2	0	3	15
2	Belgien	2	1	2	5	2	1	0	3	1	2	1	4	12
	Niederlande	1	0	2	3	2	2	0	4	1	2	2	5	12
3	Dänemark	1	2	2	5	2	2	2	6	0	0	0	0	11
	Ungarn	2	0	0	2	2	1	2	5	1	2	1	4	11
4	Deutschland	1	1	2	4	0	0	1	1	1	2	2	4	10
	Tschechien	1	1	2	4	1	0	1	2	1	2	1	4	10
5	Österreich	2	1	2	5	0	0	1	1	1	2	2	5	9
	Schweden	1	2	0	3	2	2	2	6	0	0	0	0	9
	Spanien	2	1	2	5	0	1	0	1	1	1	1	3	9
6	Vereinigtes Königreich	2	0	2	4	2	2	0	4	0	0	0	0	8
	Republik Irland	2	0	2	4	2	2	0	4	0	0	0	0	8
	Frankreich	1	1	0	2	0	2	0	2	1	1	2	4	8
7	Polen	2	1	2	5	1	1	0	2	0	0	0	0	7
8	Italien	1	0	2	3	0	0	0	0	0	2	0	2	5
9	Portugal	1	1	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4

Minderjährige:

A) Anzahl der gesetzlichen Vertreter (beide Elternteile = 1, ein Elternteil = 2)

B) mutmaßlicher Wille erforscht/durch Erziehungsberechtigte repräsentiert (keine Angabe = 0), zusätzliche Zustimmung des Minderjährigen findet Beachtung (= 1) oder eigene Einwilligung des Minderjährigen ausreichend (= 2),

C) Gruppennutzen (keine Angabe = 0, nein = 1, ja = 2)

nichteinwilligungsfähige Erwachsene:

A) Personen/Einrichtungen, die in Vertretung die Einwilligung erklären können (gesetzlicher Vertreter = 0, Arzt/Behörde/Gericht = 1, Angehöriger/Ehepartner = 2)

B) Ablehnung einer Prüfungsteilnahme im einwilligungsfähigen Zustand erklärt (Befragung des Einwilligungsunfähigen = 0, eigene frühere Erklärung liegt vor = 1, mutmaßlicher Wille durch Angehörige erforscht = 2)

C) Gruppennutzen (keine Angabe = 0, nein = 1, ja = 2)

Notfallpatienten:

A) Regelung zur Notfallforschung vorhanden (nein = 0, ja = 1)

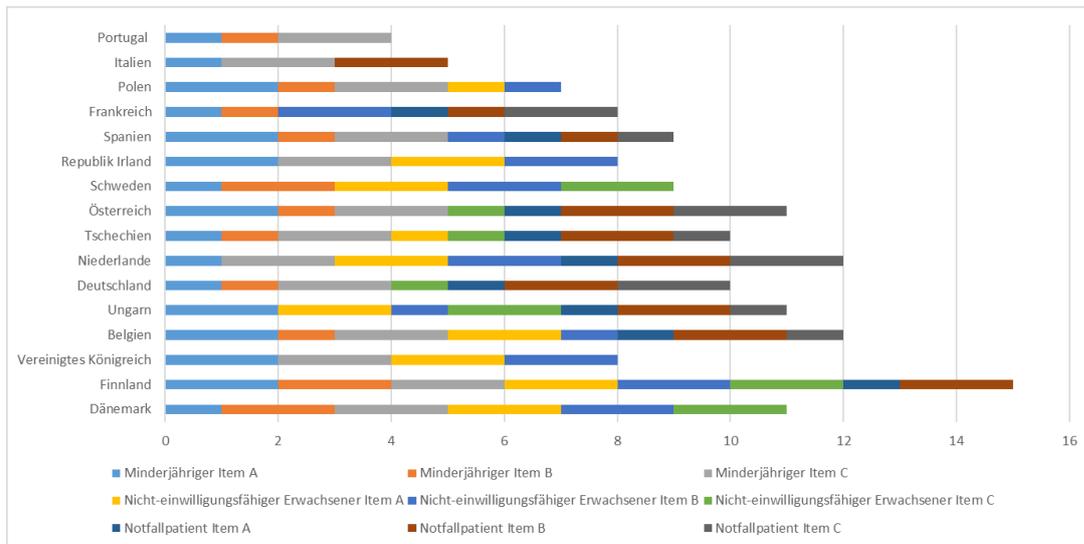
B) Prüfungsteilnahme durch mutmaßlichen Willen gerechtfertigt (eigene frühere Erklärung liegt vor = 0, Befragung Angehöriger = 1, lebensbedrohliche Ausgangssituation = 2)

C) Genehmigung für Vorgehen von offizieller Stelle (Behörde/EK) eingeholt (keine Angabe = 0, ja = 1, nein = 2).

In der Gesamtbetrachtung aller untersuchten EU-Mitgliedsstaaten stellt es sich so dar, dass Finnland als skandinavisches Land, gefolgt von den „Benelux-Ländern“ Belgien und Niederlande insgesamt die liberalste Gesetzgebung haben. Länder wie Dänemark, Ungarn, Deutschland, Tschechien, Österreich, Schweden und Spanien befinden sich im Mittelfeld, während Polen sowie die südeuropäischen Länder Italien und Portugal auf den unteren Rängen rangieren. Portugal bildet das „Schlusslicht“, so dass man aufgrund dieses Ergebnisses auf die strengste Gesetzgebung in Portugal schließen könnte.

Die Ergebnisse der Gesamtauswertung werden in Abbildung 1 graphisch dargestellt. Eine Betrachtung der Daten zu den einzelnen vulnerablen Gruppen wird in den nachfolgenden Abschnitten vorgenommen.

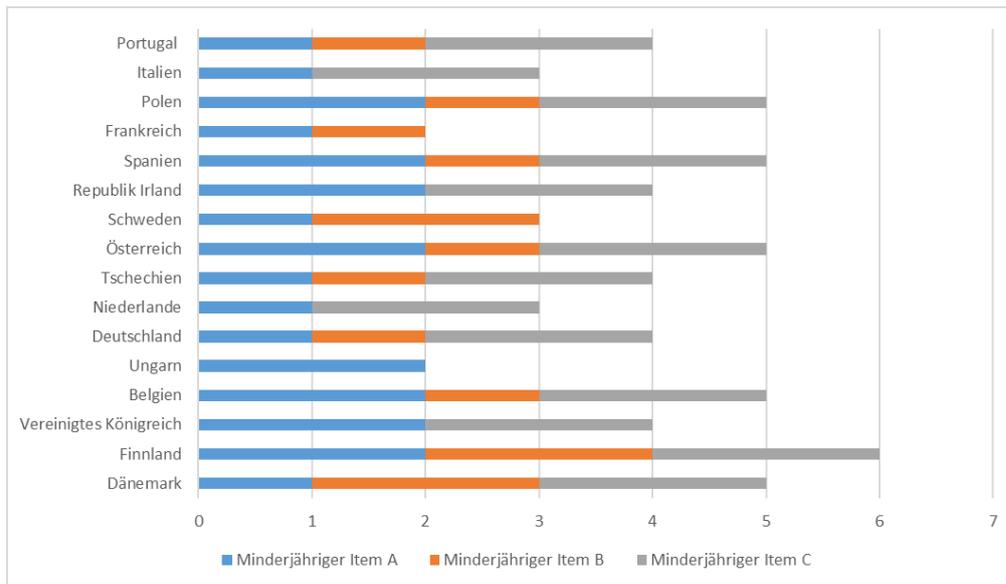
Abbildung 1: Gesamtvergleich der EU-Mitgliedsstaaten: Liberalität gemäß ausgewählten Items in allen vulnerablen Patientengruppen



3.3.1. Länderregelungen bezüglich Minderjähriger

Ein differenziertes Bild zeigt sich, wenn man die Regelungen zu vulnerablen Patienten getrennt betrachtet (Abbildung 2): Bezüglich der gesetzlichen Vorschriften zu klinischen Prüfungen mit Minderjährigen erreichte Finnland ebenfalls die höchste Bewertung, gefolgt von Belgien, Dänemark, Österreich, Spanien und Polen, welche gleichauf liegen. Deutschland, Vereinigtes Königreich, Irland und Tschechien können nach diesem Ranking auch noch als liberal gelten. Auf den unteren Rängen rangieren zwei südeuropäische Länder (Portugal, Italien), das Schlusslicht bildet jedoch Frankreich gemeinsam mit Ungarn. Nach dieser Auswertung kann festgestellt werden, dass in diesen Ländern klinische Prüfungen mit Minderjährigen vermutlich unter eher erschwerten gesetzlichen Bedingungen möglich sind. Die anhand der Items ausgewählten Aspekte wurden im Detail analysiert.

Abbildung 2: Vergleich der gesetzlichen Regelungen in ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten anhand der Items zu minderjährigen Patienten



Anzahl gesetzlicher Vertreter bei Minderjährigen

Bei den untersuchten Gesetzen der 16 ausgewählten EU-Staaten hat sich als Detailregelung gezeigt, dass gleichermaßen viele Länder die stellvertretende Einwilligung eines Elternteils vorsehen, wie Länder, die nur die Einwilligung beider Elternteile als rechtliche Legitimation ansehen.

In acht Ländern (Dänemark, Schweden, Niederlande, Deutschland, Tschechien, Frankreich, Italien, Portugal) wird grundsätzlich die informierte Einwilligung beider Elternteile benötigt, es sei denn, es existieren deutliche Anhaltspunkte dafür, dass nur ein Elternteil sorgeberechtigt ist. In diesen Fällen empfiehlt es sich aus praktischen Erwägungen und Gründen der Rechtswirksamkeit der Einwilligung, darüber einen schriftlichen Beleg zu verlangen und die Aussage des Elternteils zu seinem alleinigen Sorgerecht zu dokumentieren. Unter bestimmten Voraussetzungen kann in den übrigen acht Ländern (Finnland, Irland, UK, Belgien, Österreich, Spanien, Polen, Ungarn) nur ein Elternteil in Abwesenheit des anderen die wirksame Einwilligung erteilen. In Frankreich, Italien und Belgien kann die Einwilligung nur eines Elternteils wirksam sein, es sei denn, der Prüfer erkennt deutliche Anzeichen dafür, dass der Wille des nicht anwesenden Elternteils nicht repräsentiert wird.

Eigene Einwilligung oder zusätzliche Zustimmung des Minderjährigen

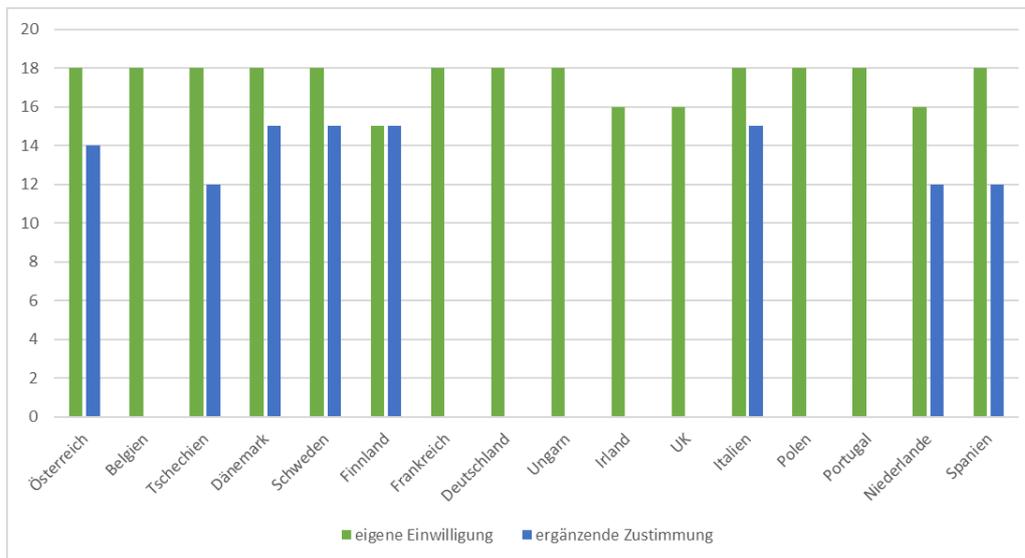
Deutliche Unterschiede gab es bei der rechtlichen Ausgestaltung, ab welchem Alter in welchem Land eine zusätzliche Zustimmung oder eigene Einwilligung des Minderjährigen möglich bzw. erforderlich ist. Ebenso gibt es große Abweichungen in den Ländergesetzen, für welche Altersstufen dem jeweiligen geistigen Verständnis angemessene Aufklärungen vorgeschrieben sind. Eine Übersicht liefert Tabelle 5. Gemeinsam ist nahezu allen untersuchten EU-Staaten – mit vier Ausnahmen (Vereinigtes Königreich, Irland, Finnland, Niederlande), dass die Volljährigkeit im Alter von 18

Jahren eintritt, so dass zugleich die volle Geschäftsfähigkeit und Fähigkeit zur Abgabe einer wirksamen Willenserklärung gegeben ist (Abbildung 3). In acht Ländern (Belgien, Deutschland, Tschechien, Österreich, Spanien, Frankreich, Polen und Portugal) findet laut Gesetzesauswertung die ergänzende Zustimmung des Minderjährigen zur Einwilligung der gesetzlichen Vertreter Beachtung. Allerdings fehlen teilweise genauere Altersangaben, ab wann die Zustimmungsfähigkeit gegeben sein soll. Nur drei Länder (Finnland, Dänemark, Schweden) erachten die eigene Einwilligung eines verständigen Minderjährigen als ausreichend. Ergänzt wurden die Rechercheergebnisse durch eine Veröffentlichung des „European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency“ (EnprEMA) zur Untersuchung „Informed Consent for Paediatric Clinical Trials in Europe 2015“ (European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency, 26 June 2018).

Tabelle 5: Übersicht der Altersstufen für Einwilligungs- und Zustimmungsfähigkeit Minderjähriger in den ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten

EU-Staat	Gesetzliche Einwilligungsfähigkeit	Einsichtsfähigkeit für eigene Einwilligung	Ergänzende Zustimmung möglich	Weitere Altersgruppen mit Verpflichtung zur altersgerechten Aufklärung			
Österreich	18 Jahre	/	ab 14 Jahre	8 – 13 Jahre			
Belgien	18 Jahre	/	ja	4-11	12-14	15-17	
Tschechien	18 Jahre	/	ab 12 Jahre	12 - 14		15 - 17	
Dänemark	18 Jahre	15 Jahre	/	15 - 17 Jahre			
Finnland	15 Jahre	15 Jahre	/	15 - 17 Jahre			
Schweden	18 Jahre	15 Jahre	/	6-10	11-14	15-17	
Frankreich	18 Jahre	/	ja	4-6	7-12	13-17	
Deutschland	18 Jahre	/	ab 17 Jahre	7 -11		12 - 16	
Ungarn	18 Jahre	/	/	0-6	6-10	11-14	15-17
Irland	16 Jahre	/	/	ab 7 Jahre			
Vereinigtes Königreich	16 Jahre	/	/	0-6	7-10	11-15	
Italien	18 Jahre	/	/	6-10	11-14	15-17	
Polen	18 Jahre	/	ja	6-11	12-15	16-17	
Portugal	18 Jahre	/	ab 16 Jahre	0-8	9-12	13-15	16-17
Niederlande	16 Jahre	/	/	12 - 15 Jahre			
Spanien	18 Jahre	/	ab 12 Jahre	0 - 11		12 - 17	

Abbildung 3: Alter der minderjährigen Teilnehmer an klinischen Prüfungen bei eigener Einwilligung bzw. ergänzender Zustimmung im Ländervergleich



Direkter Nutzen oder Gruppennutzen

Hinsichtlich des Aspekts, wer einen Nutzen aus der klinischen Prüfung ziehen sollte, ist die Gesetzeslage in den untersuchten EU-Mitgliedstaaten zweigeteilt (Tabelle 6). Acht Staaten verlangen ausdrücklich, dass der Minderjährige (Deutschland, Spanien, Frankreich, Portugal, Belgien, Niederlande, Ungarn, Finnland) einen direkten eigenen Nutzen aufgrund der Studienteilnahme haben sollte. Bei Minderjährigen gestatten dennoch insgesamt 13 Länder die gruppennützige Forschung: Deutschland, Spanien, Italien, Belgien, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Irland, Polen, Tschechien, Ungarn, Finnland, Dänemark und Österreich, wobei das finnische Gesetz therapeutische wie nichttherapeutische Studien mit Minderjährigen gestattet. Ausdrücklich verboten ist die gruppennützige Forschung mit Minderjährigen in keinem der untersuchten EU-Staaten.

Tabelle 6: Gegenüberstellung: Erfordernis des direkten Nutzens oder Möglichkeit des Gruppennutzens bei minderjährigen Prüfungsteilnehmern

Vulnerable Gruppe	EU-Staat	Direkter Nutzen erforderlich	Gruppennutzen möglich
Minderjährige	Deutschland	+	+
	Frankreich	+	k.A.
	Italien	k.A.	+
	Spanien	+	+
	Portugal	+	k.A.
	Österreich	k.A.	+

	Belgien	+	+
	Niederlande	+	+
	Vereinigtes Königreich	k.A.	+
	Irland	k.A.	+
	Polen	k.A.	+
	Tschechien	k.A.	+
	Ungarn	+	+
	Dänemark	k.A.	+
	Finnland	+	+
	Schweden	k.A.	k.A.

Legende: trifft zu: +, keine Angabe = k.A.

3.3.2. Länderregelungen bezüglich nichteinwilligungsfähiger Erwachsener

Ein wiederum neues Bild zeigt sich, wenn man individuell die gesetzlichen Vorschriften für nicht-einwilligungsfähige Erwachsene betrachtet (Abbildung 4): Die liberalsten Gesetze existieren offenbar in Dänemark, Finnland und Schweden, gefolgt von Ungarn. Das Mittelfeld decken Irland, das Vereinigte Königreich, die Niederlande und Belgien ab. Eine eher schwierige Ausgangslage haben klinische Prüfungen mit Volljährigen, die selber keine Einwilligung geben können, aufgrund der geltenden Regelungen in Deutschland, Österreich, Spanien und Polen. Obwohl entsprechende gesetzliche Regelungen für die Stellvertretung nichteinwilligungsfähiger Erwachsener auch in Ländern wie Frankreich, Italien und Portugal existieren, wirken sich diese im Vergleich am schwächsten auf die Durchführbarkeit von klinischen Prüfungen aus.

Abbildung 4: Vergleich der gesetzlichen Regelungen in ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten anhand der Items zu nichteinwilligungsfähigen erwachsenen Patienten



Gesetzlicher Vertreter für nichteinwilligungsfähige Erwachsene

Bei volljährigen Prüfungsteilnehmern, die selber nicht die Einwilligung erklären können, zeichnet sich ein komplexes Bild, wer als deren Stellvertreter fungieren kann. Alle 16 untersuchten Länder eint das Erfordernis der Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters. Ergänzend dazu stehen in einigen Ländern weitere Optionen zur Wahl, bei denen jedoch eine zu beachtende Hierarchie vorgegeben ist (Tabelle 7). Länder, in denen die Option zutrifft, wurden in Tabelle 7 mit + markiert. Acht Länder (Frankreich, Vereinigtes Königreich, Irland, Dänemark, Finnland, Spanien, Belgien, Niederlande) gestatten, dass eine sog. „Vertrauensperson mit Nähebeziehung“ die Einwilligung erklären kann. Drei Länder (Vereinigtes Königreich, Irland, Dänemark) sehen vor, dass der behandelnde Arzt oder ein von der Krankenkasse bestimmter Vertreter die Situation beurteilen und der Prüfungsteilnahme zustimmen kann. In besonders schwierig gelagerten oder mit hohem Risiko behafteten Fällen machen vier Länder die Prüfungsteilnahme von einer Entscheidung des Vormundschafts-/oder Pfllegschaftsgerichts (Frankreich, Dänemark, Österreich, Polen) oder eines Gesundheitsausschusses (Dänemark) abhängig. So ist es beispielsweise in Dänemark üblich, dass ein Vormund, gesetzlicher Vertreter oder sog. Studienwächter die Einwilligung erklärt. Ersatzweise kann ein naher Verwandter gemeinsam mit dem behandelnden Arzt oder – sofern nicht erreichbar – dem nationalen Gesundheitsausschuss über die Prüfungsteilnahme entscheiden. Für dauerhaft nichteinwilligungsfähige Erwachsene erklärt ein gesetzlicher Vertreter die Einwilligung zur Studienteilnahme, im Falle einer vorübergehend nichteinwilligungsfähigen, aber ansonsten geschäftsfähigen Person, muss die Zustimmung des Vormundschaftsgerichts eingeholt werden. Frankreich unterscheidet zudem zwischen solchen volljährigen nichteinwilligungsfähigen Personen, die unter gesetzliche Betreuung gestellt sind und solchen ohne gesetzlichen Vertreter: Während erstere durch einen gesetzlichen Vertreter oder Pfleger vertreten werden, kann im zweiten Fall eine Vertrauensperson mit einer familiären oder sonstigen engen Nähebeziehung die Einwilligung erklären. Für den Sonderfall, dass eine Ethikkommission (EK) feststellt, dass die Studienteilnahme ernste Gefahren für die Privatsphäre oder körperliche Integrität mit sich bringt, entscheidet das Vormundschaftsgericht. Unter anderem aufgrund der verschiedenen zur Wahl stehenden Möglichkeiten für eine stellvertretende Einwilligung, beispielsweise durch Familienmitglieder, führen die skandinavischen Länder und die „Benelux-Staaten“ das Ranking an.

Tabelle 7: Zusätzliche Optionen einer stellvertretenden Einwilligung in den Ländergesetzen für nichteinwilligungsfähige Erwachsene

EU-Staat	Vertrauensperson mit Nähebeziehung/ Familienmitglied/ Ehepartner	Behandelnder Arzt/Vertreter Kranken- versicherung	Hohes Risiko: Vormundschafts- /Pflegergerichts- gericht	Hohes Risiko: Gesundheits- ausschuss
Deutschland				
Frankreich	+		+	
Italien				
Spanien	+			
Portugal				
Österreich			+	
Belgien	+			
Niederlande	+			
Vereinigtes Königreich	+	+		
Irland	+	+		
Polen			+	
Tschechien				
Ungarn				
Dänemark	+	+	+	+
Finnland	+			
Schweden				

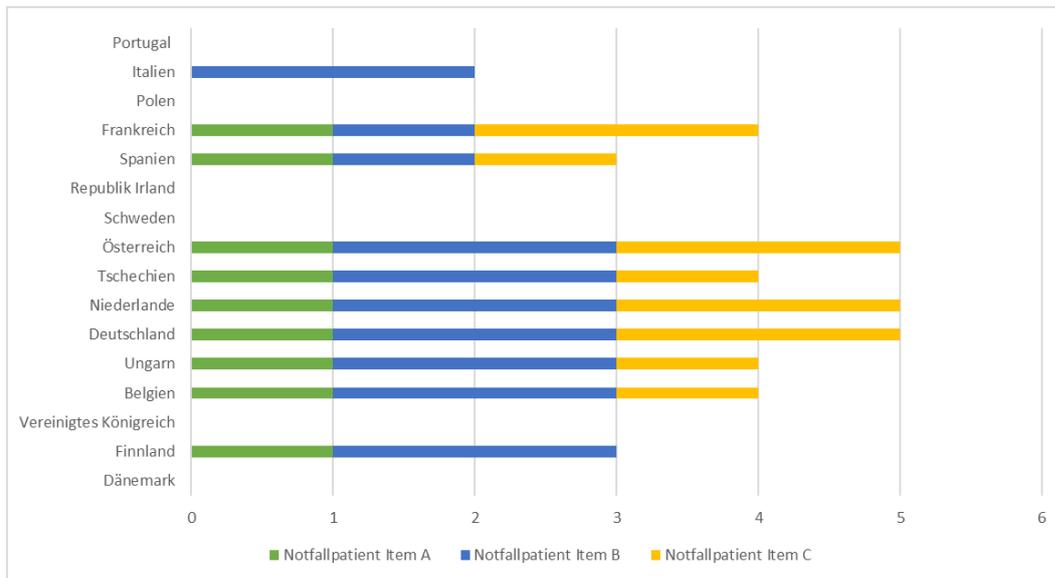
Direkter Nutzen oder Gruppennutzen

Bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen ist der direkte Nutzen eine Voraussetzung in allen 16 untersuchten nationalen Gesetzen. Daneben gibt es jedoch auch einige nationale Gesetze – teilweise derselben Staaten – die einen sog. Gruppennutzen als ausreichend erachten, d.h. die klinische Prüfung darf auch durchgeführt werden, wenn zu erwarten ist, dass nicht nur der Teilnehmer selber, aber auch die Gruppe der Patienten, die unter derselben Krankheit leiden, einen Vorteil aus den gewonnen Erkenntnissen erlangt. Einen Gruppennutzen für nichteinwilligungsfähige Erwachsene sehen Dänemark, Finnland, Schweden und Ungarn als legitim an. Ausdrücklich verboten ist ein Gruppennutzen nur im Bereich der Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen in Deutschland, Tschechien und Österreich.

