

VERÖFFENTLICHUNGEN DES INSTITUTS  
FÜR DEUTSCHES, EUROPÄISCHES  
UND INTERNATIONALES MEDIZINRECHT,  
GESUNDHEITSRECHT UND BIOETHIK  
DER UNIVERSITÄTEN HEIDELBERG UND MANNHEIM

37

ERWIN DEUTSCH · GUNNAR DUTTGE  
HANS-LUDWIG SCHREIBER  
ANDREAS SPICKHOFF · JOCHEN TAUPITZ  
Herausgeber

# Die Implementierung der GCP-Richtlinie und ihre Ausstrahlungswirkungen

Herausgegeben von  
Peter Axer, Thomas Hillenkamp, Lothar Kuhlen, Eibe H. Riedel,  
Jochen Taupitz (Geschäftsführender Direktor)

Erwin Deutsch · Gunnar Duttge  
Hans-Ludwig Schreiber  
Andreas Spickhoff · Jochen Taupitz  
Herausgeber

---

# Die Implementierung der GCP-Richtlinie und ihre Ausstrahlungswirkungen

 Springer

*Reihenherausgeber*

Professor Dr. Peter Axer  
Professor Dr. Dr. h.c. Thomas Hillenkamp  
Professor Dr. Lothar Kuhlen  
Professor Dr. Eibe Riedel  
Professor Dr. Jochen Taupitz (Geschäftsführender Direktor)

*Bandherausgeber*

Professor Dr. Erwin Deutsch  
Professor Dr. Gunnar Duttge  
Professor Dr. Hans-Ludwig Schreiber  
Professor Dr. Andreas Spickhoff  
Zentrum für Medizinrecht  
der Universität Göttingen  
Goßlerstraße 19  
37073 Göttingen  
Deutschland  
edeutsch@gwdg.de  
lehrstuhl.duttge@jura.uni-goettingen.de  
h-l.schreiber@jura.uni-goettingen.de  
andreas.spickhoff@jura.uni-goettingen.de

Professor Dr. Jochen Taupitz  
Universität Mannheim  
Fakultät für Rechtswissenschaft  
Westflügel W 213  
68131 Mannheim  
Deutschland  
taupitz@jura.uni-mannheim.de

ISSN 1617-1497

ISBN 978-3-642-13176-9

e-ISBN 978-3-642-13177-6

DOI 10.1007/978-3-642-13177-6

Springer Heidelberg Dordrecht London New York

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

*Einbandentwurf:* WMXDesign GmbH, Heidelberg

Gedruckt auf säurefreiem Papier

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media ([www.springer.com](http://www.springer.com))



# Vorwort

Vom 1. bis zum 4. April 2009 fand in der Georg August-Universität Göttingen ein Symposium zu dem Thema: „Die Implementierung der GCP-Richtlinie in der EU und ihre Ausstrahlungswirkung“ statt. Es wurde gemeinsam vom Zentrum für Medizinrecht der Juristischen Fakultät der Universität Göttingen unter maßgeblicher Beteiligung von Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Erwin Deutsch, Prof. Dr. Gunnar Duttge, Prof. Dr. Volker Lipp und Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hans-Ludwig Schreiber, von der Forschungsstelle für Medizinrecht und Gesundheitsrecht der Juristischen Fakultät der Universität Regensburg (Prof. Dr. Andreas Spickhoff) und dem Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim (Prof. Dr. Jochen Taupitz) ausgerichtet. Der vorliegende Tagungsband beinhaltet die Schriftfassung aller Referate sowie eine vergleichende Zusammenfassung.