3.3.3. Länderregelungen bezüglich Notfallpatienten

Bei der isolierten Analyse der gesetzlichen Vorschriften zu klinischen Prüfungen mit Notfallpatienten stellen sich Österreich, Niederlande und Deutschland als besonders liberal dar. Gleichauf folgen ihnen verschiedene Länder wie Frankreich, Tschechien, Ungarn und Belgien. Wie Abbildung 5 zeigt, scheinen hingegen in Ländern wie Dänemark, Schweden, Polen, Portugal, Vereinigtes Königreich und Irland vergleichbare Regeln nicht existent zu sein.

Abbildung 5: Vergleich der gesetzlichen Regelungen in ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten anhand der Items zu Notfallpatienten



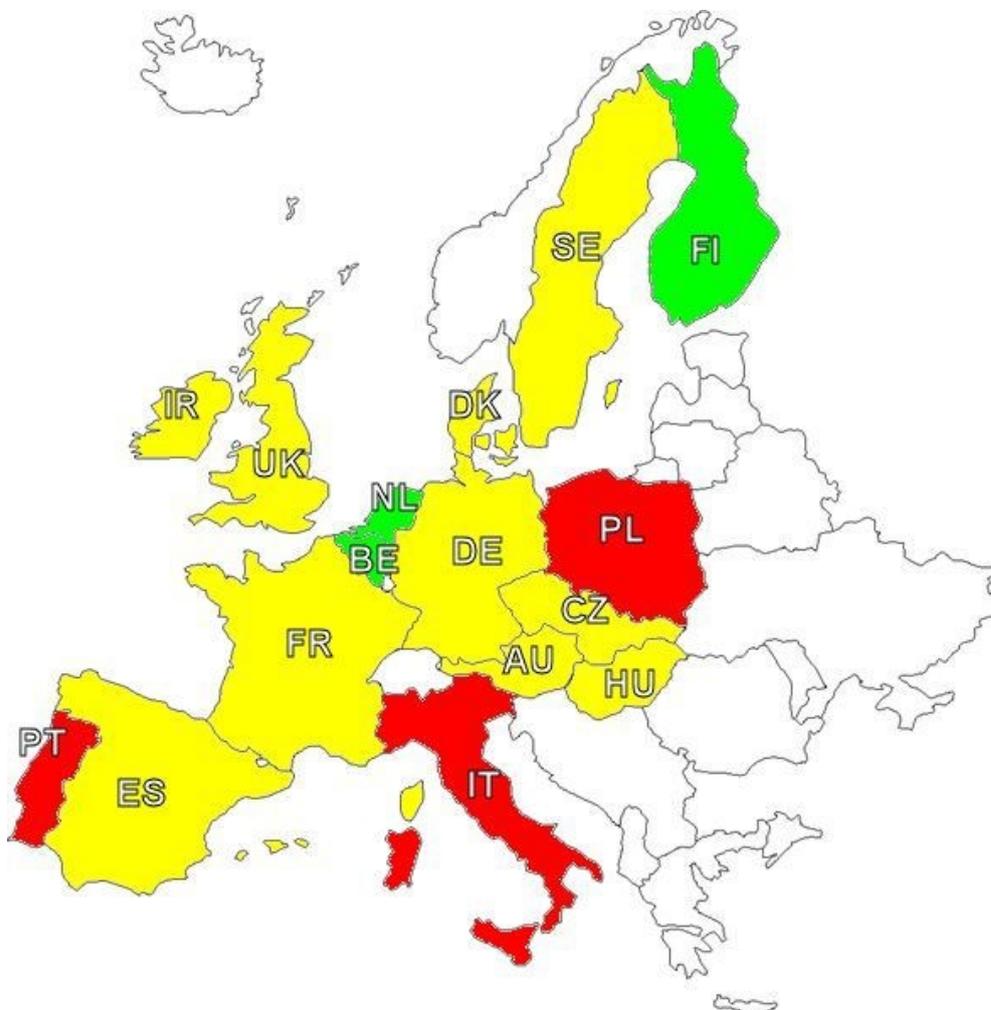
Länder ohne Angabe: keine Regelung vorhanden

Von den sechzehn untersuchten EU-Staaten sahen zehn die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Patienten in Notfallsituationen vor. In den übrigen sechs Ländern (Polen, Portugal, Vereinigtes Königreich, Irland, Dänemark und Schweden) wurde dies national nicht (ausdrücklich) geregelt. In Dänemark ist es interessanterweise nur möglich Gesundheitsforschungsprojekte, die keine klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln sind, in Notfallsituationen („acute situations“), ohne die Einwilligung des Teilnehmers, durchzuführen. Beim Vereinigten Königreich wird eine Notsituation nur im Zusammenhang einer klinischen Prüfung an Minderjährigen erwähnt, so dass die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters eingeholt werden soll. Die Landesgesetze, welche die Durchführung von Studien in Notfallsituationen ermöglichen, haben diese Regelung unabhängig von einer europäischen Vorschrift vorgesehen. Dennoch sind die Voraussetzungen inhaltlich ähnlich und vergleichbar streng: Die Mehrzahl der EU-Staaten verlangt, dass weder eine Einwilligung des Prüfungsteilnehmers selber oder eines gesetzlichen Vertreters aufgrund der Notsituation möglich ist. In Frankreich werden stellvertretend Angehörige oder enge Vertraute des Patienten befragt. Unter dem Vorliegen einer Notfallsituation wird in der Regel eine lebensbedrohliche Situation verstanden oder eine solche, die einen schweren dauerhaften Schaden verursachen kann. Der Prüfungsteilnehmer soll einen Nutzen für seine Gesundheit von der Teilnahme haben. In verschiedenen Ländern wird zudem ausdrücklich eine Nutzen-Risiko-Abwägung zugunsten des Patienten verlangt und dass eine EK vorab das Studienprotokoll für eine Notfallstudie genehmigt hat. Für die Fortsetzung der Studie muss entweder die Notfallsituation weiter fortbestehen oder die ausdrückliche Einwilligung der Betroffenen oder einer vertretungsberechtigten Person eingeholt werden, sobald dies aufgrund der veränderten Umstände möglich ist.

3.4. Heterogenität der Ländergesetze hinsichtlich Umsetzung der CTD

Im Rahmen der Gesetzesanalyse hat sich ein sehr differenziertes Bild der ausgewählten EU-Staaten gezeigt. Auf Grundlage der Items-Auswertung wurde eine Unterteilung in Länder mit liberaler, neutraler und strenger Gesetzgebung, bezogen auf die Durchführung klinischer Prüfungen mit vulnerablen Teilnehmern, vorgenommen. Diese Einteilung wird in nachstehender Europakarte (Abbildung 6) farblich illustriert. Aufgrund der Gesamtauswertung der vorab ausgewählten Items ergab sich eine Einstufung der Länder Finnland, Belgien und Niederlande als liberal (Score 12-15 = grün). Dänemark, Ungarn Deutschland, Tschechien, Österreich, Schweden, Spanien, Vereinigtes Königreich, Irland und Frankreich waren als neutral einzustufen (Score 8-11 = gelb). Als streng waren die Gesetze von Portugal, Italien und Polen zu beurteilen (Score 4-7 = rot).

Abbildung 6: Klassifizierung der untersuchten EU-Staaten (vor Austritt des Vereinigten Königreichs) gemäß Liberalität, Neutralität oder Strenge der gesetzlichen Regelungen zu klinischen Prüfungen mit vulnerablen Teilnehmern



Legende: grün = liberal, gelb = neutral, rot = streng

3.5. Clinical Trials Regulation (CTR)

Durch die CTR wurden bereits Veränderungen gegenüber der CTD in Aussicht gestellt, die Prüfungsteilnehmer allgemein betreffen, aber auch die Teilnahme vulnerabler Personen erleichtern sollen (European Parliament, 16 April 2014).

Durch die CTR wird die „Einwilligung nach Aufklärung“ definiert als „eine aus freien Stücken erfolgende, freiwillige Erklärung der Bereitschaft, an einer bestimmten klinischen Prüfung teilzunehmen, durch einen Prüfungsteilnehmer, nachdem dieser über alle Aspekte der klinischen Prüfung, die für die Entscheidungsfindung bezüglich der Teilnahme relevant sind, aufgeklärt wurde, oder im Falle von Minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen Personen eine Genehmigung oder Zustimmung ihres gesetzlichen Vertreters, sie in die klinische Prüfung aufzunehmen“. Im Vergleich zur CTD kommen folgende Definitionen hinzu:

- „Minderjähriger“ (= eine Person, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats noch nicht alt genug ist, um eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen),
- „nichteinwilligungsfähige Person“ (= eine Person, die aus anderen als aus Altersgründen gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen), und
- „gesetzlicher Vertreter“ (= eine natürliche oder juristische Person, eine Behörde oder eine Stelle, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats berechtigt ist, im Namen einer nichteinwilligungsfähigen Person oder eines Minderjährigen die Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen).

Die allgemeinen Bestimmungen für klinische Prüfungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer nach Artikel 28 CTR sehen vor, dass

- der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit die vorhersehbaren Risiken und Nachteile rechtfertigt, und
- die Einhaltung dieser Bedingung ständig überwacht wird;
- der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter aufgeklärt worden sind;
- das Recht der Prüfungsteilnehmer auf körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz der ihn betreffenden Daten gemäß der Richtlinie 95/46/EG gewahrt bleibt;
- die klinische Prüfung mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und allen anderen vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer verbunden ist und
- sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden;
- für die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer ein Arzt mit geeigneter Qualifikation oder gegebenenfalls ein qualifizierter Zahnarzt verantwortlich ist;
- die Prüfungsteilnehmer keiner unzulässigen Beeinflussung, etwa finanzieller Art, ausgesetzt werden, um sie zur Teilnahme an der Prüfung zu bewegen.

- Zudem können der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit durch Widerruf der Einwilligung beenden, ohne dass ihm daraus ein Nachteil entsteht und ohne, dass er dies in irgendeiner Weise begründen müsste.

In Artikel 29 CTR ist die Einwilligung nach Aufklärung geregelt, welche

- durch den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter nach einer angemessenen Überlegungsfrist schriftlich erteilt, datiert und unterzeichnet werden soll, und
- alternativ in Anwesenheit eines unparteiischen Zeugen abgegeben werden kann.
- Die vorherige Aufklärung in einem Gespräch mit einem qualifizierten Mitglied des Prüfungsteams soll umfassend, knapp, klar, zweckdienlich und für Laien verständlich sein und
- den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter über das Wesen, die Ziele, den Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile der klinischen Prüfung,
- die Rechte, insbesondere zur Teilnahmeverweigerung oder zum jederzeitigen Teilnahmeabbruch,
- die Durchführungsbedingungen der klinischen Prüfung, z.B. die erwartete Teilnahmedauer,
- und über alternative Behandlungsmöglichkeiten informieren.

Neuheitswert hat die Regelung des Artikel 30, bei der es um die informierte Einwilligung bei sog. cluster-randomisierten Prüfungen geht. Dabei handelt es sich um klinische Prüfungen, deren Methodik es erfordert, dass Gruppen von Prüfungsteilnehmern anstelle von einzelnen Prüfungsteilnehmern eingeteilt werden, um unterschiedliche Prüfpräparate verabreicht zu bekommen. Cluster-randomisierte Prüfungen sollen minimal-interventionelle klinische Prüfungen sein, bei der die bereits zugelassenen Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet werden, und die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers mit Hilfe eines „vereinfachten Verfahrens“ eingeholt werden kann. Konkret bedeutet dies, dass der Prüfungsteilnehmer vorab alle erforderlichen Informationen zur klinischen Prüfung erhalten hat und darüber informiert wurde, dass er jederzeit das Recht ausüben kann, die Teilnahme zu verweigern oder zu beenden und nach dieser Aufklärung keine Einwände erhebt. Im Unterschied zu sonstigen klinischen Prüfungen ist für die Teilnahme an einer cluster-randomisierten Studie nicht die ausdrücklich erteilte Einwilligung erforderlich, sondern eine ausdrückliche Ablehnung. Sofern diese Ablehnung nicht explizit geäußert wird, gilt die Einwilligung als stillschweigend erteilt. Diese Regelung steht allerdings im Widerspruch zur DoH, welche in Artikel 25 und 26 nur den Einschluss von Studienteilnehmern in klinische Prüfungen infolge einer – ausdrücklich erteilten – informierten Einwilligung vorsieht.

Bei Minderjährigen wird die in der CTD geschaffene Regelung, dass klinische Prüfungen zum Nutzen für die Bevölkerungsgruppe, zu der der betroffene Minderjährige gehört, durchgeführt werden können, in Artikel 32 Abs. 1 g) ii) CTR beibehalten. Demgegenüber stellt die vergleichbare Regelung für nichteinwilligungsfähige Erwachsene in Artikel 31 Abs. 1 g) ii) CTR, wonach klinische Prüfungen mit einem sog. Gruppennutzen für die repräsentierte Bevölkerungsgruppe gestattet sind,

eine Neuerung dar. Bislang war lediglich eigennützige Forschung unter Beteiligung dieser Prüfungsteilnehmer zulässig. Gemäß Artikel 31 Abs. 2 CTR dürfen nationale Regelungen fortbestehen, die sog. fremdnützige Forschung weiterhin ausschließen wollen. Unberührt bleiben strengere Regelungen, „die die Durchführung derartiger klinischer Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern verbieten, wenn keine wissenschaftlichen Gründe vorliegen, die erwarten lassen, dass eine Teilnahme an der klinischen Prüfung einen direkten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat, der die Risiken und Belastungen einer Teilnahme an der Prüfung überwiegt.“ Hinsichtlich der Einwilligung bleiben gemäß Artikel 29 Abs. 7 CTR nationale Regelungen unberührt, die vorsehen, dass sowohl die Unterschrift der nichteinwilligungsfähigen Person als auch des gesetzlichen Vertreters auf dem Einwilligungsformular geleistet werden müssen. Regelungen im nationalen Recht, wonach ein Minderjähriger, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die ihm erteilten Informationen zu bewerten, zusätzlich zu der Einwilligung nach Aufklärung durch den gesetzlichen Vertreter selbst der Teilnahme zustimmen muss, damit er an einer klinischen Prüfung teilnehmen kann, sollen gemäß Erwägungsgrund 32 bzw. Artikel 29 Abs. 8 CTR fortbestehen. Schließlich enthält die CTR gemäß Artikel 35 klare Bestimmungen zur Einwilligung nach Aufklärung in Notfällen – beispielsweise, wenn sich ein Patient durch multiple Traumata, Schlaganfälle oder Herzinfarkte plötzlich in einem lebensbedrohlichen Zustand befindet, der ein unverzügliches medizinisches Eingreifen erfordert. Da es in bestimmten Notfallsituationen nicht möglich ist, vor dem Eingriff eine Einwilligung nach Aufklärung einzuholen, legt die Verordnung klare Regeln und strenge Auflagen fest, unter welchen Bedingungen ein solcher Patient in eine klinische Prüfung einbezogen werden kann.

3.6. Gegenüberstellung CTD, CTR und 4. AMG-Änderungsgesetz

Nachfolgende Tabelle 8 enthält eine Gegenüberstellung von CTD (European Parliament, 4 April 2001), CTR (European Parliament, 16 April 2014) sowie dem „Vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 24. Dezember 2016 (4. AMG-Änderungsgesetz) (Deutscher Bundestag, 20. Dezember 2016) hinsichtlich der jeweils geregelten essentiellen Aspekte klinischer Prüfungen, insbesondere mit vulnerablen Teilnehmern. Insbesondere wird die Überarbeitung des deutschen AMG vor dem Hintergrund der bisher geltenden CTD und mit Blick auf die zukünftig anzuwendende CTR betrachtet.

Tabelle 8: Gegenüberstellung von Clinical Trials Directive, Clinical Trials Regulation und dem Vierten AMG-Änderungsgesetz hinsichtlich essentieller Aspekte zu vulnerablen Teilnehmern an klinischen Prüfungen

Essentielle Aspekte in klinischen Prüfungen	CTD 2001/20/EC	CTR (EU) 536/2014	4. AMG-Änderungsgesetz
Risiko-Nutzen-Abwägung	Art. 3 Abs. 2a	Art. 28 Abs. 1a	§ 40b Abs. 4 S. 8

Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und ärztlicher Beratung	Art. 3 Abs. 2	Art. 29	§ 40b Abs. 1, Abs. 2, Abs. 4 S. 7
Jederzeitiger Widerruf	Art. 3 Abs. 2b, c	Art. 28 Abs. 2, Abs. 3	§ 40b Abs. 4 S. 5
Schriftliche Einwilligung der Eltern/des gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen	Art. 4a	Art. 29 Abs. 2, Art. 32 Abs. 1a	§ 40b Abs. 1, Abs. 3 S. 1
Aufklärung des Minderjährigen gemäß seinem Verständnis	Art. 4b	Art. 32 Abs. 1a, b, e	§ 40b Abs. 2, Abs. 3 S. 1
Berücksichtigung des ausdrücklich geäußerten Willens zur Nichtteilnahme	Art. 4c	Art. 32 Abs. 1c	§ 40b Abs. 3 S. 2
Klinische Prüfung mit Fremdnutzen/Gruppennutzen an Minderjährigen	Art. 4e: JA	Art. 32 Abs. 1g Ziff. ii: JA	Verweis auf Art. 32 fehlt
Klinische Prüfung bei Minderjährigen mit möglichst wenig Beschwerden, Schmerzen, Angst	Art. 4g	Art. 32 Abs. 1g Ziff. ii:	Verweis auf Art. 32 fehlt
Schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung bei nichteinwilligungsfähigen Personen	Art. 5	Art. 31 Abs. 1a	§ 40b Abs. 4 S. 1
Fremdnützige Forschung bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen	Art. 5e: NEIN	Art. 31 Abs. 1g Ziff. ii: JA Nutzen für repräsentierte Bevölkerungsgruppe	§ 40b Abs. 4 S. 3: JA Gruppennützige klinische Prüfung: nur wenn zum Zeitpunkt noch bestehender Einwilligungsfähigkeit vorab nach Aufklärung festgelegt
Nutzen für die betroffene Person	Art. 5i	Art. 31 Abs. 2 Mögliche strengere nationale Regelungen bleiben unberührt	Vgl. § 40b Abs. 4 S. 3
Klinische Prüfung in Notfällen	Nicht enthalten	Art. 35	§ 40 b Abs. 5

Deutschland wird zukünftig im Hinblick auf die gruppennützige klinische Forschung unter Beteiligung von nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen Gebrauch von einer strengeren nationalen Regelung machen. Das 4. AMG-Änderungsgesetz (Deutscher Bundestag, 20. Dezember 2016), das teilweise am 24. Dezember 2016 in Kraft getreten ist, fungiert als Umsetzungsgesetz der EU-Verordnung, um die nationalen Regelungen an die neuen Voraussetzungen für klinische Prüfungen anzupassen. Als besondere Voraussetzung für klinische Prüfungen am Menschen regelt § 40b Abs. 4 Satz 2 AMG (neue Fassung, n.F.) die Durchführung gruppennütziger klinischer Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen: Ein nichteinwilligungsfähiger Erwachsener darf in eine ausschließlich gruppennützige – ihm selbst voraussichtlich nicht zugutekommende – klinische Prüfung im Sinne des Artikels 31 Abs. 1 lit. g Ziff. ii CTR nur dann eingeschlossen werden, wenn er noch im Zustand der Einwilligungsfähigkeit für den Fall seiner späteren Einwilligungsunfähigkeit schriftlich nach vorheriger ärztlicher Aufklärung festgelegt hat, dass er in bestimmte, zum Zeitpunkt dieser Festlegung noch nicht unmittelbar bevorstehende gruppennützige klinische Prüfungen einwilligt. Voraussetzung ist somit, dass die betroffene Person im Vorfeld nach entsprechender umfassender ärztlicher Aufklärung eine Patientenverfügung gemäß § 1901a Abs. 1 Satz 1 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) verfasst hat, welche die Teilnahme an klinischen Prüfungen erfasst. Im Falle der fehlenden Einwilligungsfähigkeit muss der Betreuer dieses Patienten prüfen, ob die in der Patientenverfügung getroffenen Festlegungen auf die jeweils aktuelle Situation noch zutreffen. Minderjährige, für die nach Erreichen der Volljährigkeit die Regelungen für nichteinwilligungsfähige Erwachsene gelten würden, dürfen nicht in solche gruppennützigen klinischen Prüfungen eingeschlossen werden. Gruppennützige klinische Prüfungen mit Menschen, die seit ihrer Geburt oder Kindheit nicht einwilligungsfähig waren, bleiben damit in Deutschland weiterhin verboten. Diese Regelung in § 40b AMG (n.F.) wird gemeinsam mit anderen geänderten und neuen Vorschriften erst wirksam, wenn das im Rahmen der CTR einzurichtende „Clinical Trials Information System“ (CTIS), das zentrale Einreichungsportal für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln in der EU, funktionsfähig ist.

3.7. Auswertung des Klinischen Studienregisters EU-CTR

Durch die Auswertung der registrierten klinischen Prüfungen – unterteilt nach den vulnerablen Patientengruppen - aus der EU-CTR-Datenbank sollen folgende Fragen, insbesondere durch Häufigkeitsauszählungen, beantwortet werden:

- Wie viele klinische Prüfungen werden als IIT und wie viele als kommerzielle klinische Prüfungen durchgeführt?
- Wie viele klinische Prüfungen fanden unter der CTD innerhalb der EU/des EWR und wie viele außerhalb Europas statt?
- In welchen EU-Staaten wurden besonders häufig klinische Prüfungen beantragt und durchgeführt und in welchen Staaten besonders selten?

- Werden die Prüfungsteilnehmer als vulnerabel eingestuft?
- Stellt die informierte Einwilligung ein wichtiges Einschlusskriterium der klinischen Prüfungen dar?

3.7.1. Klinische Prüfungen mit minderjährigen Patienten, die an Asthma leiden

Die Recherche nach klinischen Prüfungen an Kindern („Children“, „under 18“) mit der Erkrankung „Asthma bronchiale“ ergab für den Zeitraum 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2017 90 klinische Prüfungen der Phase III mit einem EudraCT-Protokoll. Bei der Recherche nach Kindern mit „allergischem Asthma“ („allergic asthma“, „children“, „under 18“) wurden im Zeitraum 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2017 34 klinische Prüfungen der Phase III gefunden. Die Treffer zu „allergischem Asthma“ überschneiden sich in 6 Fällen mit den Treffern zu Asthma bronchiale. Insgesamt wurden zu den vulnerablen, weil minderjährigen, Patienten mit dem ausgewählten Krankheitsbild im Zeitraum 2008 bis 2017 somit 118 durchgeführte klinische Prüfungen gefunden (27 nationale und 91 multinationale Prüfungen). Zudem wurde anhand der EudraCT-Nummer festgestellt, dass bei 16 Prüfungen eine Erstregistrierung in der Datenbank bereits vor dem Jahr 2008 erfolgt sein musste. Gemäß Stichproben stellte sich heraus, dass die erstmalige Dateneingabe zur konkreten klinischen Prüfung in die Datenbank oftmals später erfolgte (Variable „Date on which this record was first entered in the EudraCT database“). Diese Diskrepanz berücksichtigt die Recherchefunktion der EU-CTR-Datenbank nicht. Um diese Ungenauigkeit des Recherchefilters zu korrigieren, wurden die betroffenen 16 klinischen Prüfungen aus der weiteren Analyse herausgenommen, so dass bereinigt N = 102 klinische Prüfungen zu minderjährigen vulnerablen Patienten untersucht wurden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Recherche in EU-CTR nach klinischen Prüfungen mit minderjährigen Patienten mit Asthma bronchiale (2008-2017)

gesamt	national	multinational	vor 2008 registriert	Ergebnisbericht	nur pädiatrische Teilnehmer
118	27	91	16	69	32
Bereinigt: 102	24	78	0	/	/

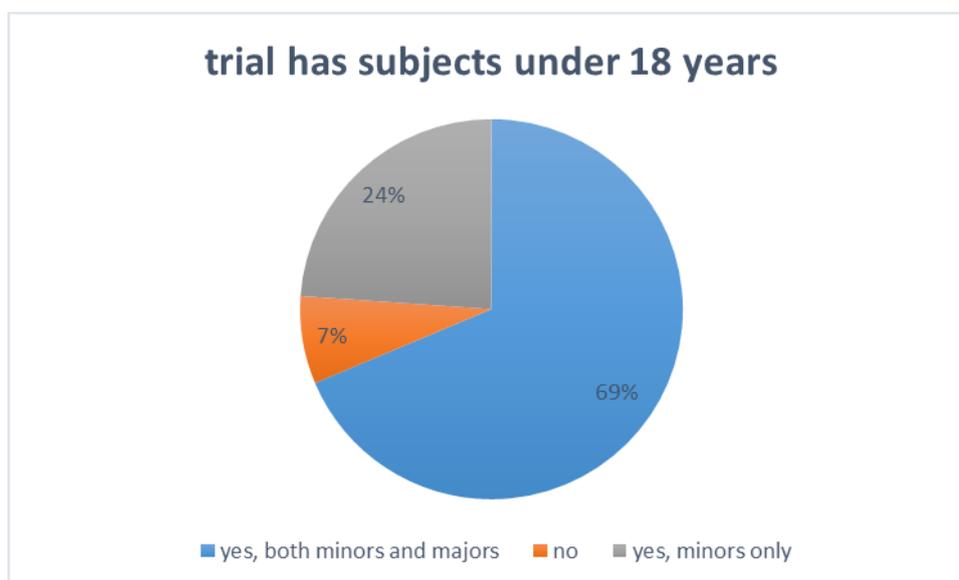
Davon wurden interessanterweise 24 Prüfungen scheinbar rein national, d.h. in nur einem EU-Mitgliedsstaat durchgeführt; die übrigen 78 multinational. Bei den 24 nationalen Prüfungen muss ergänzt werden, dass einige zwar zum Zeitpunkt der Recherche nur die Genehmigung in einem EU-Staat erhalten hatten, aber die Durchführung in weiteren Staaten sowohl innerhalb als auch außerhalb der EU bzw. des EWR geplant war. Insgesamt wurden 6 der klinischen Prüfungen sogar kom-

plett außerhalb der EU/des EWR durchgeführt. Von den 102 klinischen Prüfungen wurde in 12 Fällen die Studiengenehmigung in einem Drittstaat, z.B. in den Vereinigten Staaten, beantragt. Die Sponsoren des Großteils der klinischen Prüfungen (96) waren demnach kommerziell (94,1 %). Weitere 6 von den 102 gefundenen klinischen Prüfungen wurden als sog. nicht-kommerzielle klinische Prüfungen registriert, unter denen für gewöhnlich sog. IITs zu verstehen wären (5,9 %). Drei der als nicht-kommerziell registrierten Sponsoren waren aber tatsächlich pharmazeutische Unternehmen, so dass in diesen Fällen ein Eingabefehler vorliegt, der nicht bemerkt bzw. korrigiert wurde. Zum Zeitpunkt der Recherche lag zu 69 klinischen Prüfungen ein Ergebnisbericht vor.

Altersstruktur der Prüfungsteilnehmer

Eine ebenfalls interessante Feststellung war, dass die klinischen Prüfungen mit minderjährigen Patienten teilweise ebenfalls in den Altersgruppen der Erwachsenen oder Älteren („Adults“, „18-64 years“; „Elderly“, „≥65 years“) durchgeführt wurden, es sich demnach nicht um ausschließlich pädiatrische klinische Prüfungen handelte (Abbildung 7). Während 92 klinische Prüfungen sowohl minderjährige wie auch volljährige Teilnehmer einschließen wollten, sollten an 10 klinischen Prüfungen nur Erwachsene teilnehmen. 32 Prüfungen hatten ausschließlich minderjährige Teilnehmer unter 18 Jahren.

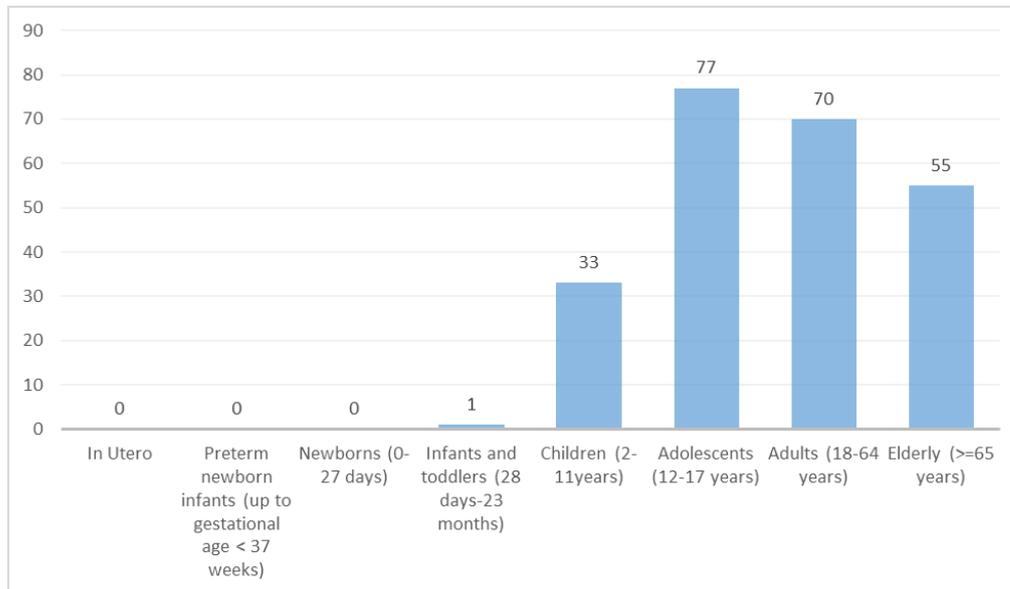
Abbildung 7: Altersstruktur bei klinischen Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017)



Hinsichtlich der Altersgruppenverteilung sind an den klinischen Prüfungen der ausgewählten Indikation „Asthma bronchiale“ weder Ungeborene, Frühgeborene oder Neugeborene beteiligt. Nur in einer Prüfung sollten Säuglinge und Kleinkinder bis 23 Monaten eingeschlossen werden. Der

Großteil der klinischen Prüfungen sah den Einschluss von Heranwachsenden (12-17 Jahre) vor, gefolgt von Erwachsenen (über 18 Jahre), Älteren (über 65 Jahre) und schließlich Kindern (2 bis 11 Jahre), wobei Mehrfachnennungen gezählt wurden (Abbildung 8).

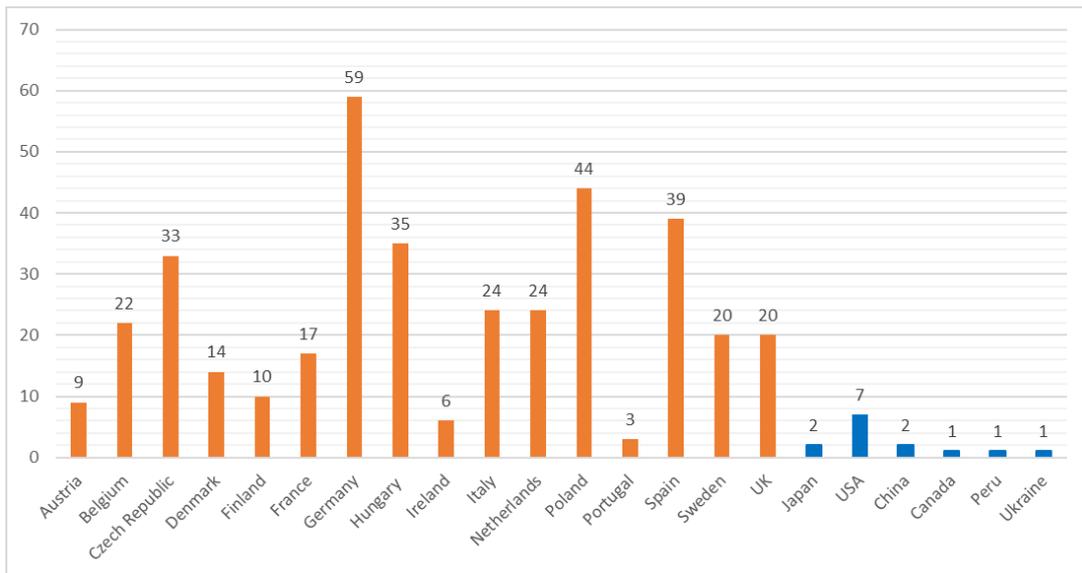
Abbildung 8: Altersverteilung nach Altersgruppen bei klinischen Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017)



An der klinischen Prüfung beteiligte Länder

Berücksichtigt wurden in der vorliegenden Auswertung nur die Resultate zu den 16 ausgewählten EU-Staaten, deren gesetzliche Grundlagen im ersten Schritt analysiert worden waren. Einander gegenübergestellt werden sollen die tatsächlich beantragten und zum Recherchezeitpunkt erteilten Genehmigungen in dem jeweiligen EU-Staat und die in noch weiteren EU-Staaten geplanten Anträge. Dabei wurden sowohl weitere EU/EWR-Staaten, in denen die klinischen Prüfungen entweder bereits genehmigt oder noch geplant waren, als auch geplante Anträge in Drittstaaten außen vor gelassen. Das untenstehende Balkendiagramm (Abbildung 9) bildet nicht ausschließlich die Genehmigungen in den ausgewählten EU-Staaten ab. Einige klinische Prüfungen wurden global durchgeführt und zum Zeitpunkt der Recherche lagen Genehmigungen zur Durchführung in folgenden, außerhalb der EU/des EWR liegenden Drittstaaten („clinical trial type: outside EU/EEA“, „third country in which the trial was first authorised“) vor: Japan, USA, China, Canada, Peru und Ukraine.

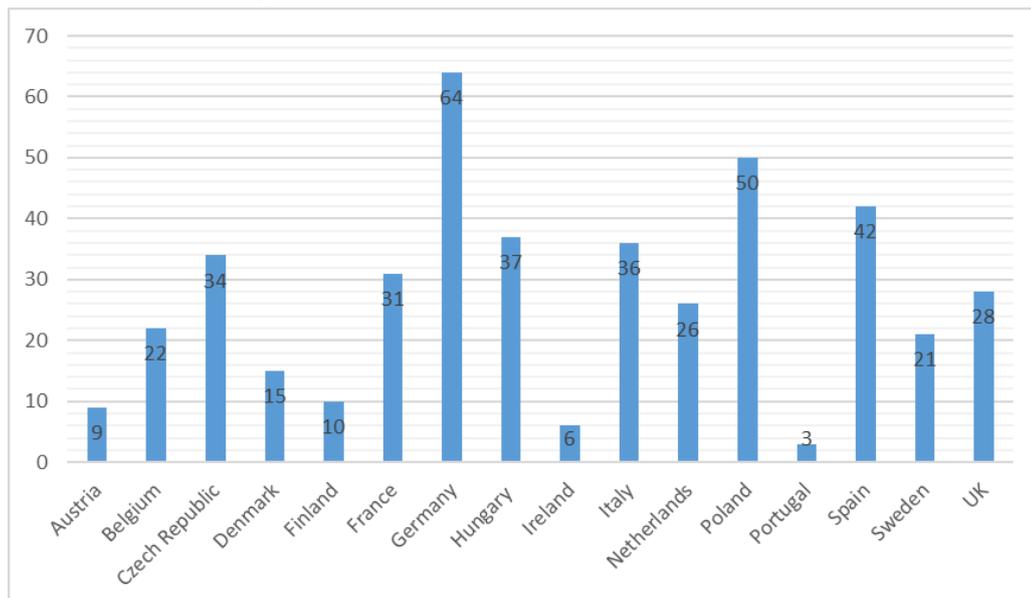
Abbildung 9: Genehmigte klinische Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale in ausgewählten EU-Staaten sowie außerhalb EU/EWR (2008-2017)



Mit weitem Abstand hat Deutschland die meisten Genehmigungen für klinische Prüfungen mit Minderjährigen erteilt (59), gefolgt von Polen (44), Spanien (39), Ungarn (35) und Tschechien (33). Auf den hintersten Plätzen befinden sich hingegen Finnland (10), Österreich (9), Irland (6) und Portugal (3).

Die nachfolgende Abbildung 10 bildet die erteilten sowie noch geplanten Genehmigungen für klinische Prüfungen in den 16 ausgewählten EU-Staaten ab.

Abbildung 10: Insgesamt genehmigte und geplante klinische Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)



Verglichen mit Abbildung 9 verändert sich das Bild durch die Ergänzung der noch geplanten Studienanträge in Abbildung 10 nicht wesentlich. Alle auf den vorderen Plätzen der Reihenfolge befindlichen Länder gewinnen im Schnitt fünf klinische Prüfungen hinzu. Allerdings schafft es in dieser Auswertung Italien (36) unter die fünf ersten EU-Staaten, welche am häufigsten für Studienanträge in Anspruch genommen wurden. Frankreich (31) kann sich hinter Tschechien (34) auf den siebenten Platz verbessern. Die hinteren Ränge werden, ohne Veränderung der Werte, von denselben Ländern bekleidet.

Bezüglich der geplanten Anträge auf Durchführung der klinischen Prüfungen in Drittstaaten wurde auf eine detaillierte Darstellung verzichtet, da dies aufgrund der Vielzahl an Ländern von sämtlichen Kontinenten kaum in übersichtlicher Form möglich gewesen wäre. Dies stellt eine bewusste Vereinfachung dar, ebenso wie die zeitliche Momentaufnahme aufgrund des vorab ausgewählten Recherche-Zeitfensters. Trotz dieser Limitationen erlauben die Ergebnisse eine erste Hypothese, von welcher auf eine entsprechende territoriale Verteilung auf die jeweiligen Länder geschlossen werden kann. In der Gesamtschau wird deutlich, dass, sowohl genehmigt als auch geplant, ein Anteil von 20 der klinischen Prüfungen mit Minderjährigen (19,6 %) ausschließlich in EU-Staaten durchgeführt werden sollte. Der größere Anteil von 82 klinischen Prüfungen (80,4 %) deutet auf eine überwiegend globale Studiendurchführung hin.

Die absteigende Reihenfolge der genehmigten klinischen Prüfungen, in Klammern inklusive der geplanten Anträge, zu der untersuchten Gruppe von minderjährigen Patienten in ausgewählten EU-Staaten sieht folgendermaßen aus (Tabelle 10):

Tabelle 10: Ranking der ausgewählten EU-Staaten nach Anzahl klinischer Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017)

Rang	EU-Staat	Häufigkeit
1	Deutschland	59 (64)
2	Polen	44 (50)
3	Spanien	39 (42)
4	Ungarn	35 (37)
5	Tschechien	33 (34)
6	Italien	24 (36)
7	Niederlande	24 (26)
8	Belgien	22 (22)
9	UK	20 (28)
10	Schweden	20 (21)
11	Frankreich	17 (31)
12	Dänemark	14 (15)
13	Finnland	10 (10)

14	Österreich	9 (9)
15	Irland	6 (6)
16	Portugal	3 (3)

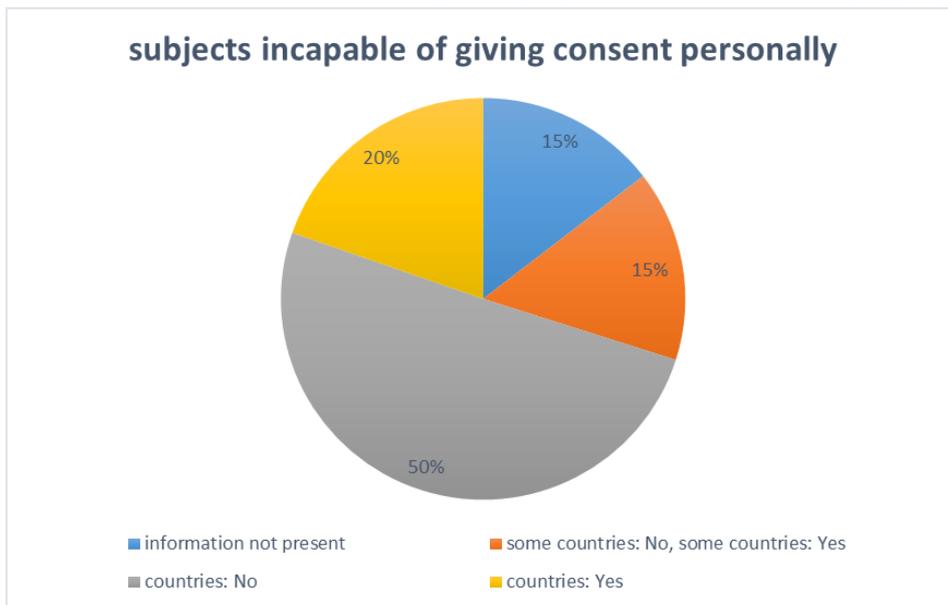
Häufigkeiten: Anzahl erteilter Genehmigungen, (in Klammern = Gesamtzahl der genehmigten und geplanten Studien)

Deutlich zu erkennen sind zwei Abweichungen, die durch die Anzahl der geplanten Genehmigungen die Reihenfolge leicht verändern: Italien und Frankreich. Diese rücken aufgrund der Studienplanung in der Reihenfolge um einen Platz (Italien, 36 statt 24 klinische Prüfungen) bzw. um vier Plätze (Frankreich, 31 statt 17 klinische Prüfungen) nach oben, auch wenn ungewiss ist, ob auch in den geplanten Ländern die Studiengenehmigungen erteilt und die Prüfungen dort durchgeführt wurden.

Beurteilung als vulnerable Personengruppe (fehlende Einwilligungsfähigkeit)

Ebenfalls ausgewertet wurden die Angaben in der Studienregistrierung, ob die Prüfungsteilnehmer als „vulnerable Personen“ („specific vulnerable populations“), genauer „nichteinwilligungsfähige Personen“ („subjects incapable of giving consent personally“) eingestuft wurden (Abbildung 11). Von insgesamt N = 117 klinischen Prüfungen enthielten 17 keine Angabe („information not present in EudraCT“), 59 „Nein“ als Antwort und 23 „Ja“. Die Angabe „Ja“ wurde in 22 klinischen Prüfungen um Informationen zur grundsätzlichen Minderjährigkeit, zur konkreten Altersgruppe oder zum Verfahren zur Einholung der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder der Zustimmung des Minderjährigen ergänzt. In weiteren 18 klinischen Prüfungen gab es Abweichungen zwischen den einzelnen EU-Staaten, in denen die klinische Prüfung beantragt worden war. Während in einem EU-Staat die Angabe, ob die klinische Prüfung mit nichteinwilligungsfähige Personen durchgeführt wurde „Nein“ lautete, hieß die Antwort bei derselben klinischen Prüfung in einem anderen EU-Staat „Ja“ mit teils ergänzenden Informationen zur Patientengruppe, Alter und dem Erfordernis einer stellvertretenden Einwilligung.

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als nichteinwilligungsfähig



Weiterhin wurde untersucht, ob für die klinischen Prüfungen, bei denen die Teilnahme nichteinwilligungsfähiger Personen bejaht wurde, die Registrierung eine informierte Einwilligung („informed consent“) als notwendiges Einschlusskriterium beinhaltete. Dies war in 81 von 117 klinischen Prüfungen erfüllt, zwei klinische Prüfungen enthielten das Ausschlusskriterium einer fehlenden Einwilligungserklärung. Bei den klinischen Prüfungen, welche die minderjährigen Prüfungsteilnehmer als „nichteinwilligungsfähige Personen“ einstufen, wurden die als Ergänzungen vorliegenden „Details of subjects incapable of giving consent“ als Mehrfachnennungen ausgewertet. Beim größten Anteil (17) enthielt die Registrierung die Ergänzung, dass der Teilnehmer aufgrund seiner Minderjährigkeit nicht selber einwilligen konnte, beispielhafte Varianten waren „minor“, „paediatric subjects“, „adolescents“ oder „children“. In acht Fällen wurde eine Altersangabe der Minderjährigen genannt. In 12 klinischen Prüfungen wurde die Notwendigkeit einer stellvertretenden Einwilligung des gesetzlichen Vertreters („proxy consent“, „legal representative“) ausdrücklich erwähnt. In neun Prüfungen wurde die zusätzliche Zustimmung des Minderjährigen („assent“), sofern im jeweiligen EU-Staat rechtlich zulässig, als weitere Variante genannt.

3.7.2. Klinische Prüfungen mit älteren Patienten, die an Alzheimer-Demenz leiden

Bei der Recherche nach älteren Personen über 65 Jahre mit der Erkrankung Morbus Alzheimer („elderly“, „dementia AND alzheimer“) wurden für den Zeitraum 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2017 93 klinische Prüfungen mit einem EudraCT-Protokoll gefunden. Für 46 davon enthielt die EU-CTR-Datenbank zum Recherchezeitpunkt einen Ergebnisbericht. Von diesen klinischen Prüfungen wurden 24 rein national durchgeführt, die übrigen 69 waren multinational. Zudem wurden 13 Prüfungen offenbar bereits vor dem Einschlusszeitraum für die Recherche, nämlich vor dem 1. Januar 2008, erstmals in der EudraCT-Datenbank registriert. Die erstmalige Dateneingabe zur konkreten klinischen Prüfung in die Datenbank erfolgte oftmals später, wobei die Recherchefunktion der EU-CTR-Datenbank den zeitlichen Abstand zwischen Beantragung der EudraCT-Nummer und der tatsächlichen Registrierung nicht berücksichtigt. Die klinischen Prüfungen, deren EudraCT-Nummer bereits vor 2008 beantragt worden ist, wurden aus der Analyse herausgenommen; näher analysiert wurden somit N = 80 klinische Prüfungen zu älteren Patienten mit Alzheimer-Demenz (Tabelle 11).

Tabelle 11: Recherche in EU-CTR nach klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz (2008-2017)

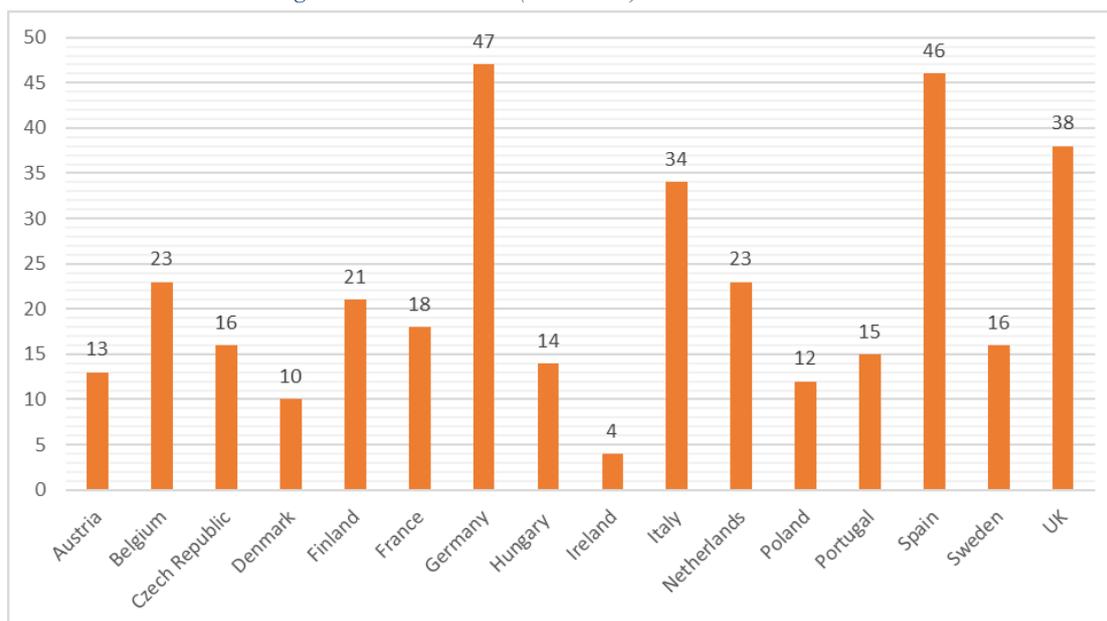
gesamt	national	multinational	vor 2008 registriert	Mit Ergebnisbericht
93	24	69	13	46
Bereinigt: 80	21	59	0	/

Von diesen nach Bereinigung verbliebenen 80 klinischen Prüfungen wurden 21 rein national in nur einem EU-Mitgliedsstaat durchgeführt und 59 multinational. Allerdings muss auch dies mit der Einschränkung betrachtet werden, dass einige Prüfungen zwar zum Zeitpunkt der Recherche nur die Genehmigung in einem EU-Staat erhalten hatten, aber die Durchführung in weiteren Staaten sowie außerhalb der EU bzw. des EWR geplant war. Bei 5 der scheinbar rein nationalen klinischen Prüfungen fand sich die Angabe, dass die klinischen Prüfungen jeweils in weiteren Staaten, auch außerhalb der EU/des EWR geplant waren. Widersprüchliche Angaben finden sich teilweise bei den „nationalen“ Prüfungen hinsichtlich der mono- oder multizentrischen Durchführung, dies scheint gleichzeitig möglich zu sein und wird von der Datenbank nicht als Fehler erkannt. Bei insgesamt 61 klinischen Prüfungen war eine Durchführung auch außerhalb von EU/EWR zumindest geplant, allerdings war keine dieser Prüfungen zum Zeitpunkt der Recherche in einem solchen Drittstaat bereits genehmigt. 17 klinische Prüfungen wurden von einem nicht-kommerziellen Sponsor – wobei die Angaben nach den Namen der Sponsoren zutreffend zu sein scheinen – durchgeführt und dürfen somit als IITs betrachtet werden (21,25 %). Der größere Anteil waren 63 klinische Prüfungen kommerzieller Sponsoren (78,75 %).