Die Veranstalter schulden vielfachen Dank: Zunächst den Referenten, die zum Teil von weither anreisten. Besonders danken wir der VW-Stiftung. Sie hat bereits frühere Tagungen in Göttingen, Heidelberg und Regensburg großzügig unterstützt, die – wenngleich anders akzentuierte – Fragen der klinischen Prüfung in der Medizin thematisierten,<sup>1</sup> auf denen das hier dokumentierte Symposium aufbauen konnte. Nicht zuletzt hat sie damit auf beeindruckende Weise ihrer frühen Förderung des Medizinrechts unter der Leitung von Erwin Deutsch und Hans-Ludwig Schrei-

---

<sup>1</sup> Dokumentiert in *Deutsch/Taupitz* (Hrsg.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki*, 2002; *Taupitz* (Hrsg.), *Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates – taugliches Vorbild für eine weltweit geltende Regelung?/The Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe – a Suitable Model for World-Wide Regulation?*, 2002; *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelungswerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial*, 2005.

ber Kontinuität verliehen. Gedankt sei schließlich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern von Prof. Deutsch in Göttingen sowie Frau Gutch und Frau Dr. Wabnitz (beide Regensburg).

Göttingen, Mannheim und Regensburg

Erwin Deutsch  
Gunnar Duttge  
Hans-Ludwig Schreiber  
Andreas Spickhoff  
Jochen Taupitz

# Inhalt

<b>Teil I Grundlagenreferate</b> .....	1
<b>Ursprung und Funktionen der EU-Richtlinie zur Arzneimittelprüfung</b> ... <i>Erwin Deutsch</i>	3
<b>Die Deklaration von Helsinki 2008</b> .....	17
<i>Elmar Doppelfeld</i>	
<b>Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin und sein Protokoll zur medizinischen Forschung am Menschen: Verhältnis zum geltenden Recht, insbesondere zur GCP- Richtlinie in ihrer Umsetzung</b> .....	29
<i>Jochen Taupitz</i>	
<b>“Not ‘Can They Reason?’ nor ‘Can They Talk?’ but ‘Can They Suffer?’”</b> ...	39
<i>Michele Slatter</i>	
<b>Die GCP-Richtlinie: Balance zwischen Sicherheit und Bürokratie?</b> .....	63
<i>Karl-Friedrich Sewing</i>	
<b>Statement zur Umsetzung der EU-Richtlinie zur Arzneimittelprüfung</b> ....	69
<i>Elmar Doppelfeld</i>	
<b>Teil II Landesberichte</b> .....	75
<b>Landesbericht Deutschland</b> .....	77
<i>Gunnar Duttge</i>	
<b>Das Recht der klinischen Arzneimittelprüfung nach Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG v. 4. April 2001 – ein österreichischer Landesbericht</b> .....	131
<i>Erwin Bernat</i>	

<b>Country Report U.S.A.</b> .....	151
<i>Timothy Stoltzfus Jost</i>	
<b>Country Report New Zealand</b> .....	173
<i>P. D. G. Skegg</i>	
<b>Country Report Australia</b> .....	203
<i>Andrew Alston</i>	
<b>Country Report South Africa</b> .....	219
<i>Christa van Wyk</i>	
<b>Country Report Israel</b> .....	241
<i>Amos Shapira</i>	
<b>Country Report Denmark</b> .....	249
<i>Povl Riis</i>	
<b>Country Report Portugal</b> .....	255
<i>André Dias Pereira</i>	
<b>Landesbericht Türkei</b> .....	271
<i>Şeref Ertas</i>	
<b>Regelungen für die klinische Prüfung und die Implementierung der GCP-Richtlinie in der Republik Korea</b> .....	275
<i>Kee-Young Yeun</i>	
<b>Landesbericht Japan</b> .....	299
<i>Michitaro Urakawa</i>	
<b>Teil III Rechtspolitischer Ausblick und wesentliche Ergebnisse</b> .....	311
<b>Arzneimittelzulassung in Deutschland und Europa: Harmonisierung oder Zentralisierung?</b> .....	313
<i>Jens Göben</i>	
<b>Vergleichende Zusammenfassung der Grundlagenreferate</b> .....	321
<i>Andreas Spickhoff</i>	
<b>Zusammenfassung der Landesberichte und rechtsvergleichende Würdigung</b> .....	327
<i>Gerfried Fischer</i>	

# Autorenverzeichnis

**Prof. Andrew Alston** School of Law, Flinders University, GPO Box 2100,  
Adelaide, SA 5001, Australia  
E-mail: andrew.alston@flinders.edu.au

**Univ.-Prof. Dr. iur. Erwin Bernat** ReSowi-Zentrum, Karl-Franzens-Universität  
Graz, Universitätsstraße 15/D4, 8010 Graz, Österreich  
E-Mail: erwin.bernat@uni-graz.at

**Prof. em. Dr. Dr. h.c. mult. Erwin Deutsch** Zentrum für Medizinrecht,  
Universität Göttingen, Goßlerstraße 19, 37073 Göttingen, Deutschland  
E-Mail: edeusc@gwdg.de

**Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld** Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen  
in der Bundesrepublik Deutschland, Bachemer Straße 29-33, 50931 Köln, Deutschland  
E-Mail: med.ethik.komm@netcologne.de

**Prof. Dr. Gunnar Duttge** Juristische Fakultät, Zentrum für Medizinrecht,  
Georg-August-Universität, Goßlerstraße 19, 37073 Göttingen, Deutschland  
E-Mail: gduttge@gwdg.de

**Prof. Dr. Şeref Ertas** Rechtswissenschaftliche Fakultät, Yasar Universität, Izmir,  
Türkei  
E-Mail: seref.ertas@deu.edu.tr

**Prof. Dr. Gerfried Fischer, LL.M.** Juristische und wirtschaftswissenschaftliche  
Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsplatz 10 a,  
06099 Halle, Deutschland  
E-Mail: gerfried.fischer@jura.uni-halle.de

**Dr. iur. Jens Göben** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
(BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53173 Bonn, Deutschland  
E-Mail: jensgoeben@web.de

**Prof. Dr. Timothy Stoltzfus Jost** Washington and Lee University School of Law,  
Lexington, VA 24450, USA  
E-mail: jostt@wlu.edu

**Dr. André Dias Pereira** Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra,  
3000-545 Coimbra, Portugal  
E-mail: andreper@fd.uc.pt

**Prof. Dr. Povl Riis** Nerievej 7, 2900 Hellerup, Copenhagen, Denmark

**Prof. em. Dr. med. Karl-Friedrich Sewing** Institut für Allgemeine  
Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1,  
30625 Hannover, Deutschland  
E-Mail: info@pharmconsult.eu  
An der Quelle 17, 30539 Hannover, Deutschland

**Professor (emeritus) Dr. Amos Shapira** Faculty of Law, Tel Aviv University,  
Ramat Aviv, Tel Aviv 69978, Israel  
E-mail: shapira1@post.tau.ac.il

**Prof. Peter Skegg** Faculty of Law, University of Otago, PO Box 56, Dunedin  
9012, New Zealand  
E-mail: peter.skegg@otago.ac.nz

**Prof. Michele Slatter** School of Law, Flinders University, GPO Box 2100,  
Adelaide, SA 5001, Australia  
E-mail: michele.slatter@flinders.edu.au

**Prof. Dr. Andreas Spickhoff** Juristische Fakultät, Zentrum für Medizinrecht,  
Georg-August-Universität Göttingen, Platz der Göttinger Sieben 6, 37073  
Göttingen, Deutschland  
E-Mail: andreas.spickhoff@jura.uni-goettingen.de

**Prof. Dr. Jochen Taupitz** Fakultät für Rechtswissenschaft, Universität  
Mannheim, Schloss, Westflügel Zimmer W 213 , 68131 Mannheim, Deutschland  
E-Mail: taupitz@jura.uni-mannheim.de

**Prof. Dr. Michitaro Urakawa** Waseda Law School, Waseda-University, 1-6-1  
Nishiwaseda, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8050, Japan  
E-Mail: urakawa@waseda.jp

**Prof. Dr. Christa van Wyk** Department of Jurisprudence, University of South  
Africa, PO Box 53426, Kenilworth, Cape Town 7745, South Africa  
E-mail: theoehri@iafrica.com