An der klinischen Prüfung beteiligte Länder

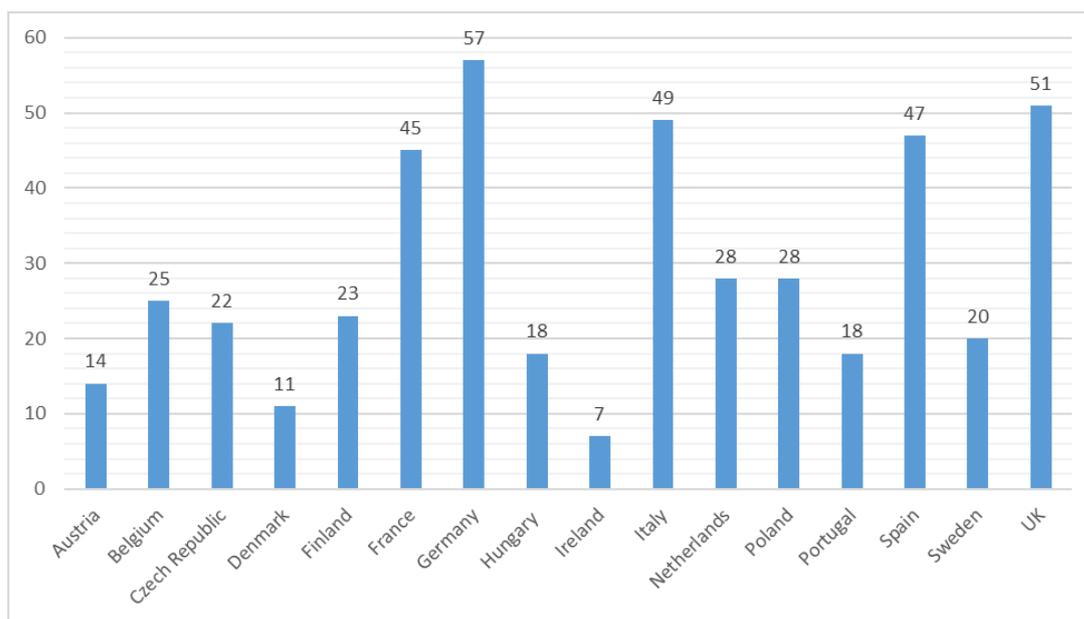
Wie bereits bei den klinischen Prüfungen zu Minderjährigen erläutert, werden auch bei der Auswertung der Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen einerseits die in den ausgewählten 16 EU-Staaten zum Recherchezeitpunkt bereits genehmigten Prüfungen graphisch dargestellt (Abbildung 12). Demgegenüber gestellt werden die Zahlen, welche sich durch zusätzliche Berücksichtigung der lediglich geplanten Anträge verändert haben. Zum Zeitpunkt der Erhebung waren keine Anträge auf Studiendurchführung in Drittstaaten genehmigt, auch geplante Anträge in Drittstaaten wurden in der Analyse aus den bereits oben genannten Gründen außenvor gelassen. Bei den klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen liegt wiederum Deutschland auf dem ersten Platz der genehmigenden EU-Staaten (47), der Abstand zu Spanien ist denkbar gering (46), gefolgt vom Vereinigten Königreich (38) und Italien (34). Auf den unteren Plätzen befinden sich Dänemark (10) und Irland (4). Die Unterschiede zwischen den häufig und selten angefragten Ländern zeigen sich sehr deutlich.

Abbildung 12: Genehmigte klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)



Wenn man die Zahlen der Abbildung 12 mit denen der nachfolgenden Abbildung 13 vergleicht, zeigt sich, dass trotz der hinzugekommenen geplanten Anträge für klinische Prüfungen in den 16 ausgewählten EU-Staaten der ursprüngliche Trend erhalten bleibt. Bis auf wenige Ausnahmen bleibt die Reihenfolge der EU-Staaten bestehen, welche die Häufigkeit bezeichnet, mit der die Länder für die Durchführung einer klinischen Prüfung beansprucht werden.

Abbildung 13: Insgesamt genehmigte und geplante klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)



Der Abstand Deutschlands zu den anderen EU-Staaten hat sich vergrößert (57). Bereits ab dem zweiten Platz verändert sich allerdings die Reihenfolge: Vereinigtes Königreich (51), Italien (49), Spanien (47) und Frankreich (45). Im Mittelfeld bewegen sich Polen (28), Niederlande (28) und Belgien (25), die hinteren Plätze bleiben unverändert.

Auch bei klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen zeigte sich, dass diese, zumindest geplant, unter Beteiligung vieler europäischer Länder sowie Drittstaaten, durchgeführt werden sollten: Dies traf auf 62 klinische Prüfungen (77,5 %) zu. Nur 18 klinische Prüfungen (22,5 %) fanden ausschließlich in der EU/im EWR statt.

Bei der untersuchten Gruppe von nichteinwilligungsfähigen Patienten in den ausgewählten EU-Staaten mit genehmigten klinischen Prüfungen, in Klammern inklusive der geplanten Anträge, sieht die absteigende Reihenfolge folgendermaßen aus (Tabelle 12):

Tabelle 12: Ranking der ausgewählten EU-Staaten nach Anzahl klinischer Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz (2008-2017)

Rang	EU-Staat	Häufigkeit
1	Deutschland	47 (57)
2	Spanien	46 (47)
3	UK	38 (51)
4	Italien	34 (49)
5	Niederlande	23 (28)
6	Belgien	23 (25)

7	Finnland	21 (23)
8	Frankreich	18 (45)
9	Tschechien	16 (22)
10	Schweden	16 (20)
11	Portugal	15 (18)
12	Ungarn	14 (18)
13	Polen	12 (28)
14	Österreich	13 (14)
15	Dänemark	10 (11)
16	Irland	4 (7)

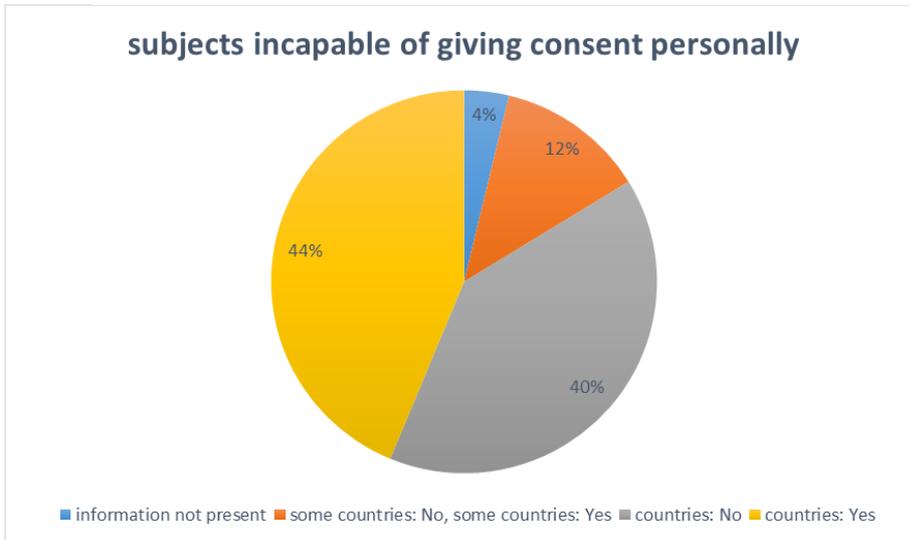
Häufigkeiten: Anzahl erteilter Genehmigungen, (in Klammern = Gesamtzahl der genehmigten und geplanten klinischen Prüfungen)

Bei den ausgewerteten klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Alzheimer-Demenz-Patienten bewirken mehrere Abweichungen, dass sich aufgrund der Anzahl der geplanten Genehmigungen die Reihenfolge der EU-Staaten stärker verändert. Größere Unterschiede sind zu verzeichnen beim Vereinigten Königreich, Italien, Frankreich und Polen. Während Deutschland weiterhin den ersten Platz unter den Studiengenehmigungen belegt, rückt das Vereinigte Königreich auf den zweiten Platz und Italien auf den dritten Platz. Spanien wird auf den vierten Platz verwiesen, gefolgt von Frankreich auf dem fünften Platz. Polen zieht zudem gleich mit den Niederlanden und diese teilen sich den sechsten Platz der Reihenfolge, die im Übrigen unverändert bleibt.

Beurteilung als vulnerable Personengruppe (fehlende Einwilligungsfähigkeit)

Auch bei den klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen wurde abgefragt, ob die Teilnehmer bei Registrierung als nichteinwilligungsfähige Personen („subjects incapable of giving consent personally“) eingestuft wurden. Bei insgesamt 80 Datensätzen war zu drei Prüfungen keine Angabe verfügbar („information not present in EudraCT“), bei 32 Prüfungen lautete die Antwort in allen beteiligten Ländern „Nein“ und bei 35 Prüfungen „Ja“. Für 10 weitere klinische Prüfungen wurde die Frage von einigen Ländern mit „Ja“ beantwortet, von anderen Ländern mit „Nein“ (Abbildung 14).

Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als nichteinwilligungsfähig



In 68 von 93 klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Personen mit Alzheimer-Demenz wurde die informierte Einwilligung als Einschlusskriterium angegeben, während elf klinische Prüfungen eine fehlende Einwilligung als Ausschlusskriterium nannten. Auch in diesem Fall wurden die ergänzenden Angaben („Details of subjects incapable of giving consent“) genauer betrachtet und als Mehrfachnennungen ausgewertet: Im Großteil der registrierten Prüfungen (28) lautete die Ergänzung übersetzt sinngemäß, dass der Teilnehmer aufgrund seines gesundheitlichen Zustands nicht selber einwilligen konnte (Beispiele: „patients with Alzheimer disease“, „reduced decision-making capacity“, „reduced cognitive ability“ etc.). In 24 Prüfungen wurde ergänzt, dass der gesetzliche Vertreter oder Betreuer stellvertretend die Einwilligung erteilen muss. Sofern nach den rechtlichen Vorschriften zulässig, sollte in 12 klinischen Prüfungen die Einwilligung oder Zustimmung („assent“) des Betroffenen eingeholt werden. Einmalig wurde die Option eines späteren Re-Consents genannt.

3.7.3. Klinische Prüfungen mit Notfallpatienten, die einen Schlaganfall erlitten haben

Die Recherche nach Notfällen mit akutem ischämischem Schlaganfall brachte 101 klinische Prüfungen mit EudraCT-Protokoll. Davon waren zum Recherchezeitpunkt für 38 klinische Prüfungen Ergebnisse mit Berichten in unterschiedlicher Ausführlichkeit hinterlegt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Recherche in EU-CTR nach klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall - Notfallpatienten (2008-2017)

gesamt	national	multinational	vor 2008 registriert	Mit Ergebnisbericht
101	24	77	21	38
Bereinigt: 80	21	59	0	/

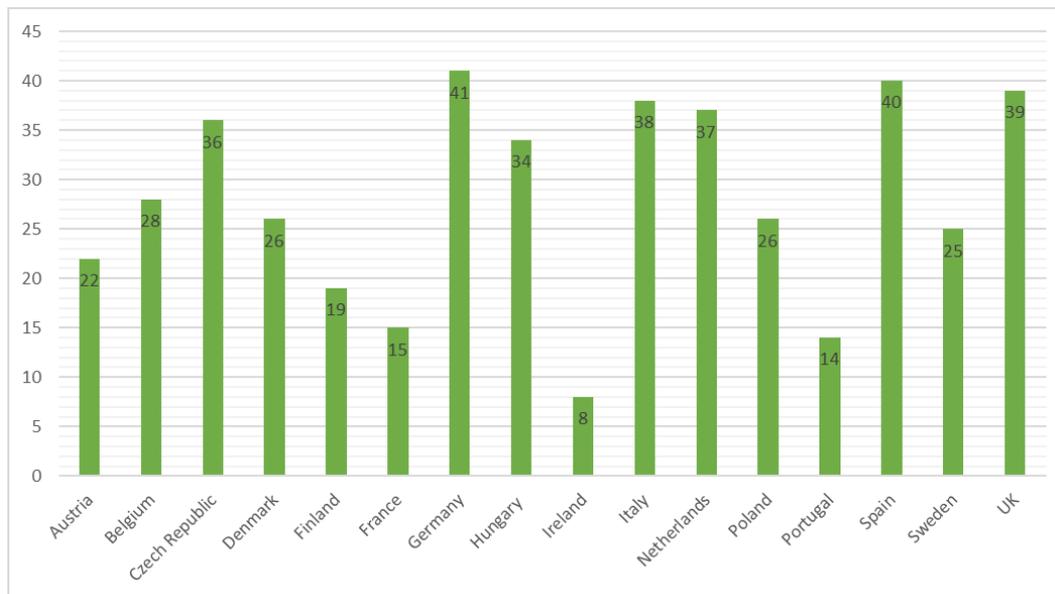
24 dieser klinischen Prüfungen wurden in nur einem EU-Mitgliedsstaat durchgeführt. Wiederum 21 der Prüfungen wurden offenbar bereits vor dem 1. Januar 2008 erstmals in der EudraCT-Datenbank registriert und entfielen somit für die spätere Analyse, welche mit N = 80 klinischen Prüfungen zu Notfallpatienten mit Schlaganfall durchgeführt wurde. Nur 21 klinische Prüfungen fanden ausschließlich in der EU/im EWR (26,25 %) und 59 klinische Prüfungen global (73,75 %) statt. Bei den Notfallstudien liegt die Verteilung zwischen kommerziellen und nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen nicht so weit auseinander: 32 der 80 Prüfungen wurden von einem nicht-kommerziellen Sponsor, d.h. als IIT, durchgeführt (40 %). Die übrigen 48 klinischen Prüfungen hatten einen kommerziellen Sponsor (60 %).

An der klinischen Prüfung beteiligte Länder

Auch bei der dritten Gruppe vulnerabler Patienten sollen bei den klinischen Prüfungen mit Notfallpatienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, die genehmigten Prüfungen in den ausgewählten 16 EU-Staaten denen gegenübergestellt werden, bei denen noch zu beantragende Genehmigungen hinzukommen werden. Es waren zum Zeitpunkt der Erhebung keine Anträge in Drittstaaten genehmigt, aus zuvor erläuterten Gründen wurden geplante Anträge in Drittstaaten ebenfalls nicht berücksichtigt. Allerdings lässt sich auch bei den Notfallstudien feststellen, dass diese in ca. drei Viertel aller Fälle (59 klinische Prüfungen) in Ländern sowohl innerhalb als auch außerhalb der EU und des EWR durchgeführt wurden, nur 21 der untersuchten klinischen Prüfungen sollten ausschließlich in der EU/im EWR stattfinden.

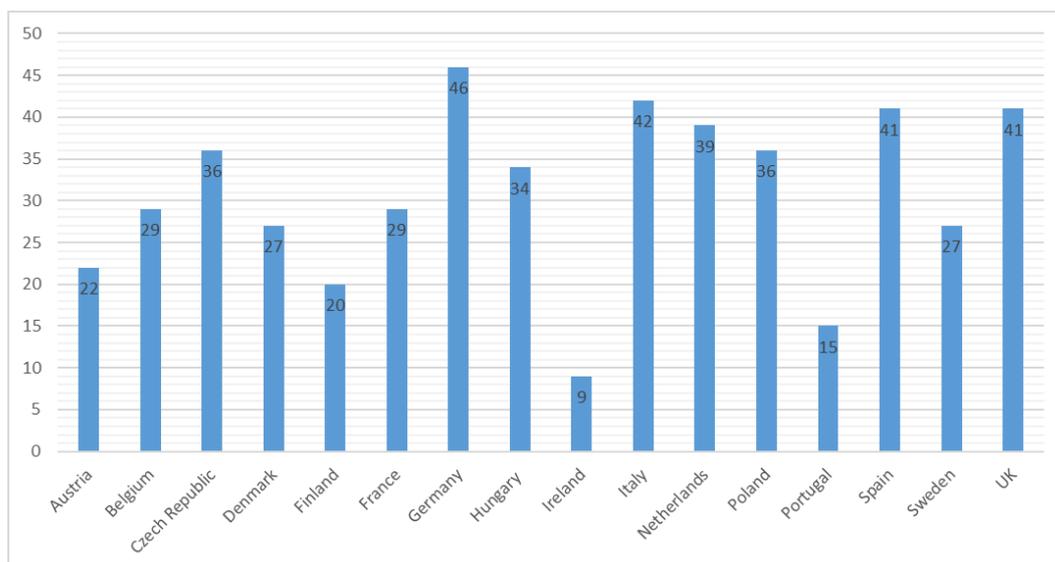
Bei den klinischen Prüfungen mit Schlaganfallpatienten kann Deutschland nur ganz knapp den ersten Platz der genehmigenden EU-Staaten (41) einnehmen, es folgen unmittelbar Spanien (40), Vereinigtes Königreich (39), Italien (38), Niederlande (37), Tschechien (36) und Ungarn (34). Auffällig ist, dass die Abstände im Ranking äußerst gering sind, insgesamt ist auch die Verteilung im Mittelfeld sehr gleichmäßig. Am Ende der Skala rangieren Frankreich (15) Portugal (14) und Irland (8), die aber nicht so deutlich abgeschlagen sind wie in den anderen Indikationen (Abbildung 15).

Abbildung 15: Genehmigte klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)



Das Bild verändert sich im Vergleich mit Abbildung 16 nur geringfügig. Trotz der hinzugekommenen geplanten Anträge für klinische Prüfungen in den 16 ausgewählten EU-Staaten werden die ersten Plätze unter denselben Ländern aufgeteilt, wenn auch in leicht veränderter Reihenfolge.

Abbildung 16: Insgesamt genehmigte und geplante klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)



Deutschland kann den Vorsprung leicht ausbauen (46), Italien (42) folgt auf dem zweiten Platz, gefolgt von Spanien (41) und Vereinigtem Königreich (41) gleichauf. Danach schließen sich Niederlande (39), Tschechien (36), Polen (36) und Ungarn (34) an. Die Werte der EU-Staaten im Mittelfeld und unterem Feld verändern sich kaum, mit Ausnahme von Frankreich (29), welches vom drittletzten Platz deutlich aufsteigen kann.

Tabelle 14: Ranking der ausgewählten EU-Staaten nach Anzahl klinischer Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - (2008-2017)

Rang	EU-Staat	Häufigkeit
1	Deutschland	41 (46)
2	Spanien	40 (41)
3	UK	39 (41)
4	Italien	38 (42)
5	Niederlande	37 (39)
6	Tschechien	36 (36)
7	Ungarn	34 (34)
8	Belgien	28 (29)
9	Dänemark	26 (27)
10	Polen	26 (36)
11	Schweden	25 (27)
12	Österreich	22 (22)
13	Finnland	19 (20)
14	Frankreich	15 (29)
15	Portugal	14 (15)
16	Irland	8 (9)

Häufigkeiten: Anzahl erteilter Genehmigungen, (in Klammern = Gesamtzahl der genehmigten und geplanten klinischen Prüfungen)

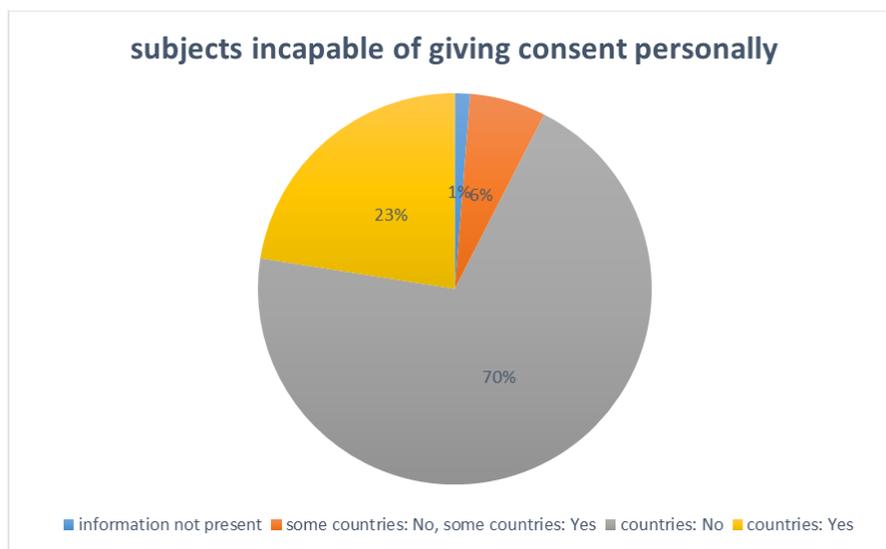
Durch die hinzukommenden Zahlen geplanter Genehmigungen fallen bei den ausgewerteten klinischen Prüfungen mit Notfallpatienten mit Schlaganfall in Tabelle 14 zwei Veränderungen deutlich auf: Polen kann sich um 10 Prüfungen verbessern und landet – zusammen mit Tschechien – auf dem fünften Platz des Rankings. Noch deutlicher ist die Verbesserung von Frankreich um 14 Prüfungen, so dass es sich anstelle von der vorherigen Platzierung unter den letzten drei im guten Mittelfeld der EU-Staaten wiederfindet. Die übrige Reihenfolge der Länder bleibt unverändert.

Beurteilung als vulnerable Personengruppe (Notfall, fehlende Einwilligungsfähigkeit)

Auch bei den klinischen Prüfungen in Notfallsituationen war von hohem Interesse, ob die Prüfungsteilnehmer als „nichteinwilligungsfähige Personen“ („subjects incapable of giving consent personally“) eingestuft wurden (Abbildung 17). Bei insgesamt 80 Datensätzen fehlte in einem Fall

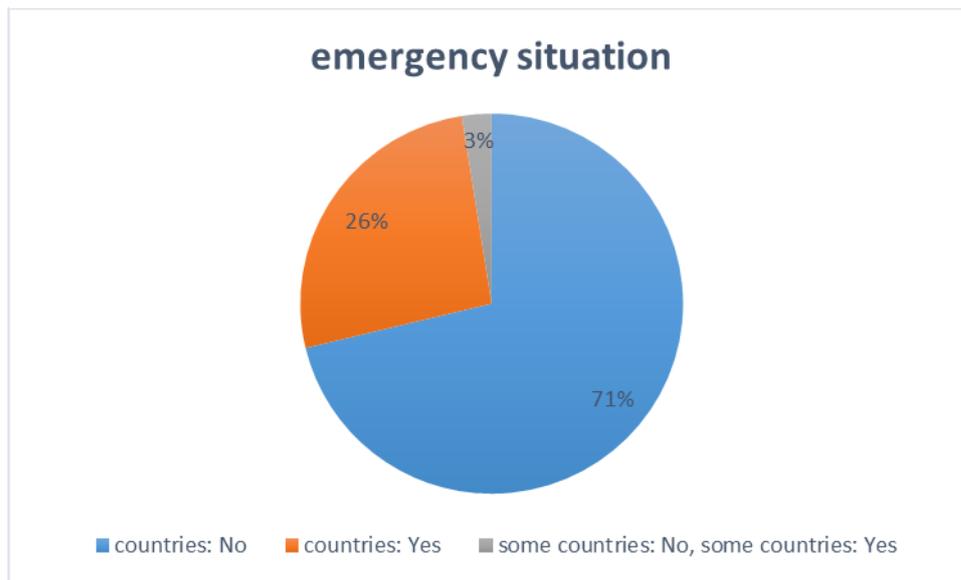
die Angabe („information not present in EudraCT“), bei 56 Prüfungen lautete die Antwort „Nein“ und bei 18 „Ja“. Bei fünf weiteren Prüfungen stuften einige der beteiligten Länder die Teilnehmer als nichteinwilligungsfähig ein, andere Länder schätzten die Teilnehmer scheinbar als einwilligungsfähig ein, da das Kriterium der fehlenden Einwilligungsfähigkeit verneint wurde.

Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als nichteinwilligungsfähig



Von 80 klinischen Prüfungen mit Schlaganfallpatienten nannten 62 die informierte Einwilligung als Einschlusskriterium, während in acht klinischen Prüfungen die fehlende Einwilligung ein Ausschlusskriterium war. Erneut wurden die ergänzenden Angaben („Details of subjects incapable of giving consent“) genauer betrachtet und als Mehrfachnennungen ausgewertet: Bei 16 der registrierten klinischen Prüfungen wurden Erläuterungen für die fehlende Einwilligungsfähigkeit infolge des Schlaganfalls genannt. Diese lauteten beispielsweise: „reduced capacity to give consent“, „cognitive problems due to stroke“, „incapable of giving informed consent due to acute ischemic stroke“. In sieben klinischen Prüfungen wurde ergänzt, dass ein gesetzlicher Vertreter oder sogar der behandelnde oder ein unabhängiger Arzt die Einwilligung erklären könnte. Drei klinische Prüfungen wurden mit dem Hinweis registriert, dass ein Einschluss der betroffenen Patienten in Übereinstimmung mit geltenden Regularien oder gemäß den Beschreibungen im Prüfplan möglich sein soll. Bei den klinischen Prüfungen mit Schlaganfallpatienten war zudem von großem Interesse zu überprüfen, ob der Zustand der Prüfungsteilnehmer bei Registrierung als Notfallsituation („emergency situation“), als Unterfall der „vulnerablen Personen“ („specific vulnerable populations“) eingestuft wurde (Abbildung 18). In 21 Prüfungen wurde dies bejaht, hingegen in 57 verneint. In zwei klinischen Prüfungen gab es in einigen der durchführenden Länder die Einschätzung als Notfall („emergency situation: Yes“), andere hingegen verneinten für dieselbe klinische Prüfung die Notfallsituation („emergency situation: No“).

Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als Notfälle („emergency situation“)



4. Diskussion

Die Ergebnisse der Gesetzes- sowie Datenbankanalyse werden nachfolgend diskutiert und miteinander ins Verhältnis gesetzt. Zunächst werden einige spezielle Aspekte in Umsetzung der CTD in ihren Ausprägungen der Ländergesetze betrachtet. Die abweichende Umsetzung der CTD wird vor dem kulturhistorischen Hintergrund der EU-Staaten und ihrer grundsätzlichen Einstellung zur medizinischen Forschung mit vulnerablen Prüfungsteilnehmern erörtert. Aufschluss darüber geben Regularien, die vor Umsetzung der CTD in den Ländern galten sowie deren Entstehungsgeschichte. Zudem werden die Ergebnisse der Gesetzes- und Datenbankanalyse mit anderen Untersuchungen verglichen und hinsichtlich der an der CTD geübten Kritik überprüft. Auf diesem Wege werden auch die vorab formulierten Forschungsfragen beantwortet. Schließlich wird in Ergänzung zur Datenbankauswertung die Durchführbarkeit klinischer Prüfungen in bestimmten Ländern aus Sicht der Pharmaindustrie thematisiert und ein Ausblick auf das Verbesserungspotenzial durch die Clinical Trials Regulation (CTR) gegeben.

In einem Großteil der untersuchten EU-Staaten besteht die Möglichkeit, dass ein Prüfungsteilnehmer anstelle einer eigenen schriftlichen Einwilligung eine mündliche Erklärung vor einem oder mehreren Zeugen abgeben kann. Diese erleichternde Regelung stellt eine Chance dar, auch solche Personen als Prüfungsteilnehmer einzuschließen, die unter anderen Umständen als Teilnehmer sonst nicht in Frage gekommen wären, da sie nicht lesen oder schreiben können. Damit könnte die Durchführung von klinischen Prüfungen erleichtert werden, indem die benötigte Anzahl an Teilnehmern innerhalb der vorgesehenen Zeit rekrutiert werden kann. Trotz der Ermöglichung der Prüfungsteilnahme unter diesen besonderen Umständen, ergibt sich daraus allerdings eine höhere Hürde. Insbesondere erfordert es einen höheren Aufwand, zwei Zeugen anstelle von einem zu dem

Aufklärungsgespräch hinzuzuziehen. Die Erfordernisse der schriftlichen Dokumentation und die Unbeeinflussbarkeit der Zeugen sind wichtige Voraussetzungen, um die Integrität der Forschung hinsichtlich der informierten Einwilligung zu gewährleisten. Zugleich erschweren sie jedoch die Durchführung klinischer Prüfungen durch die damit einhergehenden formalen Anforderungen. Insofern trägt auch die Regelung, dass die Bezeugung durch eine unabhängige Person ausreichend ist, zur Einstufung der Länder Deutschland, Italien, Frankreich, Spanien, Österreich, Belgien, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Tschechien, Schweden und Finnland als in diesem Aspekt liberal bei.

Nach Auswertung der Ländergesetze kann man von einem allgemeinen, gesetzlich verankerten Vorrang von Erwachsenen- vor Minderjährigen-Studien und dem Vorrang von klinischen Prüfungen mit vollständig einwilligungsfähigen vor solchen mit nichteinwilligungsfähigen Personen sprechen. Diese Maßgabe dient dem berechtigten Schutz der vulnerablen Patienten, erschwert oder verzögert aber zumindest zugleich die Forschung mit solchen Patientengruppen. Die klinischen Prüfungen sollen mit solchen Teilnehmern erfolgen, die das Kollektiv repräsentieren, für welche das Medikament bzw. die Intervention bestimmt ist. Wenn also Medikamente zur Behandlung solcher Erkrankungen erprobt werden sollen, die insbesondere eine pädiatrische Population betreffen, so bedarf es der Teilnahme von Minderjährigen. Dabei gilt jedoch die Einschränkung, dass nicht die erstmalige Erprobung am Minderjährigen erfolgt, sondern nur solche klinischen Prüfungen, um zusätzliche Fragen zu beantworten, z.B. zur altersgerechten Dosierung, da diese nach einer Prüfung am einwilligungsfähigen Erwachsenen noch offenbleiben. Mit der Betrachtungsweise, dass klinische Prüfungen grundsätzlich an einwilligungsfähigen Volljährigen durchgeführt und um solche Aspekte ergänzt werden, die für vulnerable Gruppen bedeutsam sind, ist eine umsichtige Planung und Gestaltung klinischer Prüfungen möglich. Jenen drei Ländern (Dänemark, Finnland, Italien), in denen eine ausdrückliche Regelung zum Vorrang klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen unterblieben ist, kann man insofern größere Liberalität, aber zugleich auch größere Risikobereitschaft in der Forschung mit vulnerablen Patienten unterstellen.

Anstelle der betroffenen nichteinwilligungsfähigen Person, die an einer klinischen Prüfung teilnehmen wird, soll eine vertretungsberechtigte Person die Einwilligung erklären. Minderjährige sind aufgrund ihres Alters und ihrer fehlenden geistigen Reife in der Regel nicht selber einwilligungsfähig. Gesetzliche Vertreter sind somit entweder die Eltern oder ein Vormund als Erziehungsberechtigte bzw. die elterliche Sorge Ausübende. Die Tatsache, dass ein Großteil der untersuchten EU-Staaten die übereinstimmenden Einwilligungen beider Elternteile verlangt, stellt bei der Durchführung klinischer Prüfungen eine praktische Herausforderung insbesondere in den Fällen dar, in denen die Eltern getrennt leben und/oder nicht zu einem gemeinsamen Aufklärungsgespräch bereit sind. Ähnlich schwierig ist es auch bei Elternpaaren, bei denen sich vornehmlich ein Teil um die medizinische Versorgung des Kindes, Arztbesuche etc. kümmert. Wenn aus zeitlichen Gründen nicht beide Eltern an der Aufklärung teilnehmen können, benötigt man anderweitige Lösungen.

Nicht selten scheitert der Einschluss eines Minderjährigen schon an dieser grundlegenden Voraussetzung. Die acht EU-Staaten (Finnland, Irland, Vereinigtes Königreich, Belgien, Österreich, Spanien, Polen, Ungarn), welche die Einwilligung eines Elternteils als ausreichend erachten, wären insofern im Vorteil, da die Gesetzgebung eine Erleichterung für den Einschluss von Minderjährigen in klinische Prüfungen schafft.

Auch volljährige, nichteinwilligungsfähige Personen benötigen jemanden, der für diese stellvertretend eine Einwilligung für die Prüfungsteilnahme erklären kann. In allen untersuchten europäischen Ländern soll in erster Linie ein, von einem Gericht bestimmter, gesetzlicher Vertreter diese Aufgabe übernehmen, wobei zugleich gesetzlich vorgeschrieben ist, wer diese Rolle übernehmen kann. Daneben gestatten aber auch acht Länder (vgl. Tabelle 7), dass eine Vertrauensperson mit Nähebeziehung, in der Regel ein Familienmitglied, die Einwilligung erklären kann (Frankreich, Vereinigtes Königreich, Irland, Dänemark, Finnland, Spanien, Belgien, Niederlande). Häufig wird dies eine Lösung sein, wenn (noch) kein gesetzlicher Vertreter bestimmt wurde. Die Erweiterung des Kreises der einwilligungsbefugten Personen stellt teilweise eine Erleichterung dar, dies geht jedoch auch mit einer hohen Verantwortung für die berechtigten Personen, insbesondere Angehörige, einher. Der Unterschied zwischen einem gerichtlich bestimmten Betreuer, der auch ein Angehöriger sein kann, und einer Person mit Nähebeziehung ist, dass ersterer hinsichtlich seiner Eignung für diese Aufgabe begutachtet und als geeignet eingestuft wurde. Eine familiäre Beziehung kann die Entscheidung über bestimmte, medizinisch notwendige Maßnahmen für den Angehörigen aufgrund der persönlichen Beziehung ggf. auch erschweren.

Auf Grundlage der CTD schreiben verschiedene nationale Gesetze vor, dass eine klinische Prüfung mit Minderjährigen nicht durchgeführt werden kann, wenn der Minderjährige, der die nötige geistige Reife besitzt, seiner Teilnahme ausdrücklich widerspricht oder seine Ablehnung anderweitig zum Ausdruck bringt. Einige EU-Staaten gehen über dieses Erfordernis hinaus und eröffnen sogar die Möglichkeit, dass der Minderjährige eine eigene Einwilligung bzw. Zustimmung (vgl. Abbildung 3) zusätzlich zu der Einwilligung der gesetzlichen Vertreter/Träger der elterlichen Sorge, für eine wirksame Studienteilnahme erteilen kann. Die dafür bestehende, teils gesetzlich vorgeschriebene Altersgrenze ist jedoch unterschiedlich (vgl. Tabelle 5) und hängt letztendlich von der Entscheidung der lokalen EK ab. Die skandinavischen Länder sind bezüglich dieses Aspekts am liberalsten, da sie bereits die Einwilligung des Minderjährigen ab einem bestimmten Alter als ausreichend ansehen. Die Altersstruktur der klinischen Prüfungen mit Minderjährigen in der Indikation „Asthma bronchiale“ gemäß der Auswertung in EU-CTR zeigte deutlich, dass im Untersuchungszeitraum keinerlei klinische Prüfungen in den Altersgruppen der Ungeborenen, Frühgeborenen, Neugeborenen oder Säuglingen und Kleinkinder durchgeführt wurden. Der Anteil erhöhte sich in der Altersgruppe von 2 bis 11 Jahren und ist am höchsten in der Gruppe der Heranwachsenden bis 17 Jahre. Aufgrund dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass Eltern nach wie vor davor zu-

rückschrecken, ihre Einwilligung für die Prüfungsteilnahme zu erteilen, wenn die Kinder noch neugeboren oder im Säuglings- bis Kleinkindalter sind. Ohne die Veranlassung durch eine schwere Erkrankung, an der das Kind leidet, setzen viele Eltern ihr Kind vermutlich ungern der als Risiko empfundenen Ungewissheit einer klinischen Prüfung aus. Möglicherweise nimmt die Bereitschaft der Eltern mit höherem Alter der Kinder zu. Ein weiterer Grund für den erhöhten Anteil Heranwachsender in klinischen Prüfungen könnte auch sein, dass ein Wunsch zur Mitentscheidung über die Teilnahme in diesem Alter verstärkt geäußert wird oder auch höhere Beachtung findet. Einerseits kann die legitimierende, zusätzliche Zustimmung des Minderjährigen einen Vorteil für die Durchführung der klinischen Prüfung bedeuten, in jedem Fall wird damit das Selbstbestimmungsrecht der Minderjährigen gestärkt. Andererseits kann es einen zusätzlichen Aufwand im Aufklärungsprozess darstellen, wenn nicht nur die Einwilligung der/s gesetzlichen Vertreter(s), sondern auch die Zustimmung des Minderjährigen eingeholt werden muss. Dafür müssen geeignete, dem Verständnishorizont angepasste Informationsmaterialien erstellt und zusätzliche Zeit für das Aufklärungsgespräch eingeplant werden.

Wenn die Durchführung einer klinischen Prüfung nicht nur zulässig ist, sofern der Prüfungsteilnehmer selber einen Vorteil daraus erwarten kann, sondern die Forschung zugunsten einer Gruppe gleichartig erkrankter Personen erfolgen darf, eröffnet dies größere forschersische Freiheiten. Das zusätzliche Ziel, einen Nutzen für die Gruppe gleichermaßen erkrankter Personen zu erreichen, entspricht dem Wunsch, mit einer klinischen Prüfung über den Einzelfall hinaus auf weitere Personen übertragbare Ergebnisse zu erzielen. Bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen ist in 13 Ländern ein Gruppennutzen zulässig (Deutschland, Spanien, Italien, Belgien, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Irland, Polen, Tschechien, Ungarn, Finnland, Dänemark und Österreich), was für die Liberalität dieser EU-Staaten spricht. Bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen sehen jedoch nur vier Länder eine vergleichbare Regelung vor (Dänemark, Finnland, Schweden und Ungarn), woran sich zeigt, dass bei dieser Patientengruppe eine entsprechende Regelung als eher heikel eingestuft wird. Ein ernsthaftes Problem würde es darstellen, wenn der Prüfungsteilnehmer gar keinen eigenen Vorteil mehr erwarten dürfte, sondern seine Teilnahme ausschließlich dazu dienen sollte, dass andere Patienten zukünftig profitieren. Dies würde den Prüfungsteilnehmer zum reinen Objekt des medizinischen Versuchs degradieren und ihn für Forschungszwecke instrumentalisieren. Möglicherweise verzichten einige Länder aufgrund dieses Risikos auf eine Regelung zum Gruppennutzen. Um einen Verstoß gegen das z.B. in Art. 1 Abs. 1 des deutschen Grundgesetzes (GG) normierte Grundrecht der Menschenwürde zu vermeiden, sollte im Rahmen einer Güterabwägung stets der Nutzen des einzelnen die Risiken der Prüfungsteilnahme, auch gegenüber einem Nutzen für die Gesellschaft, überwiegen. Ein darüber hinaus gegebener, zusätzlicher Nutzen für die Allgemeinheit gewährleistet den forschersischen Fortschritt.

Wie bereits festgestellt, beinhaltet die CTD keine Regelung zu klinischen Prüfungen mit vorübergehend nichteinwilligungsfähigen Personen in Notfallsituationen. Die sechs EU-Staaten, in deren

nationalen Gesetzen nicht von Notfallstudien die Rede ist (Polen, Portugal, Vereinigtes Königreich, Irland, Dänemark und Schweden), haben diesen Punkt möglicherweise bei exakter Umsetzung der CTD ausgeklammert. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob eine solche Ausnahmeregelung in bestimmten Ländern auf konkrete Ablehnung stößt. Die gesetzliche Regelung von sog. Notfallstudien erleichtert die Durchführung klinischer Prüfungen in bestimmten Indikationen, wie beispielsweise Schlaganfall, für die wissenschaftliche Erkenntnisse dringend benötigt werden. Unbestreitbar sind klinische Prüfungen erforderlich, um eine Versorgung von Patienten in Notfallsituationen mit geeigneten Arzneimitteln sicherzustellen. Begleitend sollten die notwendigen Voraussetzungen geschaffen werden, damit diese Medikamente dann auch an der Zielgruppe getestet werden können. Ohne eine flächendeckende gesetzliche Grundlage in allen EU-Staaten bleibt dieser Forschungszweig weitestgehend verschlossen, und wissenschaftliche Fortschritte werden auf sich warten lassen.

Auf Basis der Auswertung der ausgewählten Bewertungskriterien zu den nationalen Gesetzen (vgl. Tabelle 4) stellt sich der Großteil der EU-Staaten als neutral dar, während drei Länder als besonders liberal und drei weitere Länder als eher restriktiv in der Gesetzgebung zur Teilnahme vulnerabler Patienten an klinischen Prüfungen erscheinen (vgl. Abbildung 6). Bei den drei EU-Staaten mit eher strenger Gesetzgebung (Polen, Italien und Portugal) ist der vorherrschende katholische Glaube eine Gemeinsamkeit, der sich auch in anderen gesellschaftlichen Bereichen niederschlagen kann. Bei stärker religiös geprägten Gesellschaften ist eine auch in medizinischen Belangen eher konservative Haltung nachvollziehbar. Dies zeigt sich regelmäßig bei Themen wie Schwangerschaftsabbruch oder embryonaler Forschung, bei denen sich die Gläubigen an den Maßgaben des Vatikans orientieren.

In Polen existierten laut Iwanowski, P.S. (2007) widersprüchliche Regelungen für den Verzicht auf die Einwilligung eines Teilnehmers in die Notfallforschung: Das polnische Medizinrecht erlaube im Allgemeinen Notfallforschung ohne jegliche Einwilligung, während die Verfassung der Republik Polen und das polnische Arzneimittelgesetz für jede medizinische Forschung die Einwilligung der Teilnehmer oder ihrer Stellvertreter verlangen. Artikel 39 der Verfassung der Republik Polen lautete: „Niemand darf ohne seine freiwillige Zustimmung einem wissenschaftlichen Experiment, einschließlich eines medizinischen Experiments, unterzogen werden“. Różyńska, J., Czarkowski, M. (2007) argumentieren, dass Notfallsituationen, da sie vom polnischen Arzneimittelgesetz, wie von der CTD, nicht erwähnt werden, nicht in den Geltungsbereich dieser Vorschriften fallen und daher durch die Bestimmungen des Berufsgesetzes für Ärzte und Zahnärzte geregelt würden, welches den Verzicht auf die Einwilligung in „äußerst dringenden Fällen, in denen das Leben eines Menschen in Gefahr ist“, zulasse. Diese Anwendung sei jedoch auf therapeutische im Gegensatz zu nicht-therapeutischen Versuchen beschränkt. Obwohl Różyńska, J., Czarkowski, M. (2007) einräumen, dass die Mehrheit der polnischen Rechtswissenschaftler die genannte Regelung als unverein-

bar mit der polnischen Verfassung kritisieren, plädieren sie für eine verfassungsfreundliche Interpretation. Iwanowski, P.S. (2007) hingegen interpretiert die Vorschriften über die Ersatzzustimmung vorübergehend nichteinwilligungsfähiger Erwachsener als restriktiv, da sie nur die Vormundschaftsgerichte bei dauerhaft nichteinwilligungsfähigen erwachsenen Patienten zur ersatzweisen Einwilligung berechtigten. Familienmitglieder oder Ehepartner seien zur Einwilligung oder Zustimmung nicht befugt. Aufgrund der fehlenden praktischen Umsetzung sei die Regelung zu Notfallsituationen in Polen nutzlos, höchstwahrscheinlich aufgrund der Unfähigkeit, sie in der Praxis umzusetzen. Im Hinblick auf die Notfallforschung bestätigt sich die konservative Haltung Polens, und die sich widersprechenden Gesetze verhindern einen konkreten Fortschritt auf diesem Forschungsgebiet.

Von den südeuropäischen Ländern scheinen Portugal und Italien die strengste Gesetzgebung zu klinischen Prüfungen zu besitzen. Gemäß Wiedermann, C.J., et al. (2007) gab es vor der Umsetzung der CTD in Italien eine formelle Rechtsgrundlage für die medizinische Forschung am Menschen, einschließlich einer Regelung zu Notfallsituationen: Wenn es in einer solchen Situation weder möglich war, eine informierte Einwilligung des Patienten noch des gesetzlichen Vertreters einzuholen, sei der Einschluss eines solchen Prüfungsteilnehmers unter bestimmten Voraussetzungen dennoch möglich gewesen. Allerdings heißt es in Artikel 5 des Gesetzesdekrets Nr. 211 vom 24. Juni 2003, mit welchem die CTD in Italien umgesetzt wurde: „Klinische Versuche an Erwachsenen, die nicht in der Lage sind, eine informierte gesetzliche Einwilligung [...] zu erteilen, sind nur zulässig, wenn [...] die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters eingeholt wurde [...]“. Nach Einschätzung von Petrini, C. (2013) habe dieser restriktive Ansatz verhindert, dass Personen, die nicht durch einen gesetzlichen Vertreter vertreten sind, an Studien teilnehmen können, unabhängig von der Größe oder Wahrscheinlichkeit der Risiken, die sie eingehen könnten. Zudem stellen Gainotti, S., et al. (2010) fest, dass in Italien Verwandte nicht automatisch "gesetzlich befugte Vertreter" seien und weder in der klinischen Praxis noch in der medizinischen Forschung eine informierte Zustimmung erteilen könnten. Aufgrund einer Änderung des italienischen Zivilgesetzbuches im Jahr 2004 sei die juristische Person in Italien ein „Betreuer“ („amministratore di sostegno“), der vom Vormundschaftsrichter ernannt wird. Das Gesetz sehe allerdings eine Hierarchie von Familienmitgliedern vor, die als Bevollmächtigte ernannt werden können. Demzufolge führte die Umsetzung der CTD in Italien tatsächlich zu einer strengeren Gesetzesauslegung und bedeutete einen Rückschritt gegenüber der bisherigen Rechtslage.

Spanien als weiteres katholisch geprägtes Land befindet sich in der Auswertung hingegen im guten neutralen Mittelfeld. Pérez-Cárceles, M.D., et al. (2002) zufolge bestanden, trotz der Pflicht des Arztes, die Zustimmung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters vor der Behandlung einzuholen, in Spanien lange paternalistische Einstellungen, insbesondere bezüglich Minderjähriger, fort. Die Gesellschaft erkenne Minderjährige zunehmend als freie Akteure mit eigener Persönlichkeit an, allerdings bereite die Berücksichtigung der Rechte von Minderjährigen auf Information,

Anhörung und eventuell eigene Zustimmung weiterhin große Schwierigkeiten aufgrund widersprüchlicher Regelungen. Das spanische Allgemeine Gesundheitsgesetz besage in Artikel 10: „[...] vor jedem medizinischen Eingriff ist eine vorherige schriftliche Zustimmung erforderlich“, obwohl eine Ausnahme gemacht werde, wenn der Patient geistig nicht in der Lage ist, solche Entscheidungen zu treffen; da in diesem Fall Familienmitglieder oder gesetzliche Vertreter die Entscheidung treffen würden. Wenn ein Patient nicht reif genug sei, um in eine medizinische Intervention einzuwilligen, regele das Gesetz, dass die Eltern oder gesetzlichen Vertreter ihre Einwilligung geben müssen. Da Artikel 162.1 des spanischen Zivilrechts laute: „Eltern, die das Sorgerecht für ihre Kinder haben, vertreten diese auch rechtlich, außer in Fällen, die sich auf die Rechte der Person beziehen, in denen das Kind, in Übereinstimmung mit dem Gesetz und mit ausreichender Reife, für sich selbst handeln kann“, solle die Zustimmung eines „hinreichend reifen“ Minderjährigen rechtsgültig sein. Dem widerspreche allerdings Artikel 155 des spanischen Strafgesetzes „In Bezug auf Körperverletzung [...] wird die Zustimmung eines Minderjährigen oder einer Person, die als inkompetent gilt, nicht als rechtsgültig anerkannt“. Dieser Artikel könne auch auf medizinische Behandlungen angewendet werden, die zwar als im Interesse des Patienten liegend angesehen werden, aber ohne Einwilligung vorgenommen wurden. Das – seinerzeit – geltende spanische Recht (Gesetz 41/2002) erlaubte laut Pérez-Cárceles, M.D., et al. (2006) Menschen über 16 Jahren, eine unabhängige Einwilligung zu geben, bevor sie eine Behandlung erhalten, obwohl sie unter bestimmten Umständen, z.B. für die Teilnahme an klinischen Prüfungen, 18 Jahre alt sein müssen. Es werde jedoch eingeräumt, dass die intellektuelle und emotionale Fähigkeit der Jugendlichen, die Auswirkungen der Behandlung zu verstehen, möglich sei und daher ihre Einwilligung trotz des Alters eine gültige Meinung sein könne. Dennoch sollen in Situationen mit schwerwiegenden Risiken und in Übereinstimmung mit der ärztlichen Entscheidung die Eltern informiert und ihre Entscheidung berücksichtigt werden. Die vorhandenen Ansätze in der spanischen Gesetzgebung für die Berücksichtigung der Zustimmung Minderjähriger wurden durch die Umsetzung der CTD beibehalten und ausgebaut.

Frankreich rangiert eher im unteren neutralen Bereich mit Tendenz zu strenger Gesetzgebung. Nur auf den ersten Blick ist die Einstufung Frankreichs als konservativ im Hinblick auf die Teilnahme vulnerabler Patienten an klinischen Prüfungen verwunderlich. Da Frankreich historisch bedingt seinen Bürgern ein großes Mitspracherecht einräumt und diese dasselbe regelmäßig durch Maßnahmen wie Bürgerinitiativen oder Streiks einfordern, würde man annehmen, dass auch die Selbstbestimmung in medizinischer Hinsicht einen großen Stellenwert in Frankreich hat. Tatsächlich blickt der Begriff der informierten Einwilligung in der klinischen Versorgung laut Moumjid N, Callu M-F (2003) in Frankreich auf eine lange Historie zurück, beginnend mit einer Rechtsprechung aus dem Jahr 1910 zur Notwendigkeit der Einholung einer informierten Einwilligung. Im Bereich der klinischen Forschung überwache die Nationale Kommission zum Schutz der menschlichen Subjekte der

biomedizinischen Forschung die Einholung einer schriftlichen Einwilligung der Teilnehmer, welche durch das Gesetz „Huriet-Serusclet“ vom 20. Dezember 1988 ins Leben gerufen wurde. Das Gesetz verpflichtete die Prüfarzte für klinische Versuche, die Patienten über Zweck, Risiken und Vorteile der vorgeschlagenen Forschung zu informieren und eine unterzeichnete Einwilligung einzuholen, so Durand-Zaleski, I.S., et al. (2008). Insbesondere Minderjährige unter 18 Jahren, geistig behinderte Erwachsene, und Menschen, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht mehr einwilligungsfähig sind (z.B. im Koma oder bei Alzheimer) gelten als rechtlich nicht einwilligungsfähig und als gefährdete Forschungsobjekte, so dass sie besonderen Schutz genießen. Bezüglich Minderjähriger und Erwachsener unter Vormundschaft lege das französische Gesetz über Patientenrechte und die Qualität der Gesundheitsversorgung vom 4. März 2002 laut Moumjid N, Callu M-F (2003) fest, dass diese um ihre Zustimmung gebeten werden müssen, wenn sie in der Lage sind, ihre Präferenzen auszudrücken und an der Entscheidungsfindung mitzuwirken. Wenn der Einzelne seine Präferenzen nicht ausdrücken könne, seien Interventionen oder Untersuchungen nicht gestattet. Annane, D., et al. (2004) zufolge sehe das „Huriet-Serusclet“-Gesetz vor, dass „[...] Patienten in Notfallsituationen nur dann zur Teilnahme an einer Forschung aufgefordert werden können, wenn die Forschung wahrscheinlich einen direkten und bedeutenden Nutzen für die Patienten hat“, darüber hinaus könne „das Protokoll [...] vorsehen, dass auf die informierte Zustimmung des Patienten verzichtet werden kann und dass nur dann eine stellvertretende Einwilligung eingeholt wird, wenn sie anwesend sind [...]“. Trotz der frühzeitig etablierten Regelungen zur informierten Einwilligung, ist auch Frankreich ein vorrangig katholisches Land, welches zudem auf eine lange Tradition einer politisch konservativen Regierung zurückblickt. Darin könnte die Zurückhaltung in der Forschung mit vulnerablen Patienten begründet sein.