**Prof. Dr. Kee-Young Yeun** Faculty of Law, Dongguk University, Seoul, Republik  
Korea  
E-Mail: kyyen@dongguk.edu

**Teil I**  
**Grundlagenreferate**



# Ursprung und Funktionen der EU-Richtlinie zur Arzneimittelprüfung

Erwin Deutsch

**Zusammenfassung** Die 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz hat die Ethikkommission umfassend geregelt. Das Gesetz diente im Wesentlichen der Umsetzung der EG-Richtlinie vom 04.04.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Der deutsche Gesetzgeber hat sich aber mit der Umsetzung nicht begnügt, vielmehr hat er auch eigene Bestimmungen getroffen, etwa die endgültige Entscheidung der Ethikkommission. Noch im Gesetzgebungsverfahren sind Änderungen vorgenommen worden, wie etwa § 42a AMG n.F. über die Rücknahme, den Widerruf und das Ruhen der behördlichen Genehmigung zeigt. Die Richtlinie sah eine Umsetzungsfrist bis zum 1. Mai 2004 vor, das Gesetz ist aber erst am 30. Juli 2004 verkündet und damit am Tag nach der Verkündung in Kraft getreten. Angesichts der außerordentlichen Veränderungen, nicht zuletzt durch die begleitende GCP-VO, ist die Zeit für eine Bestandsaufnahme gekommen.

## 1 Das neue Bild

Die 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz hat die Ethikkommission umfassend geregelt.<sup>1</sup> Das Gesetz diente im Wesentlichen der Umsetzung der EG-Richtlinie vom 04.04.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.<sup>2</sup> Der deutsche Gesetzgeber hat sich aber mit der Umsetzung nicht begnügt, vielmehr hat er auch eigene Bestimmungen getroffen, etwa die endgültige Entscheidung der Ethikkommission.

---

<sup>1</sup> Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes v. 30.7.2004, BGBl. I, 2031.

<sup>2</sup> ABl. EG L 121 v. 1.5.2001, S. 34.

---

E. Deutsch (✉)

Zentrum für Medizinrecht, Universität Göttingen, Goßlerstraße 19, 37073 Göttingen, Deutschland  
E-Mail: edeusc@gwdg.de

Noch im Gesetzgebungsverfahren sind Änderungen vorgenommen worden, wie etwa § 42a AMG n.F. über die Rücknahme, den Widerruf und das Ruhen der behördlichen Genehmigung zeigt. Die Richtlinie sah eine Umsetzungsfrist bis zum 1. Mai 2004 vor, das Gesetz ist aber erst am 30. Juli 2004 verkündet und damit am Tag nach der Verkündung in Kraft getreten.<sup>3</sup> Angesichts der außerordentlichen Veränderungen, nicht zuletzt durch die begleitende GCP-VO, ist die Zeit für eine Bestandsaufnahme gekommen.

## 2 Herkunft und Entstehen

### 2.1 Herkunft der Ethikkommissionen

Die Ethikkommissionen sind als *Human Subjects Protection Committees* oder als *Institutional Review Boards* (IRB) in den Vereinigten Staaten von Amerika entstanden. Auslöser war die Berichterstattung über den Fall *Hyman v. Jewish Chronic Disease Hospital* in New York und der Aufsatz von *Beecher* über die Ethik in der medizinischen Forschung, in welchem er nachwies, dass aus hundert fortlaufenden Untersuchungen einer angesehenen amerikanischen Fachzeitschrift wenigstens zwölf anfechtbar waren.<sup>4</sup> Als Reaktion auf diese Vorgänge hat das National Institute of Health in den USA Regeln herausgegeben, wonach Bundesmittel nur noch vergeben werden, wenn das Forschungsprojekt vorher einer Kommission von der antragstellenden Institution zum Schutz von Versuchspersonen vorgelegt und von ihr gebilligt worden ist. Die meisten amerikanischen Universitäten haben diese Ausschlusskontrolle auch auf Versuche erstreckt, die mit eigenen Mitteln finanziert werden.

Es gibt in den USA auch Ethikkommissionen. Diese befassen sich aber mit anderen Fragen als der klinischen Forschung, etwa mit der Beendigung des Lebens schwerstkranker Patienten.

### 2.2 Anfänge der Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland

Versuchsweise sind zwei Ethikkommissionen von der DFG im Jahre 1973 in Ulm und Göttingen an Sonderforschungsbereichen gegründet worden. Später ist dann die Initiative von der DFG auf die Bundesärztekammer übergegangen. Diese betreibt einen Arbeitskreis der Ethikkommissionen, der eine Musterfassung der Satzung und Regeln über die Anerkennung andernorts schon getroffener Entscheidungen enthält.

---

<sup>3</sup> Zwölftes Gesetz zur Änderung des AMG, Art. 8 Abs. 1. Dagegen lassen v. *Dewitz/Luft/Pestalozza* (Hrsg.), *Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung*, 2004, S. 191 ff. das neue Recht schon mit dem 1. Mai 2004 eintreten.

<sup>4</sup> *Hyman v. Jewish Chronic Disease Hospital*, 206 N.E.2d 338 (Court of Appeals, New York 1965); *Beecher*, *New England Journal of Medicine* 1966, 1354.

Angesichts der Vielzahl der an den Kommissionen tätigen Personen ist die Gefahr einer bürokratischen Ausuferung gegeben.

### 3 Normierung der Ethikkommissionen

#### 3.1 Aufnahme in nationale Normen

Zu Beginn sind Ärzte durch die Berufsordnungen der Länder, angeregt durch die Musterberufsordnung,<sup>5</sup> angehalten worden, Ethikkommissionen zu gründen. Die Beratung durch eine Ethikkommission ist zunächst in § 1 Abs. 4–6 MBO geregelt worden, zunächst als fakultative Beratung, danach als „Soll-Vorschrift“ und zuletzt als zwingendes Recht. Neuerdings ist sie in § 15 MBO geregelt und lässt nur die Beratung durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildeten Ethikkommission zu.<sup>6</sup> Die Ethikkommissionen tauchen zum ersten Mal in einer Neufassung des § 40 Abs. 1 a.E. AMG auf. Hiernach darf mit der Prüfung eines Arzneimittels beim Menschen nur begonnen werden, wenn dies zuvor von einer nach Landesrecht gebildeten Ethikkommission zustimmend bewertet worden ist. Soweit keine zustimmende Bewertung der Ethikkommission vorliegt, durfte mit der klinischen Prüfung erst begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen nicht widersprochen hat. Damit hatte das BfArM mittelbar die Möglichkeit, die Entscheidung der Ethikkommission zu bestätigen, womit dann die klinische Prüfung begonnen werden durfte. Verschwiegen sich das BfArM, wurde die Entscheidung der Ethikkommission bedeutungslos.

Hier erscheint zum ersten Mal das Modell der Parallelisierung von Ethikkommission und Behörde, welche die klinische Prüfung am Menschen heute beherrscht. Der Ethikkommission legen Kollegen den Plan der klinischen Prüfung zu einer kritischen Durchsicht vor, insbesondere was die Gefährdung der Probanden angeht. Daneben steht noch die Entscheidungsbefugnis der Behörde, welche neben anderem mehr technische Fragen, auch den Schutz der sog. „betroffenen Personen“ im Auge hat. Die doppelte Genehmigung hat eigentlich keinen Sinn, es sei denn, man weist den Ethikkommissionen die wissenschaftliche Kompetenz zu, während die staatliche Kompetenz beim BfArM verbleibt. Die Doppelung wurde seit 1994 dadurch verschleiert, dass die Genehmigung als erteilt gilt, wenn das BfArM nicht innerhalb von 30 Tagen mit Gründen versehene Einwände erhebt. Mit einer zustimmenden Bewertung durch die Ethikkommission und dem Schweigen der Behörde wird der Durchgang der Protokolle zur klinischen Forschung erleichtert.

Die freien Ethikkommissionen, meist als GmbH konstruiert, sind nach Landesrecht durchweg nicht für die Arzneimittelprüfung zugelassen. Nach § 40 AMG kön-

---

<sup>5</sup> Vgl. dazu Lippert, in: *Ratzel/Lippert*, Kommentar zur MBO, 4. Aufl. (2006), § 15 Rdnrn. 2 ff.