Der Einfluss der aktuellen wie vergangenen politischen Verhältnisse in den Ländern darf grundsätzlich als Einflussfaktor nicht außer Acht gelassen werden. So hatten insbesondere die südeuropäischen EU-Staaten (Spanien, Italien, Portugal) bis Mitte des 20. Jahrhunderts unter faschistischen Diktaturen zu leiden. In Deutschland und Österreich haben sich die politische Vergangenheit des Nationalsozialismus und die in dieser Zeit verübten – auch medizinischen – Verbrechen stark auf die Regularien zur Forschung am Menschen ausgewirkt und diese Historie befindet sich stets in einem Spannungsverhältnis zum gleichermaßen angestrebten medizinischen Fortschritt. Somit weisen beide Länder Vorschriften zu klinischen Prüfungen mit vulnerablen Patienten auf, die ohne eine deutliche Ausrichtung, teils streng und teils liberal sind. Insofern verbindet die politische Vergangenheit auch diese beiden Länder und in der Gesamtbetrachtung reicht es nur für eine neutrale Einstufung. Nach Spranger, T.M. (2001) bestimmten in Deutschland 1931 die sog. „Richtlinien für neuartige Heilbehandlung und für die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen“: „Versuche an Kindern oder jugendlichen Personen unter achtzehn Jahren sind unstatthaft, wenn sie das Kind oder den Jugendlichen auch nur im Geringsten gefährden.“ Nur wenige Jahre später seien

diese Bestimmung bekanntlich mit Füßen getreten worden, so dass sich das amerikanische Militärtribunal I am 20. August 1947 genötigt sah, in seinem Urteil im Nürnberger Ärzteprozess allgemeine Richtlinien über die Zulässigkeit ärztlicher Experimente an Menschen aufzustellen. Nach diesem sog. „Nürnberger Codex“ müssen Versuchspersonen „genügend Kenntnis von und Einsicht in die Bestandteile des betreffenden Versuchs haben“, also geschäftsfähig sein. Versuche an Minderjährigen oder Geisteskranken wären demzufolge ausgeschlossen. In jüngerer Zeit werde dieses Verdikt freilich so nicht mehr aufrechterhalten. Die revidierte Deklaration des Weltärztebundes (DoH, 1996) über die Rechte des Patienten erachtete beispielsweise Forschungsmaßnahmen auch an Einwilligungsunfähigen für zulässig, wenn die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters in Form des „informed consent“ erteilt worden sei. Im Falle des dringend indizierten eigennützigen Eingriffs sei sogar diese Einwilligung entbehrlich. Besonders behutsam habe die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer 1997 Position bezogen: Die fremdnützige Forschung werde hier prinzipiell als unvertretbar gewertet. Eine Ausnahme solle dann zugelassen werden, wenn verschiedene Schutzkriterien erfüllt seien, insbesondere, wenn hinreichend exakte Anhaltspunkte des gesetzlichen Vertreters, die auf eine Bereitschaft des Einwilligungsunfähigen schließen lassen, an dem Versuch teilzunehmen und keine widerstrebenden Willensäußerungen des Betroffenen selbst, vorlägen.

Die osteuropäischen Staaten, die erst nach 2004 der EU beigetreten sind, blicken politisch auf eine kommunistisch regierte Vergangenheit zurück. Durch den sog. „Eisernen Vorhang“ waren diese Länder als Teil der Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken (UdSSR) jahrzehntlang von Europa abgeschnitten und die Bürger hatten wenige persönliche Freiheiten. Allerdings zeichnet sich zwischen den untersuchten ehemaligen „Ostblock-Staaten“ kein einheitliches Bild ab, da die Gesetzgebung zu medizinischer Forschung in Ungarn eher liberal, in Tschechien neutral und in Polen streng zu sein scheint. Simek, J., et al. (2012) erläutern am Beispiel Tschechien, dass während des Sozialismus eine Diskrepanz zwischen Rechtsnormen und Praxis bestanden habe. Obwohl das Gesetz Nr. 20/1966 Slg. („Über die Gesundheitsfürsorge des Volkes“) vage die Pflicht der Ärzte erklärte, die Kranken zu informieren, habe der Arzt entschieden, ob und wie viele Informationen er/sie übermittelte. Die damals praktizierte sog. „Medizin der Geheimhaltung“ wurde als größter Fehler des Systems identifiziert, heute habe das tschechische Gesundheitswesen diese definitiv aufgegeben. Zunächst an den Universitätskliniken sei die „informierte Einwilligung“ vor allem dank regelmäßiger Kontakte mit westeuropäischen Ärzten eingeführt und als Mittel zur Dokumentation der Zustimmung der Patienten zu invasiveren Untersuchungs- und Therapieverfahren genutzt worden. Ein wichtiger zusätzlicher Impuls sei die Verabschiedung der „Europäischen Konvention über Menschenrechte und Biomedizin“ durch das tschechische Parlament im Jahr 2001 gewesen, die zu Änderungen in der tschechischen Gesundheitsgesetzgebung führte: Im Jahr 2007 wurde der Ministerialerlass Nr. 64/2007 über die Dokumentation im Gesundheitswesen verabschiedet, dessen Be-

standteil die gesetzliche Regelung der informierten Einwilligung sei. Da die informierte Einwilligung in der Tschechischen Republik durch Vorgabe der EU umgesetzt wurde, werde sie oft als ein rein formales Instrument verstanden. Die osteuropäischen Staaten haben sich nach der sozialistischen Vergangenheit offenbar in unterschiedlichem Maße der EU-Gesetzgebung zur klinischen Forschung geöffnet.

Tendenziell werden die skandinavischen Länder als eher liberal und fortschrittsorientiert angesehen, was sich in der Gesellschaft sowie auch im Bereich der Forschung bemerkbar macht. Auch wenn in der Auswertung Dänemark und Finnland deutlicher als liberal herausstechen, so bewegt sich Schweden zumindest im neutralen Mittelfeld. Der Dissertation von Länsimies-Antikainen, H. (2009) zufolge berücksichtige die nationale finnische Gesetzgebung die Forschungsethik und den Schutz der individuellen Rechte im Gesundheitswesen in mehreren Gesetzen und Erlassen. Die wichtigsten Gesetze zur informierten Einwilligung in Finnland seien das „Medizinische Forschungsgesetz“ und das „Gesetz über den Status und die Rechte von Patienten“. Bemerkenswert daran sei, dass Finnland 1992 das erste Land war, das ein Gesetz über den Status und die Rechte von Patienten erließ. Als eines der ersten Länder habe Finnland 1999 auch ein Gesetz über medizinische Forschung erlassen. Das finnische Gesetz über medizinische Forschung an Personen (Nr. 488/1999), welches aufgrund der CTD überarbeitet wurde (Nr. 294/2004), setzt die europäischen Vorgaben gänzlich um und geht hinsichtlich der Notfallforschung sogar noch darüber hinaus. Die Auswertung der Gesetzestexte stellt die sog. „Benelux-Länder“ Belgien und Niederlande als gegenüber der Forschung offen und tolerant eingestellt dar. Beide Länder verfügen über eine erbliche konstitutionelle Monarchie, gelten aber gesellschaftlich als aufgeschlossen. Gemäß van der Voort, P.H.J., et al. (2006) wurde die CTD erst fünf Jahre nach Verabschiedung in das niederländische Gesetz über medizinische Forschung am Menschen („Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen“, WMO) umgesetzt. Dieses betreffe die gesamte medizinisch-wissenschaftliche Forschung an Personen, die Verfahren unterzogen werden oder Verhaltensregeln befolgen müssen. Die erste Version wurde bereits 1999 umgesetzt. Nach Feststellung von van Dijk, Y., et al. (2003) enthielt das WMO spezifische Regeln für die Einholung der informierten Einwilligung, insbesondere für Minderjährige und Patienten, die zumindest vorübergehend nicht in der Lage seien, ihre eigenen Interessen zu beurteilen und eine informierte Einwilligung zu erteilen. Das WMO habe nicht die Absicht gehabt, diese Gruppe von der medizinischen Forschung auszuschließen und gestattete, dass Forschung in Notfallsituationen ohne Einwilligung durchgeführt werde, solange Umstände vorherrschten, die es unmöglich machten, eine Einwilligung zu erhalten und wenn die Forschung einen direkten Nutzen für die Versuchsperson haben könne. Laut van der Voort, P.H.J., et al. (2006) habe das Hauptproblem für die Intensivmedizin bislang darin bestanden, dass Eltern, erwachsene Kinder und Geschwister nicht als Vertreter nichteinwilligungsfähiger Patienten angesehen wurden, eine Gesetzesänderung im Mai 2005 sollte helfen, das Problem zu überwinden:

Dadurch sei eine hierarchische Struktur der Vertreter für die Erteilung der Einwilligung nach Aufklärung eingeführt worden. Diese Änderung habe die Einholung der Einwilligung für klinische Forschung bei kritisch kranken Patienten, die nicht in der Lage sind, eine informierte Einwilligung zu erteilen, erleichtert. Allerdings kritisierten van Dijk, Y., et al. (2003), dass das WMO nur die stellvertretende Einwilligung durch Ehepartner oder Lebensgefährten vorsehe und dennoch eine beträchtliche Anzahl von Patienten von der Forschung auf Intensivstationen ausschließe, z.B. unverheiratete Erwachsene ohne Lebensgefährten, geschiedene oder verwitwete Erwachsene mit Eltern sowie erwachsene Kinder.

Das Vereinigte Königreich erreicht in der Auswertung einen eher mittleren Wert. Politisch kann Großbritannien auf einen stetigen Wechsel zwischen konservativer und liberaler Regierung zurückblicken und hat sich durch die Gründung der Kirche von England früh von der katholischen Kirche emanzipiert. Das katholisch geprägte Irland findet sich ebenfalls im neutralen Bereich wieder.

Dixon-Woods, M., Angell, E.L. (2009) zufolge gibt es in England und Wales zwei getrennte Regelungen für die Forschung mit Erwachsenen, denen die Fähigkeit zur Einwilligung fehlt: den „Mental Capacity Act 2005“ (MCA) und die „Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004“. Der MCA trat in England und Wales in zwei Stufen im April und Oktober 2007 in Kraft und habe zum ersten Mal einen umfassenden Rechtsrahmen für die Entscheidungsfindung im Namen von Erwachsenen ab 16 Jahren geboten, die nicht in der Lage seien, selbst Entscheidungen zu treffen. Eines seiner Merkmale sei eine Reihe von Anforderungen, die die Einbeziehung nichteinwilligungsfähiger Erwachsener in die Forschung regeln. Das Gesetz löse damit ein aus Sicht von Fachleuten und Forschern über lange Zeit bestehendes Problem, obwohl es gerade klinische Prüfungen mit Prüfpräparaten (Clinical Trials of Investigational Medicinal Products, CTIMPs) ausschließe. CTIMPs, an denen Erwachsene beteiligt sind, denen es an Einwilligungsfähigkeit mangle, würden durch die Verordnung über Humanarzneimittel (klinische Prüfungen) von 2004 gesondert geregelt. Trotz vieler Ähnlichkeiten zwischen den beiden Regulierungsregimes, gebe es wichtige Unterschiede, da CTIMPs die Zustimmung eines gesetzlichen Vertreters und Nicht-CTIMPs die Konsultation eines Beraters erfordern.

Nach Umsetzung der CTD in den EU-Mitgliedsstaaten beabsichtigte die EU Kommission im Jahr 2009 im Rahmen eines dreimonatigen öffentlichen Konsultationsverfahrens, unbeabsichtigte Konsequenzen der CTD zu identifizieren sowie Verbesserungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Zu diesem Zweck wurde ein Papier mit dem Titel „Assessment on the Functioning of the Clinical Trials Directive 2001/20/EC“ (European Commission, 9 October 2009) erstellt, in dem insbesondere der Schlüsselaspekt Nr. 4 „Anpassung von Besonderheiten bei Studienteilnehmern und Studiendesign“ zu erwähnen ist. In diesem Abschnitt wurden zwei problematische Beispiele dargestellt: Einerseits solle die Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie gefördert werden, wobei zugleich rechtliche Regelungen für den Schutz des einzelnen Kindes vorgesehen wer-

den müssten. Andererseits wurde die Durchführung klinischer Prüfungen in Notsituationen thematisiert: Das Konzept der vorherigen Einholung der Einwilligung des betroffenen Patienten eigne sich nicht für Notsituationen, wie beispielsweise nach einem Schlag- oder Herzanfall. Nach eigener Feststellung der EU Kommission (European Commission, 9 October 2009) werde die CTD diesen besonderen Anforderungen nicht gerecht, erkennbar daran, dass seit Inkrafttreten der CTD nur 532 Notfallstudien in der EU durchgeführt worden seien, dies entspräche einem Wert von 2,38% aller seitdem durchgeführten und in der EudraCT-Datenbank registrierten klinischen Prüfungen. Innerhalb der EU kämen divergierende Standards bei der Durchführung von klinischen Prüfungen in Notfallsituationen zur Anwendung, in ca. zehn Mitgliedsstaaten würden entsprechende Gesetzgebungen existieren, welche die Durchführung klinischer Prüfungen in Notfällen erlaubten. Zur Abhilfe schlug die EU Kommission sowohl hinsichtlich der pädiatrischen als auch der Notfallstudien eine Überarbeitung der CTD vor. Die Konsultationsteilnehmer wurden sowohl nach geeigneten Maßnahmen befragt, wie klinische Forschung für Kinderarzneimittel bei gleichzeitigem Schutz der Studienteilnehmer gefördert werden könne, als auch um Einschätzung gebeten, welche nationale Regelung zur Handhabung von klinischen Prüfungen in Notfallsituationen unter Berücksichtigung der Patientenrechte gute Erfahrungen mit sich gebracht habe. Die Auswertung der rund 100 Antworten von Krankenhäusern, Forschern, akademischen Sponsoren, Pharmaunternehmen, Auftragsforschungsinstituten („Clinical Research Organisation“, CRO), nationalen Behörden, EK und Patientenorganisationen mündete in der Zusammenfassung, dass bei Kinderarzneimittelstudien die Herausforderung in erster Linie nicht in den rechtlichen Voraussetzungen, sondern vielmehr in der Risikoeinschätzung seitens der EK und Versicherungsanbieter, sowie in personellen und finanziellen Ressourcen lägen. Nach Aussage vieler Befragungsteilnehmer würden viele klinische Prüfungen mit Kindern automatisch als hochriskante Studien eingestuft, ohne dabei das Risiko der aktuell üblichen Therapie zu berücksichtigen. Hinsichtlich der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Notfallpatienten wurde die Situation im Lichte der CTD einhellig als unbefriedigend zusammengefasst. Es wurden zahlreiche Verbesserungsvorschläge am Beispiel von Gesetzen einiger Mitgliedsstaaten sowie Drittländern wie der Schweiz oder den USA unterbreitet. So bezeichnete z.B. die „Association of Clinical Research Organizations“ (ACRO) (Association of Clinical Research Organizations 8 January 2010) die klinische Forschung für pädiatrische Arzneimittel als äußerst kontrovers, da es in den meisten Ländern eine unterschiedliche Gesetzgebung gebe in Bezug auf die Anforderungen an Zustimmung und Einwilligung sowie die Anforderung, die Entscheidung, insbesondere die Verweigerung der Behandlung eines Minderjährigen, zu respektieren. Selbst innerhalb des Vereinigten Königreichs unterscheide sich die Gesetzgebung in Schottland von der in England und Wales. Die Gesetzgebung zu klinischen Versuchen müsse sehr sorgfältig ausgearbeitet werden, um sicherzustellen, dass die Rechte der Patienten durch die Teilnahme an Versuchen nicht geschmälert würde. Darüber hinaus würde ACRO (Association of Clinical Research Organizations 8 January 2010) eine Leitlinie zur Einwilligung von Patienten in pädiatrische oder

Notfallstudien begrüßen, die in allen Mitgliedsstaaten zur Verfügung stünde. ACRO (Association of Clinical Research Organizations 8 January 2010) stimmte zu, dass das Thema der klinischen Notfallversuche in der zukünftigen Gesetzgebung behandelt werden solle. Die Definitionen der Rechtsfähigkeit zur Einwilligung seien im Zivil- und Strafrecht verankert und unterschieden sich von Land zu Land erheblich. Die CTD befasse sich mit den Grundsätzen für Versuche an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen, aber es gebe keinen solchen Text für Notfallsituationen. In einigen Fällen (z.B. bei Bewusstlosigkeit) könne der Notfall mit einer Entmündigung verbunden sein; es gebe jedoch auch andere Umstände, in denen der Notfall nicht zu einer solchen Entmündigung führen würde. In ähnlicher Weise könne eine Entmündigung mit Situationen verbunden sein, die nicht mit einem Notfall zusammenhängen, wie z.B. eine geistige Entmündigung; daher solle eine gesonderte Gesetzgebung in der CTD vorgesehen werden. Die beiden letztgenannten Begriffe seien jedoch möglicherweise bereits in der Gesetzgebung der Mitgliedsstaaten definiert und es könne schwierig sein, sie zu überarbeiten. In ähnlicher Weise handhabe jeder Mitgliedsstaat derzeit die Einwilligung nichteinwilligungsfähiger Erwachsener auf unterschiedliche Weise, was ebenfalls eine Herausforderung für eine Änderung darstellen könne. Nach Einschätzung der Europäischen Koalition krebserkrankter Patienten (European Cancer Patient Coalition (ECPC)) (EUROPEAN CANCER PATIENT COALITION 10 January 2010) bestehe eine ethische Notwendigkeit, Kinderarzneimittel zu untersuchen, da die bei Erwachsenen gewonnenen Daten nicht auf Kinder extrapoliert werden könnten. Viele der zur Behandlung von krebserkrankten Kindern verwendeten Medikamente seien, obwohl in der klinischen Praxis gut etabliert, für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht angemessen zugelassen. Was die Entwicklung neuer Medikamente betreffe, so zögerten Pharmaunternehmen, Studien zur Bewertung neuer Krebs-Chemotherapeutika zur Anwendung bei Kindern zu unterstützen. Diese Haltung werde aus wirtschaftlichen Gründen sowie aufgrund rechtlicher, administrativer und ethischer Herausforderungen bei der Durchführung klinischer Studien an Kindern eingenommen. Gegenwärtig seien die Grenzen für pädiatrische Forschung ohne direkten Nutzen in zwei europäischen Dokumenten definiert: Gemäß der „Europäischen Konvention über Menschenrechte und Biomedizin“ des Europarates dürfe solche Forschung nur dann genehmigt werden, wenn sie „minimale Risiken und minimale Belastungen“ mit sich bringe. Im Gegensatz dazu empfehle die EU in einer Anleitung für die Anwendung der Richtlinie über klinische Prüfungen im Hinblick auf Studien mit Minderjährigen im Falle eines Nutzens für die Gruppe von Kindern mit derselben Krankheit, „eine geringfügige Erhöhung gegenüber dem minimalen Risiko“ zuzulassen. Nach Einschätzung der ECPC (EUROPEAN CANCER PATIENT COALITION 10 January 2010) sei Artikel 5 der CTD zur Forschung an Patienten, die nicht in der Lage seien, eine informierte Einwilligung zu erteilen, so formuliert, dass er auf die Bedürfnisse von Personen eingehe, die über lange Zeiträume oder dauerhaft nichteinwilligungsfähig sind. Eine klinische Prüfung könne nur dann durchgeführt werden, wenn die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters eingeholt wurde. Dies werde in vielen Notfällen, wenn ein Patient plötzlich

und vielleicht vorübergehend nichteinwilligungsfähig sei, schwierig sein. In einigen Ländern, wie z.B. im Vereinigten Königreich und Spanien, gebe es keine Bestimmungen für einen gesetzlichen Vertreter für diese Patienten. Das bedeute, dass der verantwortliche Arzt die Verantwortung für die Aufnahme des Patienten in die klinische Prüfung übernehme. In den Niederlanden könne zumindest in akuten Notfällen die Einwilligung des Lebenspartners gegeben werden. In Irland und Österreich sei die Situation schwieriger: Gesetzliche Vertreter könnten nicht schnell gestellt werden und existierten in der Regel nicht einmal, da ein gesunder erwachsener Mensch keinen gesetzlichen Vertreter benötige. Daher seien viele Studien, die früher in der Notfallmedizin durchgeführt wurden, nach Inkrafttreten der CTD nicht mehr möglich.

Das Projekt "Impact on Clinical Research of European Legislation" (ICREL) (Klingmann, I., et al., 15 June 2009), welches fünf Jahre nach Umsetzung der CTD die erreichten Veränderungen überprüfen sollte, stellte fest, dass der Umfang der Gesetzgebung zu klinischen Prüfungen in den zehn Ländern, die im Jahr 2008 dem ECRIN-Netzwerk angehörten (Österreich, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich) stark variierte, da in einigen Ländern der Fokus auf Studien mit Arzneimitteln läge, während in anderen Ländern der Schutz der Teilnehmer in allen Kategorien klinischer Forschung im Vordergrund stünde. Eine wichtige Schlussfolgerung lautete, dass als Konsequenz der divergierenden Umsetzung der CTD in die nationalen Gesetze nur eine partielle Harmonisierung bei der Regulierung von klinischen Arzneimittelstudien erreicht worden sei, welche die Durchführung multinationaler Studien weiterhin erschweren würde. Nur in einigen Ländern existierten Gesetze, die einen Verzicht auf eine informierte Einwilligung für vorübergehend nichteinwilligungsfähige Erwachsene erlaubten, während es in anderen Ländern keine solche Gesetzgebung gäbe. Laut ICREL (Klingmann, I., et al., 15 June 2009) habe die EU-Gesetzgebung die besonderen Bedürfnisse von Intensivmedizin und Notfallforschung außer Acht gelassen, die Situation für klinische Forschung mit Kindern habe sich im Vergleich zur früheren Rechtslage durch die CTD verbessert. Hinsichtlich der Berücksichtigung anderer vulnerabler Gruppen in der klinischen Forschung bedürfe die Einbeziehung von Patientenvertretern weitergehender Prüfung.

Wie schon durch das ICREL-Projekt (Klingmann, I., et al., 15 June 2009) und die Untersuchung der EU Kommission zur Umsetzung der CTD (2009) festgestellt wurde, bestand eine Notwendigkeit zur Überarbeitung der CTD. Der durch die systematische Gesetzesanalyse gewonnene Eindruck, dass aufgrund der Gesetzgebungsfreiheiten, welche die CTD den EU-Mitgliedsstaaten einräumte, ein „Flickenteppich“ heterogener Regelungen entstanden ist, bestätigt insofern die veröffentlichten Ergebnisse der vorausgegangenen Untersuchungen. Allerdings offenbarte sich erst in der methodischen Gesetzesauswertung die Bandbreite der abweichenden nationalen Regelungen und welche Aspekte der CTD in den EU-Staaten nicht oder nur lückenhaft umgesetzt wurden. Die Öffnungsklauseln der CTD haben es den Ländern ermöglicht, ihre jeweilige national geprägte Hal-

nung in die Gesetzgebung zu übertragen, wobei sich die jeweiligen Tendenzen deutlich abzeichneten. Die Defizite der Transformation in nationales Recht zeigten sich insbesondere darin, dass bereits die Bedürfnisse der vulnerablen Prüfungsteilnehmer nicht einheitlich definiert wurden, um in die Landesgesetze übernommen werden zu können. Grundlagen für klinische Prüfungen während des für die Datenbankanalyse gewählten Zeitraums von 2008 bis 2017 waren vielfach noch im jeweiligen EU-Staaten begründete gesetzliche Maßstäbe. Die Durchführbarkeit von klinischen Prüfungen mit Kindern, nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen oder Notfallpatienten wurde von teils gänzlich unterschiedlichen Voraussetzungen bestimmt.