<sup>6</sup> Wieweit die öffentlich-rechtlichen Kommissionen noch zusätzlich durch die beim BfArM registrierten privaten Ethikkommissionen zu prüfen hat, behandelt *VGH Mannheim* NJW 2003, 383; vgl. dazu *Deutsch*, NJW 2003, 949.

nen sie jedoch kraft erfolgter Registrierung beim BfArM tätig werden. Dies wenig verständliche Auseinanderfallen der Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist oft bedauert worden, wird aber vom Gesetzgeber fortgeführt.<sup>7</sup>

### 3.2 *Internationale Normierung der Ethikkommissionen*

Die Deklaration von Helsinki enthielt 1975 zuerst die Anordnung, dass die Planung und Durchführung eines jeden Versuchs am Menschen eindeutig in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden sollte, welche in einem besonders berufenen, vom Forschungsteam und Sponsor unabhängigen Ausschuss zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung vorgelegt werden sollte.<sup>8</sup> Auch das Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin vom 4. April 1997 des Europarats enthält in den Artt. 16 ff. Bestimmungen über die Durchführung von Forschungsvorhaben am Menschen. Die Bundesrepublik hat freilich dieses Abkommen nicht einmal gezeichnet. Dagegen hat die Europäische Union in der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rats vom 4. April 2001<sup>9</sup> eingehende Vorschriften über die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln erlassen, die für die Bundesrepublik bindend waren.

## 4 **Aufgabe und Ausführung des Zwölften Gesetzes zur Änderung des AMG**

### 4.1 *Umfang der Regelung*

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln ist nunmehr gesetzlich definiert:

AMG § 4 Abs. 23: „Klinische Prüfung beim Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische und pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden;

<sup>7</sup> Die freien Ethikkommissionen haben ihre Angriffe auf das sog. „Entscheidungsmonopol der öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen“ regelmäßig verloren. Vgl. die bei *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, 5. Aufl. (2003), Rdnr. 723 Fn. 16 zitierten Entscheidungen.

<sup>8</sup> Die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der Neufassung von Oktober 2000 enthält unter B13 eine ähnliche Bestimmung.

<sup>9</sup> ABl. EG L 121 v. 1.5.2001, S. 34.

dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“

Mit dieser umfassenden Definition sind alle klinischen Versuche, mögen sie einfach, blind oder doppelblind sein, die vorhergehenden Ausscheidungsperioden, die Cross-over-Versuche, Versuche gegen ein Placebo oder gegen ein anderes Arzneimittel, und schließlich auch Pilotversuche der gesetzlichen Regelung unterworfen. Nicht als klinische Forschung anzusehen sind kraft der Ausnahmebestimmung des § 4 Abs. 23 S. 2 AMG Arzneimittelbeobachtungs- und Arzneimittelüberwachungsstudien, regelmäßig der Phase IV. Ebenso wenig ergriffen werden Heilversuche, mögen sie Einzelversuche sein oder Massenversuche wegen der hohen Zahl der sich zu einem Versuch drängenden Patienten, da Heilversuche nicht dazu da sind, Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen.<sup>10</sup>

Der Umfang der Regelung ergibt sich aus der Neufassung der §§ 40 ff. AMG n.F., gefolgt von der GCP-Verordnung. Sie stellen ins Einzelne gehende Vorschriften über die rechtliche Seite und das Verfahren auf. Es werden sogar neue Ausdrücke geprägt bzw. definiert. Probanden und Patienten werden jetzt als „betroffene Personen“ bezeichnet, was international sicherlich nicht verständlich ist. Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung am Menschen übernimmt, § 4 Abs. 24 AMG. Der Prüfer ist dem Gesetzgeber eine ausführliche Bestimmung schuldig.

AMG § 4 Abs. 25: „Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung beim Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderung und seiner Ausübung und Erfahrung in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschung am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Wird die Prüfung an mehreren Prüfstellen durchgeführt, so wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.“

In dieser Definition wird der Arztvorbehalt aufgehoben. Es kann also auch ein anderer Naturwissenschaftler, vielleicht sogar ein Pfleger oder eine Schwester für pflegerische Prüfungen tätig werden. Was multizentrische Prüfungen angeht, so ist schon jetzt der Begriff der „Master-Kommission“ geläufig, die für den Hauptprüfer verantwortlich ist. Nach § 42 Abs. 1 S. 2 AMG ist der Antrag bei der für den Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung zuständige Ethikkommission zu stellen. Das wird von § 7 GCP-VO wiederholt und angeordnet, dass zu gleicher Zeit für die örtlichen Prüfstellen bei der multizentrischen Prüfung Kopien zugesandt werden müssen. Der zuständigen Ethikkommission sind sehr viele Unterlagen vorzulegen, die in der GCP-VO in § 7 Abs. 2 in 15 Nummern und in Abs. 3 in 19 Nummern aufgeführt sind. Die Sprache kann sowohl Deutsch als auch Englisch sein. Allerdings ist bei der Einreichung in englischer Sprache erforderlich, dass eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans in deutscher Sprache erfolgt. Das Gleiche wird sich für die Formulare zur Aufklärung und Einwilligung sagen lassen.

---

<sup>10</sup> Vgl. dazu *Deutsch*, VersR 2005, 1009 ff. Differenzierend *Bender*, MedR 2005, 511.

## 4.2 Zusammensetzung und Zuständigkeit

### 4.2.1 Zusammensetzung

Der Gesetzgeber hat die Ethikkommission weder in der 12. Novelle zum AMG noch in der GCP-VO umschrieben. Im Gegenteil findet sich eine Definition in Art. 2k) der Europäischen Richtlinie.

Ethikkommission ist ein unabhängiges Gremium aus einem Mitgliedstaat, das sich aus dem Gesundheitswesen und den nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen zusammensetzt, dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von einer klinischen Prüfung teilnehmender Personen zu sichern und diesbezüglich Vertrauen in der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtung sowie zu deren Methoden, die zur Unterrichtung der Prüfungsteilnehmer und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt.

§ 42 Abs. 1 S. 1 AMG hingegen verlangt nur, dass es sich um eine „unabhängige interdisziplinär besetzte Ethikkommission“ handelt. Im Übrigen überlässt sie die Ausführung den Ländern. Der Bestand an Ethikkommissionen gibt ein buntes Bild ab. Wie an Universitäten und Ärztekammern öffentlich-rechtliche Kommissionen eingerichtet worden sind, gibt es solche auch für die Stadt Bremen und eine Reihe allgemeiner Krankenhäuser. Die Besetzung der Ethikkommissionen ist unterschiedlich. Die Zahl ihrer Mitglieder schwankt zwischen 5 und 15. Einen Sonderfall bildet Hamburg, bei dem die Hälfte der Ethikkommission aus Laien besteht und die andere Hälfte interdisziplinär besetzt ist.<sup>11</sup> In Berlin hat sich neuerdings eine staatliche Behörde entwickelt, welche für alle Hochschulanstalten und alle Ärzte die Aufgabe der Ethikkommission übernimmt. Sie hat bereits viele Untergruppen gebildet, so dass sie umfassend tätig sein kann. Der Hintergrund dieser Entwicklung ist eine unberechtigte Befürchtung, alsbald von Patienten oder der Pharmaindustrie in Anspruch genommen zu werden bzw. dass die Ärztekammer Berlin dieses Risiko nicht versichern wollte.<sup>12</sup> Sonst sind die meisten Kommissionen mit etwa 7 bis 11 Mitgliedern besetzt und diese Mitglieder rekrutieren sich hauptsächlich aus dem Kreis der Forscher. Hinzu kommt regelmäßig noch ein Jurist und neuerdings der klinische Ethiker. Bisweilen sind auch Geistliche, einmal sogar beider Konfessionen, zu Mitgliedern ernannt worden. § 42 Abs. 1 AMG verlangt, dass bei einer Prüfung an Kindern ein Mitglied der Ethikkommission über Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde, einschließlich ethischer und psychosozialer Fragen der Kinderheilkunde, verfügt. Ist dies nicht der Fall, ist ein dafür geeigneter Sachverständiger hinzuzuziehen. Das entspricht Art. 7h) der Europäischen Richtlinie. Nicht aber hat der deutsche Gesetzgeber eine ähnliche Regelung für nichteinwilligungsfähige Er-

---

<sup>11</sup> Siehe genauer *Wilkening*, Der Hamburger Sonderweg im System der öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen Deutschlands, 2000, S. 58 ff.