Als Stärke der eigenen Untersuchung wird die systematische Gesetzesanalyse angesehen, welche durch die angewandte Methodik einer quantitativen Auswertung mittels spezifischer, wiederkehrender Variablen bzw. Items dazu geführt hat, dass aus Gesetzestexten messbare und miteinander vergleichbare Ergebnisse generiert werden konnten. Die Neuartigkeit der Auswertung ist aus der Kombination von juristischer Exegese und naturwissenschaftlicher Analytik entstanden. Als geringfügige Schwäche der eigenen Untersuchung wird die Datenbank EU-CTR, welche als Auswertungsgrundlage zur Verfügung stand, eingestuft. Informationsgehalt und Aussagekraft der ausgewerteten Ergebnisse hängen von der Qualität der vorgefundenen Datenbasis ab. Diese Qualität wird bestimmt durch die Eingaben der Nutzer einerseits, aber auch durch Überprüfungen des Datenbankanbieters hinsichtlich Implausibilitäten andererseits. So könnte es unter Umständen eine strategische Vorgehensweise der Sponsoren darstellen, wenn bei der Registrierung der klinischen Prüfungen eine geplante Durchführung in weiteren Staaten innerhalb und außerhalb der EU/des EWR angegeben wurde, um die klinische Prüfung internationaler und somit bedeutsamer erscheinen zu lassen. Wenn auch nicht Gegenstand dieser Untersuchung, so wäre aber zukünftig die Nachverfolgung sämtlicher untersuchter klinischer Prüfungen bis zu ihrer regulären oder vorzeitigen Beendigung und Publikation von großem Interesse, um zu überprüfen, ob diese in sämtlichen Ländern, in denen sie geplant waren, tatsächlich durchgeführt wurden. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Datenbank EU-CTR nicht für den Zweck einer derartigen Auswertung programmiert und vermutlich zuvor auch nicht dazu genutzt wurde. Durch diesen neuartigen Ansatz bot sich allerdings auch die Chance, die vorhandenen Mängel zu identifizieren, zu benennen und Verbesserungsvorschläge für die zukünftige Gestaltung derartiger Datenbanken zu unterbreiten.

Die Analyse der in der Datenbank EU-CTR registrierten klinischen Prüfungen hat durchweg gezeigt, dass zwischen 40 % (Patienten mit Alzheimer-Demenz, vgl. Abbildung 14) und 70 % (Notfallpatienten mit Schlaganfall, vgl. Abbildung 17) der Teilnehmer von den Durchführenden nicht als nichteinwilligungsfähig und somit nicht als spezifisch vulnerable Patientengruppe eingeschätzt wurden. Bei Minderjährigen mit Asthma bronchiale lag der Wert bei 50 % (vgl. Abbildung 11). Es gab auch das Phänomen in multinationalen klinischen Prüfungen, dass bei ein und derselben Prüfung einige registrierende Länder die fehlende Einwilligungsfähigkeit der Teilnehmer („subjects incapable of giving consent personally“) verneinten, während andere Länder diese bejahten: Je

nach Population lag dieser Anteil bei 6 % (Notfallpatienten), 12 % (dauerhaft nichteinwilligungsfähige Erwachsene) oder 15 % (Minderjährige). In 1 bis 15 % der klinischen Prüfungen fehlte die Angabe zur Einwilligungsfähigkeit sogar vollständig, was bei Forschungsvorhaben in diesen spezifischen Populationen nicht passieren sollte. Erschreckend groß ist zudem der Anteil der klinischen Prüfungen mit Schlaganfallpatienten (71 %), die nicht als Notfallsituation („emergency situation“) eingestuft wurden. Dies korrespondiert mit der Zahl der als quasi einwilligungsfähig eingestuften Teilnehmer, so dass offenbar keine Notwendigkeit für eine stellvertretende Einwilligung gesehen wurde. Auch wenn diese Auszählung ohne genaue Betrachtung der Einschlusskriterien zur Beurteilung des Schweregrads des Schlaganfalls erfolgte, handelte es sich der Recherche nach um Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Daher wäre eine umsichtiger Beurteilung der Patienten in diesen klinischen Prüfungen, auch im Hinblick auf die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien, wünschenswert gewesen. Warum klinische Prüfungen mit Schlaganfallpatienten ggf. – in bestimmten Ländern – nicht als Notfallsituationen registriert wurden, könnte an den fehlenden nationalen Vorschriften liegen, da dies immerhin in sechs von 16 untersuchten EU-Staaten nicht ausdrücklich geregelt wurde. Auch wenn der Genehmigung der klinischen Prüfung hohe Hürden durch die zuständigen Behörden und EK vorgeschaltet sind, könnte darin dennoch ein Versuch zur Umgehung geltender Vorschriften bzw. zur Ausnutzung des Fehlens derselben gesehen werden. Es kann vorliegend nur von den im EU-CTR-Register vorhandenen Informationen ausgegangen werden und davon auf die tatsächliche Studiendurchführung geschlossen werden, da regelmäßig der Prüfplan als Vorlage für die Registrierung in der Datenbank dient. Selbst wenn es sich um Eingabefehler, sei es aufgrund von Unwissenheit oder Flüchtigkeit, handeln sollte, so spricht dies für einen zu nachlässigen Umgang mit diesen wichtigen Gesichtspunkten.

Im Rahmen der Datenbankanalyse klinischer Prüfungen in den ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten hat sich gezeigt, dass einige Länder besonders häufig, andere dagegen besonders selten, vertreten sind. Sowohl bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen, nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen als auch Notfallpatienten wurden die meisten klinischen Prüfungen in Deutschland beantragt, auch Länder wie Spanien, Italien, Frankreich und das Vereinigte Königreich waren sehr oft vertreten. Speziell Notfallstudien wurden auch häufiger in den osteuropäischen Ländern Tschechien, Ungarn und Polen beantragt. Hingegen landeten EU-Staaten wie Österreich, Irland und Portugal oft in allen Patientengruppen auf den hinteren Plätzen. Verschiedene Erklärungsmöglichkeiten bieten sich an, warum einige Länder besonders häufig für die Durchführung klinischer Prüfungen frequentiert und andere hingegen quasi vernachlässigt wurden.

Im direkten Vergleich der Ergebnisse der Gesetzesanalysen mit denen der Datenbankauswertung offenbaren sich teilweise Übereinstimmungen, aber auch erhebliche Abweichungen. Hinsichtlich der EU-Staaten mit der liberalsten Gesetzgebung bezüglich minderjähriger Prüfungsteilnehmer (vgl. Abbildung 2) fand sich lediglich hinsichtlich Spanien (Platz 4) und Polen (Platz 5) eine Über-

einstimmung, da in beiden auch in höherem Maße klinische Prüfungen mit Minderjährigen beantragt worden waren (vgl. Abbildungen 9 und 10). Bezüglich der Gesetzgebung zu nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen ergab sich keinerlei Deckungsgleichheit mit den Ergebnissen der Datenbankauswertung: In keinem der als rechtlich liberal eingestuften Länder (vgl. Abbildung 4) fand eine Mehrzahl von klinischen Prüfungen in dieser Population statt (vgl. Abbildungen 12 und 13), so dass hier tatsächlich das erheblichste Defizit zu verzeichnen ist. Bei Betrachtung der Gesetzgebung zu Notfallpatienten (vgl. Abbildung 5) war zumindest hinsichtlich der liberalsten Länder Niederlande (Platz 2) und Deutschland (Platz 3) eine Korrelation mit dem klinischen Studienregister festzustellen, da in diesen EU-Staaten tatsächlich klinische Prüfungen mit dieser vulnerablen Patientengruppe beantragt wurden (vgl. Abbildungen 15 und 16). Insbesondere die teilweise erheblichen Abweichungen zwischen den restriktiven gesetzlichen Voraussetzungen und der Anzahl tatsächlich durchgeführter klinischer Prüfungen in einigen EU-Staaten führen unweigerlich zu der Frage, ob möglicherweise gesetzliche Vorschriften aus Unwissenheit nicht beachtet oder in Kenntnis des Rechtsbruchs gar bewusst ignoriert werden. Eine zukünftige Untersuchung dieses Gesichtspunkts könnte aufschlussreiche Erkenntnisse bringen.

Argumente, die für die wiederkehrende Wahl derselben Länder sprechen, wären zunächst angestammte Gewohnheiten oder auch gute Erfahrungen mit den Behörden oder EK, die zu einer Routine im Antragsprozess geführt haben. Zudem können langjährige gute Beziehungen und bestehende Kontakte der Sponsoren zu bestimmten medizinischen Einrichtungen dazu führen, dass wiederholt klinische Prüfungen in demselben Land durchgeführt werden. Insbesondere im Bereich kommerzieller klinischer Prüfungen spielen wirtschaftliche Gründe eine wichtige Rolle, dazu können die Höhe der Antragsgebühren oder auch die Dauer des Genehmigungsverfahrens zählen, wenn durch die schnelle Bearbeitung früher mit der klinischen Prüfung begonnen werden kann. Auch die Kosten des jeweiligen Gesundheitssystems im Hinblick auf „Case Payments“ oder den Mehrwertsteuersatz zählen zu den wirtschaftlichen Faktoren, die manche Länder attraktiver erscheinen lassen können als andere.

Mögliche Erklärungen, warum andere Länder wiederum seltener für die Durchführung klinischer Prüfungen gewählt werden, könnten sprachliche Barrieren sein. Einige Landessprachen, speziell der osteuropäischen Länder, gehören zu den weniger verbreiteten und teilweise hat sich Englisch als universale Sprache ggf. noch nicht bei allen Behörden durchgesetzt, wodurch möglicherweise der Austausch im Rahmen des Antragsverfahrens erschwert wird. Zu berücksichtigen ist auch wiederum der Kostenfaktor, insbesondere bezüglich der Übersetzung von Dokumenten in die Landessprache, mit denen die Teilnehmer aufgeklärt und eingeschlossen werden können. Zu einigen Behörden und Einrichtungen der EU-Staaten, die beispielsweise erst später der EU beigetreten sind, bestehen unter Umständen noch nicht so gute Kontakte für eine Zusammenarbeit. Auch die geringere Größe mancher Länder könnte aufgrund der geringeren Anzahl potenzieller Prüfungsteilnehmer eher gegen die Entscheidung sprechen, dort eine klinische Prüfung durchzuführen.

Noch vor EU-Beitritt wurde für viele klinische Prüfungen gerne auf die osteuropäischen Staaten ausgewichen, da hier geringere regulatorische Hürden vorlagen und die Patientenrekrutierung aufgrund einer nicht flächendeckend vorhandenen Gesundheitsversorgung einfacher war. Da seit Beginn der EU-Osterweiterung teils 15 Jahre vergangen sind, dürfte sich dieser Aspekt inzwischen relativiert haben, da in allen Ländern die CTD gilt und zukünftig die CTR gelten wird.

Eine Untersuchung der „Publicis Healthcare Consulting“ (Publicis Healthcare Consulting, 5. August 2014) im Auftrag des europäischen Dachverbands der nationalen Verbände forschender Pharmaunternehmen („European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations“, EFPIA) aus dem Jahr 2012, zur Attraktivität Europas zur Durchführung klinischer Prüfungen im internationalen Vergleich, hat gezeigt, dass die meisten Studien der Phasen 1 bis 4 in absteigender Reihenfolge in den Ländern Deutschland, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Belgien, Spanien, Italien, Polen, Niederlande, Tschechien, Ungarn, Schweden und Österreich durchgeführt wurden, wobei diese Zahlen zu 80% mit den Registrierungen aus der Datenbank „Clinicaltrials.gov“ korrelieren. Allerdings fehlten hierzu Interpretationen oder Erklärungsversuche, wodurch diese Zahlen veranlasst wurden. Gemessen an der Landesgröße und Anzahl der Einwohner waren laut der EFPIA-Studie insbesondere die skandinavischen Länder (Finnland, Dänemark und Schweden) sowie verschiedene osteuropäische Staaten ([Estland], Tschechien, Ungarn, [Slowakei, Lettland, Bulgarien], Polen) bei der Patientenrekrutierung am erfolgreichsten. Das Erreichen der geplanten Patientenzahlen stellt ein wesentliches Erfolgskriterium pharmazeutischer Forschung dar. Dieses entscheidende Merkmal kann auf jeden Fall dazu beitragen, dass solche Länder häufiger für die Durchführung klinischer Prüfungen ausgewählt werden. Aber insbesondere die Investitionskraft und -bereitschaft der Pharmaindustrie scheint die Anzahl der klinischen Prüfungen in den europäischen Staaten in die Höhe zu treiben. Gemäß einer Auswertung der EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2019), beruhend auf einer Zusammenführung erhobener Zahlen der Mitgliedsverbände im Jahr 2017, wurde in absteigender Reihenfolge in den exemplarischen 16 EU-Staaten das größte Budget in die Forschung und Entwicklung investiert: 1) Deutschland, 2) Vereinigtes Königreich, 3) Frankreich, 4) Belgien, 5) Dänemark, 6) Italien, 7) Spanien, 8) Schweden, 9) Niederlande, 10) Polen, 11) Irland, 12) Österreich, 13) Finnland, 14) Ungarn, 15) Portugal und 16) Tschechien. Dabei bewegen sich jedoch nur die ersten vier Länder in höheren vierstelligen Millionenbeträgen, die letzten sieben investieren hingegen „nur“ zwei- bis niedrigere dreistellige Millionenbeträge.

Insgesamt scheinen somit vor allem finanzielle Gründe sowie Erfahrungswerte, jedoch nicht eine systematische Gesetzesanalyse, bisher der entscheidende Faktor für die Länderauswahl zu sein. Wenn man die Auswertung der Ländergesetze (vgl. Tabelle 4) berücksichtigt, würde es sich für die Sponsoren klinischer Prüfungen mit Minderjährigen eher anbieten, die klinischen Prüfungen in skandinavischen Ländern wie Dänemark und Finnland durchzuführen, auch eine Berücksichtigung von Polen, Belgien oder Österreich könnte sich lohnen. Ebenfalls in den klinischen Prüfungen mit

nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen könnten skandinavische Länder wie Finnland, Dänemark und Schweden aufgrund ihrer liberaleren Gesetze das Interesse der Sponsoren wecken, ebenso wie das weniger beachtete Ungarn. Zu guter Letzt zeigt die Gesetzesanalyse zu Notfallpatienten, dass die Sponsoren Ländern wie den Niederlanden, Österreich, Dänemark und Belgien mehr Aufmerksamkeit schenken sollten.

Gemäß einem ersten Bericht der EMA an die EU Kommission zur „Paediatric Regulation“ (PR) (European Medicines Agency, 8 July 2012) konnte seit 2008 ein Anstieg von klinischen Prüfungen mit Neugeborenen (Altersgruppe 0-23 Monate) als Teilnehmern festgestellt werden, zuvor war diese Gruppe nahezu nicht repräsentiert. Gerade die Beteiligung so junger Prüfungsteilnehmer stellt ein sensibles Thema dar, da eine ausgewogene Balance zwischen dem Therapiebedürfnis dieser Patienten und der gesetzlich vorgeschriebenen Vermeidung doppelter oder überflüssiger klinischer Prüfungen gefunden werden muss. Durch die Vorgabe der PR, dass jedes neue Arzneimittel auf seine Geeignetheit zur Anwendung bei Kindern zu überprüfen sei, habe sich ein Wandel in der pharmazeutischen Entwicklung vollzogen. An die Stelle der früheren Ansicht „Schutz vor klinischen Prüfungen“ sei die neue Auffassung getreten, dass Kinder mit klinischen Prüfungen geschützt werden müssen. Die zusammenfassende Aussage lautete, dass die PR dazu geführt habe, die Versorgung von jungen Patienten mit geeigneten Arzneimitteln zu einem integralen Bestandteil der Arzneimittelentwicklung zu machen. Allerdings traf die EU Kommission im 10-Jahres-Bericht zur PR (European Commission, 2017) die Feststellung, dass neben einem positiven Einfluss der Kinderarzneimittel-Verordnung auf die gesamte Arzneimittelentwicklung keine eindeutige Aussage über die Entwicklung reiner Kinderindikationen getroffen werden könne. Bislang würden seitens der pharmazeutischen Industrie scheinbar Projekte priorisiert, die mit einer Erwachsenen-Entwicklung verknüpft seien. Einen Fortschritt in der Erforschung seltener pädiatrischer Erkrankungen könne man noch nicht verzeichnen, ein Zusammenwirken mit der Gesetzgebung zur Entwicklung seltener Medikamente müsse daher untersucht werden.

In einem „Draft Reflection Paper“ der EMA im Zuge ihrer „Geriatric medicines strategy“ (European Medicines Agency, 18 May 2017) wurden ältere, ggfs. gebrechliche, Teilnehmer in klinischen Prüfungen charakterisiert. Das EMA-Papier orientiert sich an Erwägungsgrund 15 der CTR: „Um die Behandlungsmöglichkeiten für schutzbedürftige Personengruppen, wie gebrechliche oder ältere Menschen, Menschen, die an mehreren chronischen Krankheiten leiden, und psychisch Kranke, zu verbessern, sollten Arzneimittel, die voraussichtlich von erheblicher klinischer Bedeutung sind, eingehend und angemessen auf ihre Wirkung bei diesen spezifischen Bevölkerungsgruppen geprüft werden, auch hinsichtlich der Anforderungen, die sie angesichts der Besonderheiten dieser Bevölkerungsgruppen und zum Schutz von Gesundheit und Wohl der zu diesen Gruppen gehörenden Prüfungsteilnehmern erfüllen müssen.“ Auch hier lautete das Fazit, dass klinische Prüfungen stets unter Beteiligung gerade solcher Patienten durchgeführt werden sollten, die die Ziel-

population repräsentieren. Die Entwicklung altersgerechter Medikationen zur Therapie charakteristischer Alterserkrankungen (z.B. Alzheimer) gewinnt im Lichte des demographischen Wandels immer stärker an Bedeutung. Wie bereits erörtert, wird bei erwachsenen Personen zwischen solchen unterschieden, die aufgrund gesundheitlicher Umstände dauerhaft oder – wegen einer akuten Erkrankung – nur vorübergehend die Fähigkeit verloren haben, alle Umstände der Situation, in der sie sich befinden, zu begreifen. In beiden Fällen soll ein gesetzlicher Vertreter berechtigt sein, stellvertretend für die – temporär – nichteinwilligungsfähige Person die Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung zu erklären. Allerdings ist die Entscheidung, ob eine Person tatsächlich in ihrer Entscheidungsfähigkeit eingeschränkt ist, im Einzelfall schwierig zu treffen, so dass es zu zwei möglichen Fehlerszenarien kommen könnte: Entweder könnte eine Einwilligung von einer Person eingeholt werden, die (unerkant) in ihrer Entscheidungsfähigkeit eingeschränkt und leicht beeinflussbar ist, so dass dieser „informed consent“ als ungültig zu werten wäre. Andererseits könnte einem kompetenten Patienten die Einwilligungsfähigkeit abgesprochen und stattdessen die Einwilligung einer ggfs. rechtlich nicht legitimierten Ersatzperson, z.B. Angehöriger, eingeholt werden. In letzterem Vorgehen wäre eine Verletzung der Selbstbestimmungsrechte des Patienten zu sehen.

Obwohl Arzneimittel für alle Menschen entwickelt und zugelassen werden und der Patient in der Realität männlich oder weiblich, alt oder jung ist, werden die sog. vulnerablen Gruppen in den meisten klinischen Prüfungen nicht ausreichend repräsentiert. Es muss insbesondere berücksichtigt werden, dass ein Arzneimittel, welches in einer spezifischen Dosierung bei einem jungen Erwachsenen gut wirkt, aufgrund des unterschiedlichen Gewichts, eines schnelleren oder langsameren Stoffwechsels o.ä. bei einem Kind oder einem alten Menschen vollkommen andere Wirkungen und Nebenwirkungen entfalten könnte. Vor allem Kinder sind keine „kleinen“ Erwachsenen und benötigen ihrer psychologischen und physiologischen Entwicklung angemessene Arzneimittel.

Der Verzicht auf Forschung an nichteinwilligungsfähigen Patienten erfolgte in der Vergangenheit häufig in der wohlgemeinten Absicht, diese Personen damit vor Schaden zu bewahren. Andererseits hätte ein Verzicht jeglicher Forschung unter Beteiligung dieser Personen zur Folge, dass man bewusst auf Fortschritte in der Erkennung und Behandlung spezifischer Krankheiten verzichten würde. Der intendierte Schutz würde sich somit tatsächlich nachteilig auf die Heilungschancen Nichteinwilligungsfähiger auswirken. Demgegenüber böte eine gut geplante klinische Prüfung die Chance, dass die belastenden Maßnahmen durch den zu erzielenden Nutzen aufgewogen oder sogar überwogen werden. Daher ist es notwendig, auch zukünftig gesetzliche Möglichkeiten zu schaffen und auszuschöpfen, um medizinische Forschung unter Beteiligung von nichteinwilligungsfähigen Personen durchzuführen.

4.1. Ausblick: Klinische Prüfungen unter der Clinical Trials Regulation (CTR)

Die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (EU) 536/2014 (Clinical Trials Regulation, CTR) wurde am 16. April 2014 verabschiedet und kann gemäß Bekanntmachung im europäischen Amtsblatt in der beschlossenen Fassung frühestens zwei Jahre später wirksam werden. Mit Wirksamwerden wird die CTR die bislang in Europa geltende CTD ersetzen und ohne Umsetzung in nationale Rechtsakte unmittelbar rechtliche Wirkung entfalten. Das Wirksamwerden ist zudem entscheidend von der Funktionsfähigkeit des neu einzurichtenden CTIS für klinische Prüfungen abhängig. Insbesondere durch den Austritt des Vereinigten Königreichs aus der EU und dem damit verbundenen Umzug der EMA nach Amsterdam hat sich diese technische Umsetzung wiederholt verzögert.

Eine tatsächlich bedeutsame Überarbeitung der CTD durch die CTR erfolgte im Bereich der klinischen Prüfungen mit Notfallpatienten, welche nun in der CTR spezifisch geregelt ist. Durch die direkte Anwendbarkeit in den Mitgliedsstaaten können solche Länder, die bislang über keine nationale Regelung verfügten, nun unter entsprechenden Bedingungen Notfallstudien durchführen. Kein wesentlicher Fortschritt ist jedoch bei den klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen zu verzeichnen. Obwohl derartige Studien gemäß CTR nun auch zum Nutzen einer Gruppe betroffener Patienten möglich sein sollen, sind die EU-Staaten nach wie vor berechtigt, in nationalen Gesetzen davon abzuweichen und derartige Prüfungen mit Gruppennutzen zu untersagen oder anderweitig strenger zu regeln. Insbesondere die im Zuge der CTR neu hinzugekommenen Regelungen zur fremdnützigen Forschung bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen, d.h., mit einem Gruppennutzen für Patienten, die an derselben Krankheit leiden, sowie zu klinischen Prüfungen in Notfallsituationen, hätten das Potenzial, die Durchführbarkeit solcher Forschungsprojekte in allen EU-Staaten zu bestärken. Ob sich diese Hoffnung erfüllt, ist wiederum maßgeblich von eventuellen Ausnahmen in den Landesgesetzen unter Inanspruchnahme der Öffnungsklauseln abhängig. Deutschland beispielsweise hat entschieden, gruppennützige Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen nur in den Fällen zuzulassen, in denen eine Person noch im Zustand der Einwilligungsfähigkeit vorab eine gültige Patientenverfügung erlassen hat.

Zukünftige Erhebungen aus Auswertungen, optimaler Weise aufgrund der in CTIS registrierten klinischen Prüfungen, könnten zeigen, ob sich die Anzahl der genehmigten und durchgeführten klinischen Prüfungen mit Angehörigen der vulnerablen Patientengruppen erhöht hat. Das im Rahmen der CTR ins Leben gerufene CTIS (ehemals als „EU Portal and Database for Clinical Trials“ bezeichnet) soll in Zukunft das von der EMA gehostete EudraCT ersetzen, sobald dieses die technischen Voraussetzungen erfüllt und uneingeschränkt einsatzfähig ist. Das Systemaudit für CTIS ist für den Dezember 2020 und die Live-Schaltung für Dezember 2021 geplant (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation>, letzter Aufruf am 13.07.2020). Auch wenn das EU-CTR Register nicht fortgeführt oder in das neue Regis-

ter integriert werden soll, ist nach aktuellem Stand dennoch geplant, das Register mit seinem Bestand an registrierten Studien zu Dokumentationszwecken bestehen zu lassen. Da in Zukunft die transparente Veröffentlichung zu nahezu allen Phasen klinischer Prüfungen über das mit CTIS verbundene Portal erfolgen soll, könnte man diese Nachverfolgung für neue klinische Prüfungen vereinfacht durchführen. Ohne eine Überführung der älteren, bereits abgeschlossenen klinischen Prüfungen in dasselbe Portal, wird sich dieser Anspruch jedoch nicht für alle Arzneimittelprüfungen erfüllen.

Es wäre wünschenswert, wenn das neue CTIS auch genutzt werden könnte, um systematisches Wissen über die erfassten klinischen Prüfungen zu generieren und wissenschaftliche Analysen zur Beantwortung von konkreten Forschungsfragen zu ermöglichen. Dafür wäre es hilfreich, wenn im Gegensatz zu den Voraussetzungen in EudraCT bereits bei der Erfassung mehr Antwortmöglichkeiten aus zuvor definierten Katalogen zur Verfügung gestellt würden, um große Mengen an Freitexteingaben zu vermeiden. Allerdings steht zu befürchten, dass auch beim Konzept des CTIS in erster Linie darauf geachtet wurde, dass der Erfassungsprozess aus regulatorischer Sicht für die Antragsteller systematisch und bedienerfreundlich ist und für die Behörden die zur Entscheidung über den Antrag erforderlichen Angaben enthält. Für die Qualität einer Datenbank ist es unerlässlich, dass der Anbieter zunächst einheitliche Kriterien festlegt und dann Eintragungen durch die Nutzer ermöglicht, die sich an diesen Kriterien orientieren müssen. Dadurch sollte nicht ausgeschlossen sein, dass die Antragsteller an der Entstehung der Datenbank mitwirken und relevante Verbesserungsvorschläge aus Sicht der Anwender einbringen. Tatsächlich kann eine gemeinsame Entwicklung der Behörden unter Berücksichtigung der Bedürfnisse der Anwender sehr dazu beitragen, dass eine Datenbank ein sinnvolles Tool für alle Beteiligten darstellt. Zudem sollten wissenschaftliche Publikationen zu klinischen Prüfungen stets unter Verweis auf die Registrierungsnummer des klinischen Studienregisters erfolgen, da andernfalls der Rückschluss von der Datenbankregistrierung auf die teils Jahre später veröffentlichten Ergebnisse erschwert würde. Auch hier böte sich ein Verbesserungspotenzial durch die CTIS-Datenbank an, ggf. durch Verlinkungen mit den bekannten Literaturdatenbanken wie z.B. „Medline“, „PubMed“ und „Web of Science“, oder wenn in diesen Datenbanken gezielt nach der CTIS-Registernummer recherchiert werden könnte.

Durch den Erlass der überarbeiteten europäischen Regelungen zu klinischen Prüfungen als EU-Verordnung, damit diese direkt in den Mitgliedsstaaten Wirksamkeit entfalten, konnte das Risiko erneut national unterschiedlicher Umsetzungen minimiert werden. In den EU-Mitgliedsstaaten wird dennoch eine Anpassung der nationalen Abwicklungsprozesse auf die CTR erforderlich sein. Eine dreijährige Übergangsfrist, innerhalb derer die Regelungen der Richtlinie und der Verordnung nebeneinander gelten werden, soll die Umstellung auf das neue System erleichtern. Dem Schutz der Prüfungsteilnehmer sowie der informierten Einwilligung bei der Durchführung klinischer Prüfungen wurde im Gesetzestext der CTR durch die Schaffung des Kapitels 5 („Protection of subjects

and informed consent“) große Bedeutung beigemessen (European Parliament, 16 April 2014). Bereits in den Erwägungsgründen 15, 19, 27, 30 bis 32 sowie 34 bis 36 wird auf die Notwendigkeit eingegangen, die Bedürfnisse von besonders schutzbedürftigen Prüfungsteilnehmern zu berücksichtigen. Nach der Vorstellung des europäischen Gesetzgebers sollen Arzneimittel, die voraussichtlich von erheblicher klinischer Bedeutung sind, um die Behandlungsmöglichkeiten für schutzbedürftige Personengruppen, wie gebrechliche oder ältere Menschen, Menschen, die an mehreren chronischen Krankheiten leiden, und psychisch Kranke, zu verbessern, eingehend und angemessen auf ihre Wirkung bei diesen spezifischen Bevölkerungsgruppen geprüft werden. Bei der Bewertung von klinischen Prüfungen, an denen Prüfungsteilnehmer in Notfallsituationen, Minderjährige, nichteinwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer, schwangere und stillende Frauen sowie gegebenenfalls andere identifizierte spezifische Bevölkerungsgruppen, wie ältere Menschen oder Menschen, die an seltenen oder äußerst seltenen Krankheiten leiden, beteiligt sind, sollen spezifische Experten hinzugezogen werden, damit deren Bedürfnisse entsprechend beachtet werden. Gemäß Art. 10 der CTR sollen vulnerable, besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppen auch bei der Bewertung durch EK besondere Berücksichtigung finden, z.B. gemäß Abs. 1 bei minderjährigen Prüfungsteilnehmern durch die Hinzuziehung von spezifischem pädiatrischem Fachwissen oder gemäß Abs. 2 bei nichteinwilligungsfähigen Personen durch Fachwissen zu der spezifischen Erkrankung oder der betreffenden Patientengruppe. Die Bestimmungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer, wie sie in der CTD beschrieben waren, sollen beibehalten werden. Obwohl die CTR auf Harmonisierung und Vereinheitlichung all jener Aspekte ausgerichtet ist, bei denen eine Harmonisierung durch die CTD noch nicht gelungen ist, sind an einigen Stellen Öffnungsklauseln verankert worden, die den Mitgliedsstaaten nationale Gestaltungsspielräume einräumen, um abweichende Regelungen in den nationalen Durchführungsgesetzen zu treffen. Diese Klauseln werden teilweise eingeleitet mit den Worten „Die Mitgliedsstaaten können vorsehen, dass ...“ oder „Es sollte den Mitgliedsstaaten überlassen bleiben ...“ oder es wird darauf hingewiesen, dass nationales Recht unberührt bleibt. Gemäß Erwägungsgrund Nr. 27 soll es den Mitgliedstaaten überlassen bleiben festzulegen, wer der gesetzliche Vertreter nichteinwilligungsfähiger Personen und Minderjähriger ist, da sich die Regelungen von Mitgliedsstaat zu Mitgliedsstaat unterscheiden. Insbesondere für nichteinwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer (Art. 31) und Minderjährige (Art. 32) sollen besondere Schutzmaßnahmen getroffen werden. Die Mitgliedsstaaten sollen zusätzliche Maßnahmen beibehalten, die diese Personen betreffen. Wenn ein Prüfungsteilnehmer entgegen den Vorgaben internationaler Leitlinien wie der DoH, nicht in der Lage sein sollte, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen, so könnte die mündliche Einwilligung durch geeignete andere Mittel wie z.B. durch Ton- oder Bildaufzeichnungsgeräte aufgezeichnet werden. Um den unterschiedlichen Anforderungen an die Qualifikation der aufklärenden Person in den EU-Mitgliedsstaaten Rechnung zu tragen, ist gemäß Erwägungsgrund Nr. 30 vorgesehen, dass das vorherige Gespräch mit einem potenziellen Prüfungsteilnehmer

durch ein Mitglied des Prüfungsteams geführt wird. Die aufklärende Person muss für diese Aufgabe nach dem nationalen Recht des Mitgliedstaats, in dem die Rekrutierung stattfindet, qualifiziert sein. Dies muss nicht in jedem Mitgliedsstaat zwangsläufig ein Arzt sein, in manchen Mitgliedsstaaten kann die Aufklärung auch durch andere entsprechend ausgebildete Personen erfolgen. Es wird empfohlen, dass der Prüfer alle relevanten Umstände, die die Entscheidung eines potenziellen Prüfungsteilnehmers zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung, beeinflussen könnten – insbesondere die Zugehörigkeit zu einer wirtschaftlich oder sozial benachteiligten Gruppe oder eine mögliche institutionelle oder hierarchische Abhängigkeit – berücksichtigt, um zu bescheinigen, dass die Einwilligung nach Aufklärung aus freien Stücken erteilt und nicht unangemessen beeinflusst wurde.

5. Zusammenfassung

Abweichend vom grundsätzlichen Erfordernis der informierten Einwilligung einer Person für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung, dürfen unter speziellen Voraussetzungen auch nichteinwilligungsfähige (sog. vulnerable) Personen Teilnehmer sein. Zu diesen zählen insbesondere Minderjährige aufgrund ihres Alters sowie Erwachsene, die aufgrund ihres Gesundheitszustands - wegen einer Akutsituation - vorübergehend oder dauerhaft nicht einwilligungsfähig sind. Über einen langen Zeitraum existierten in der Europäischen Union (EU) insgesamt keine systematischen und einheitlichen Vorgaben für klinische Prüfungen. Dies sollte durch die 2001 erlassene „Clinical Trials Directive“ (CTD) geändert werden. Sie zielte auf die Harmonisierung aller in der EU geltenden gesetzlichen Vorschriften zu klinischen Prüfungen ab, ermöglichte durch Öffnungsklauseln sowie unregelmäßig belassene Aspekte dennoch nationale Abweichungen bei der Implementierung in die Landesgesetze. Durch eine systematische Gesetzesanalyse in 16 EU-Staaten sowie eine sich über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren erstreckende, retrospektive Datenbankauswertung eines europäischen klinischen Studienregisters wurden diese nationalen Abweichungen qualitativ und quantitativ untersucht. Anhand der Analyse zeigte sich zunächst ein überwiegend homogenes Bild, da alle einbezogenen Ländergesetze Regelungen für die Teilnahme von Minderjährigen und dauerhaft nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen vorsehen. Die Unterschiede zwischen den EU-Staaten treten erst im Detail zum Vorschein. Bezüglich klinischer Prüfungen mit vorübergehend nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen (Notfallpatienten) findet sich ein besonders heterogenes Ergebnis, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die CTD diesen Aspekt völlig unregelmäßig gelassen hat und sich nur in einigen Ländern konkrete Vorschriften dazu finden. Durch die vergleichende Betrachtung häufig wiederkehrender Ausprägungen wurde eine Klassifizierung der Länder in solche mit „strenger“, „neutraler“ und „liberaler“ Gesetzgebung vorgenommen. Die Datenbankauswertung ergab ein eindeutigeres Ergebnis, da in einigen Ländern (Deutschland, Vereinigtes Königreich, Spanien, Italien) am häufigsten klinische Prüfungen durchgeführt werden. In den unterschiedlichen vulnerablen Patientengruppen zeigten sich eher minimale Abweichungen. Einzelne Variablen der Erfassung klinischer Prüfungen wurden näher betrachtet und förderten dabei interessante Erkenntnisse zur Einstufung der Studienpopulationen zu Tage.

Die im Detail unterschiedlichen Umsetzungen der CTD in den EU-Staaten lassen sich überwiegend anhand politischer und gesellschaftlich-kultureller Einflüsse erklären. Eine vermutete Korrelation zwischen dem „Liberalitätsgrad“ des nationalen Gesetzes und der Häufigkeit der in dem jeweiligen Land durchgeführten klinischen Prüfungen konnte nur zum Teil bestätigt werden. Die Auswahl der Länder als Durchführungsort für eine klinische Prüfung orientierte sich in der Vergangenheit weniger an den gesetzlichen Voraussetzungen, sondern eher an Erfahrungswerten und finanziellen Erwägungen. Die in Voruntersuchungen benannten Defizite der CTD und ihrer nationalen Umsetzung haben sich bestätigt. Abschließend wird ein Ausblick auf mögliche Verbesserungen nach Wirksamwerden der „Clinical Trials Regulation“ (CTR) gegeben.

6. Literaturverzeichnis

1. World Medical Association (WMA) (October 2013): Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 'Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: DoH'. 64th WMA Assembly.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (2016): International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva.
3. European Commission (2012): GENERAL REPORT ON EXPERIENCE ACQUIRED AS A RESULT OF THE APPLICATION OF THE PAEDIATRIC REGULATION (ARTICLE 50(2) OF REGULATION (EC) NO 1901/2006). European Commission. Brussels.
4. European Parliament (12 December 2006): REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 'REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004: Regulation (EC) No 1901/2006'.
5. European Parliament (20 December 2006): REGULATION (EC) No 1902/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. 'REGULATION (EC) No 1902/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use: Regulation (EC) No 1902/2006'.
6. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (18 August 2017): ICH Harmonised Guideline, Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 (R1). 'ICH Harmonised Guideline, Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 (R1)'.
7. 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. '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'. Official Journal of the European Union.
8. 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.
9. 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. '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'. Official Journal of the European Union.

10. 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. '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: Regulation (EU) No 536/2014'. Official Journal of the European Union.

11. Deutscher Bundestag (20. Dezember 2016): Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. 'Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften: 4. AMG-ÄndG'. Bundesgesetzblatt Teil I, (63). 3048–3065.

12. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH) (9 November 2016): INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2). 'INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)'.
13. International Committee of Medical Journal Editors (2019): Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Online-Publication; <http://www.icmje.org/recommendations/> (. 24.07.2020).

14. Schweim, J.K. (2020): Nationale Gesetze zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln in ausgewählten europäischen Mitgliedsstaaten. Essen. doi: 10.17185/dupublico/72376. Online-Publikation; https://dupublico2.uni-due.de/receive/dupublico_mods_00072376 (. 28.07.2020).

15. Llovet, J.M., Bruix, J. (2000): Prospective Validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Score: A New Prognostic System for Patients With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 32. 3. 679–680.

16. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (26 June 2018): Informed Consent for Paediatric Clinical Trials in Europe 2015. European Medicines Agency (Hrsg.).

17. Iwanowski, P.S. (2007): Informed consent procedure for clinical trials in emergency settings: the Polish perspective. *Science and engineering ethics*. 13. 3. 333–336.

18. Różyńska, J., Czarkowski, M. (2007): Emergency research without consent under Polish law. *Science and engineering ethics*. 13. 3. 337–350.

19. Wiedermann, C.J., Almici, M., Mangione, S., Giarratano, A., Mayr, O. (2007): Clinical research in Italy in adult patients unable to consent: after implementation of the European Union's Directive 2001/20/CE. *Intensive care medicine*. 33. 2. 316–318.

20. Petrini, C. (2013): On the paradoxes of informed consent: strictness with unlikely risks, tolerance with certain harm. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 49. 1. 4–5.

21. Gainotti, S., Fusari Imperatori, S., Spila-Alegiani, S., Maggiore, L., Galeotti, F., Vanacore, N., Petrini, C., Raschetti, R., Mariani, C., Clerici, F. (2010): How are the interests of incapacitated research participants protected through legislation? An Italian study on legal agency for dementia patients. *PloS one*. 5. 6. e11150.

22. Pérez-Cárceles, M.D., Osuna, E., Luna, A. (2002): Informed consent of the minor. Implications of present day Spanish law. *Journal of medical ethics*. 28. 5. 326.

23. Pérez-Cárceles, M.D., Pereñíguez, J.E., Osuna, E., Pérez-Flores, D., Luna, A. (2006): Primary care confidentiality for Spanish adolescents: fact or fiction? *Journal of medical ethics*. 32. 6. 329–334.
24. Moumjid N, Callu M-F (2003): Commentary - informed consent and risk communication in France. *British Medical Journal (BMJ)*. 327.
25. Durand-Zaleski, I.S., Alberti, C., Durieux, P., Duval, X., Gottot, S., Ravaud, P., Gainotti, S., Vincent-Genod, C., Moreau, D., Amiel, P. (2008): Informed consent in clinical research in France: assessment and factors associated with therapeutic misconception. *Journal of medical ethics*. 34. 9. e16.
26. Annane, D., Outin, H., Fisch, C., Bellissant, E. (2004): The effect of waiving consent on enrollment in a sepsis trial. *Intensive care medicine*. 30. 2. 321–324.
27. Spranger, T.M. (2001): Fremdnützige Forschung an Einwilligungsunfähigen, *Bioethik und klinische Arzneimittelprüfung*. *MedR*. 5. 238–247.
28. Simek, J., Krizova, E., Zamykalova, L. (2012). In: Dr. Peter A. Clark (Hrsg.): *Contemporary Issues in Bioethics*. 131–150.
29. Länsimies-Antikainen, H. (2009): *Realization of Informed Consent in Health Research*. Kuopio/Finland.
30. van der Voort, P.H.J., van Dijk, Y., Kesecioglu, J. (2006): Changes in the Dutch law on medical research. *Intensive care medicine*. 32. 11. 1906–1907.
31. van Dijk, Y., van der Voort, P.H.J., Kuiper, M.A., Kesecioglu, J. (2003): Research on subjects incapable of giving informed consent: the situation in Dutch intensive care departments. *Intensive care medicine*. 29. 11. 2100–2101.
32. Dixon-Woods, M., Angell, E.L. (2009): Research involving adults who lack capacity: how have research ethics committees interpreted the requirements? *Journal of medical ethics*. 35. 6. 377–381.
33. European Commission (9 October 2009): ASSESSMENT OF THE FUNCTIONING OF THE “CLINICAL TRIALS DIRECTIVE” 2001/20/EC. Brussels.
34. Association of Clinical Research Organizations (8 January 2010): Association of Clinical Research Organizations Comments in Response to the European Commission Public Consultation on the Assessment of the Functioning of the “Clinical Trials Directive” 2001/20/EC. Online-Publikation; https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/developments/responses_2010-02_de.
35. EUROPEAN CANCER PATIENT COALITION (10 January 2010): "CLINICAL TRIALS DIRECTIVE" IMPACT ASSESSMENT Response to the European Commission's "ASSESSMENT OF THE FUNCTIONING OF THE “CLINICAL TRIALS DIRECTIVE” 2001/20/EC: PUBLIC CONSULTATION PAPER" (9 Oct 2009). Online-Publikation; https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/developments/responses_2010-02_de.
36. Klingmann, I., Demotes, J., Lacombe, D., Druml, C., Carné, X. (15 June 2009): PROJECT FINAL REPORT, IMPACT ON CLINICAL RESEARCH OF EUROPEAN LEGISLATION (ICREL). European Commission, D.R. (Hrsg.). European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP). Brussels.
37. Publicis Helathcare Consulting (5 August 2014): Europe attractiveness in International Clinical Research. Online-Publikation; <https://www.efpia.eu/media/24993/europe-attractiveness-in-international-clinical-research-august-2014.pdf> (. 11. Juli 2020).

38. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2019): The Pharmaceutical Industry in Figures. EFPIA. Brussels. Online-Publikation; <https://www.efpia.eu/media/413006/the-pharmaceutical-industry-in-figures.pdf>. 11. Juli 2020.
39. European Medicines Agency (8 July 2012): 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation Regulation.
40. European Commission (2017): State of Paediatric Medicines in the EU, 10 years of the EU Paediatric Regulation.
41. European Medicines Agency (18 May 2017): Draft reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population. European Medicines Agency.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tab. 1: Relevante Variablen zur Auswertung des EU Clinical Trials Registers (EU-CTR)
- Tab. 2: Übersicht der nationalen Gesetze zur Implementierung der CTD in 16 ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten
- Tab. 3: Implementierung der CTD in 16 EU-Mitgliedsstaaten anhand ausgewählter Variablen zu vulnerablen Prüfungsteilnehmern
- Tab. 4: Auswertung der nationalen Gesetze gemäß ausgewählten Items für die drei vulnerablen Patientengruppen
- Tab. 5: Übersicht der Altersstufen für Einwilligungs- und Zustimmungsfähigkeit Minderjähriger in den ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten
- Tab. 6: Gegenüberstellung: Erfordernis des direkten Nutzens oder Möglichkeit des Gruppennutzens bei minderjährigen Prüfungsteilnehmern
- Tab. 7: Zusätzliche Optionen einer stellvertretenden Einwilligung in den Ländergesetzen für nichteinwilligungsfähige Erwachsene
- Tab. 8: Gegenüberstellung von Clinical Trials Directive, Clinical Trials Regulation und dem Vierten AMG-Änderungsgesetz hinsichtlich essentieller Aspekte zu vulnerablen Teilnehmern an klinischen Prüfungen
- Tab. 9: Recherche in EU-CTR nach klinischen Prüfungen mit minderjährigen Patienten mit Asthma bronchiale (2008-2017)
- Tab. 10: Ranking der ausgewählten EU-Staaten nach Anzahl klinischer Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017)
- Tab. 11: Recherche in EU-CTR nach klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz (2008-2017)
- Tab. 12: Ranking der ausgewählten EU-Staaten nach Anzahl klinischer Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz (2008-2017)
- Tab. 13: Recherche in EU-CTR nach klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall - Notfallpatienten (2008-2017)
- Tab. 14: Ranking der ausgewählten EU-Staaten nach Anzahl klinischer Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - (2008-2017)

- Abb. 1: Gesamtvergleich der EU-Mitgliedsstaaten: Liberalität gemäß ausgewählten Items in allen vulnerablen Patientengruppen
- Abb. 2: Vergleich der gesetzlichen Regelungen in ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten anhand der Items zu minderjährigen Patienten
- Abb. 3: Alter der minderjährigen Teilnehmer an klinischen Prüfungen bei eigener Einwilligung bzw. ergänzender Zustimmung im Ländervergleich
- Abb. 4: Vergleich der gesetzlichen Regelungen in ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten anhand der Items zu nichteinwilligungsfähigen erwachsenen Patienten
- Abb. 5: Vergleich der gesetzlichen Regelungen in ausgewählten EU-Mitgliedsstaaten anhand der Items zu Notfallpatienten
- Abb. 6: Klassifizierung der untersuchten EU-Staaten (vor Austritt des Vereinigten Königreichs) gemäß Liberalität, Neutralität oder Strenge der gesetzlichen Regelungen zu klinischen Prüfungen mit vulnerablen Teilnehmern
- Abb. 7: Altersstruktur bei klinischen Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017)
- Abb. 8: Altersverteilung nach Altersgruppen bei klinischen Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017)
- Abb. 9: Genehmigte klinische Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale in ausgewählten EU-Staaten sowie außerhalb EU/EWR (2008-2017)
- Abb. 10: Insgesamt genehmigte und geplante klinische Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)
- Abb. 11: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an Minderjährigen mit Asthma bronchiale (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als nichteinwilligungsfähig
- Abb. 12: Genehmigte klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)
- Abb. 13: Insgesamt genehmigte und geplante klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)
- Abb. 14: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Alzheimer-Demenz (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als nichteinwilligungsfähig
- Abb. 15: Genehmigte klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)
- Abb. 16: Insgesamt genehmigte und geplante klinische Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - in ausgewählten EU-Staaten (2008-2017)

- Abb. 17: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als nichteinwilligungsfähig
- Abb. 18: Häufigkeitsverteilung in klinischen Prüfungen in EU-CTR an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen mit Schlaganfall – Notfallpatienten - (2008-2017): Beurteilung der Prüfungsteilnehmer als Notfälle („emergency situation“)

8. Abkürzungsverzeichnis

ACRO	Association of Clinical Research Organizations
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln/Arzneimittelgesetz
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBI	Bundesgesetzblatt
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CIOMS	Council of International Organizations of Medical Sciences
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation
CSP	Code de la santé publique
CTCC	Clinical Trial Coordination Centre
CTD	Clinical Trials Directive
CTIS	Clinical Trials Information System
CTIMPS	Clinical Trials of Investigational Medicinal Products
CTR	Clinical Trials Regulation
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DoH	Declaration of Helsinki
EC	European Commission
ECPC	European Cancer Patient Coalition
ECRIN	European Clinical Research Infrastructure Network
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EK	Ethikkommission
EMA	European Medicines Agency
EnprEMA	European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency
EU	European/Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EUREC	European Network of Research Ethics Committees
EWR/EEA	Europäischer Wirtschaftsraum/European Economic Area
GCP	Good Clinical Practice
GG	Grundgesetz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ICREL	Impact on Clinical Research of European Legislation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IIT	Investigator Initiated Trials
JAMA	Journal of the American Medical Association
KKS	Koordinationszentren Klinischer Studien
LEH	Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine
MCA	Mental Capacity Act
NEJM	New England Journal of Medicine
NIH	National Institutes of Health
PR	Paediatric Regulation
StGB	Strafgesetzbuch
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Event
UdSSR	Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken
USA	United States of America
TREAT–NMD	Translational Research in Europe - Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases
WHO	World Health Organisation
WMA	World Medicines Association
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater ganz herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die gute Betreuung während der Anfertigung der Dissertation.

Die stets konstruktive Kritik sowie wertvolle Hinweise haben mich in der Bearbeitung kontinuierlich vorangebracht und dazu beigetragen, dass ich meine eigenen Qualitätsansprüche erfüllen konnte.

Bei Frau Hildegard Lax bedanke ich mich für die stetige Motivation und herzliche Förderung. Herrn Dr. Michael Nonnemacher danke ich für die Anregungen und Hinweise zur Entwicklung einer Auswertungsstrategie sowie Frau Diana Lütke-Brintrup für die Hilfestellung bei der visuellen Gestaltung und Formatierung. Vielen Kolleginnen und Kollegen gilt mein Dank für den stets fachlich-kollegialen Austausch.

Meinen Eltern danke ich für die liebevolle Unterstützung und stetige Ermunterung während der gesamten Zeit meiner Dissertation.

Dieser tägliche Ansporn hat mir dabei geholfen, mein selbstgestecktes Ziel nie aus den Augen zu verlieren.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