<sup>12</sup> Vgl. v. *Dewitz/Lufti/Pestalozza* (o. Fn. 3).

wachsende als Prüfungsteilnehmer, wie in Art. 5g) der Europäischen Richtlinie vorgesehen war.

## **4.2.2 Zuständigkeit**

### Einzelstudien

Für Einzelstudien ist die Ethikkommission am Ort der Studie zuständig. Das ist nicht geographisch zu sehen. Professoren, die in Lehrkrankenhäusern der Universität weit außerhalb lehren, rekurrieren zur universitären Ethikkommission. Wenn es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt, etwa eine Beobachtungsstudie, ja sogar um einen Antrag für Heilversuche, kann die Ethikkommission dennoch zuständig sein. Sie ist dann an die Vorgaben des AMG jedenfalls nicht unmittelbar gebunden.

Bei Arzneimittelstudien hat die Ethikkommission innerhalb von 30 Tagen zu entscheiden, obwohl die Frist bis zum Eingang zusätzlicher geforderter Informationen gehemmt ist, § 8 Abs. 2 GCP-VO.

### Multicenterstudien

Hier gibt es eine Master-Kommission, die für den vom Sponsor bezeichneten Leiter der klinischen Prüfung zuständig ist. Sie enthält den umfangreichen ursprünglichen Antrag und fällt die schließliche Entscheidung. Die Unterlagen gehen aber auch an die „beteiligten Ethikkommissionen“ welche die Aufgabe haben, die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich zu prüfen, § 8 Abs. 5 S. 2 GCP-VO. Ihre Bewertung muss innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingang des ordnungsgemäßen Antrags erfolgen. Die Master-Kommission hat dann innerhalb von einer Frist von 60 Tagen zu entscheiden, § 42 Abs. 1 a.E. AMG. Die zuständige Ethikkommission kann nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordern, die Frist wird dann bis zum Eingang der zusätzlichen Informationen gehemmt. In der Praxis befassen sich aber viele örtliche Ethikkommissionen auch mit den grundsätzlichen Fragen des Antrags und weisen auf seine Unvollständigkeit bzw. Fehlerhaftigkeit hin. Das ist eine erfreuliche Unterstützung der Arbeit der Master-Kommission.

## **4.3 Inhalt der Prüfung durch die Ethikkommission**

### **4.3.1 Formale Voraussetzungen**

Die Ethikkommission hat darauf zu achten, dass insbesondere die formalen Voraussetzungen des § 7 Abs. 2 und 3 GCP-VO eingehalten werden. Das reicht bis zu einer Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes, § 7 Abs. 3 Nr. 15 GCP-VO.

### 4.3.2 Materielle Prüfung

Die eigentliche Prüfung der Ethikkommission geht vom Stand der Medizin aus. Der Versuch muss ein neues Gebiet oder einen neuen Weg betreten oder er beinhaltet die Wiederholung eines angezweifeltens Versuchs. Dazu sind im Antrag Ausführungen zu machen, welche die anfängliche Unsicherheit der Ärzte deutlich erscheinen lässt und die daraus sich ergebende Notwendigkeit eines Versuchs. Der Versuch selbst hat in seinen Einzelheiten beschrieben zu sein. Dabei ist darauf zu achten, dass vorhersehbare Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind, § 40 Abs. 1 Nr. 2 AMG. Dem europäischen Ansatz entsprechend wird zuerst auf die Abwägung von Vor- und Nachteilen, dann erst auf die Regelung der aufgeklärten Einwilligung abgestellt. Diese soll den Patienten oder Probanden mit dem Vorhaben vertraut machen, ihm die Risiken und den möglichen Gewinn für die Wissenschaft darstellen und ihm deutlich machen, dass er jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile befürchten zu müssen, aus der Studie ausscheiden kann. Die Einwilligung ist schriftlich zu erteilen. Diese Formvorschrift betrifft aber wohl nicht die Gültigkeit einer mündlichen Einwilligung, sondern stellt nur eine Beweisförmlichkeit für das Arzneimittelwesen dar. Wenn also die schriftliche Einwilligung vergessen worden ist, handelt es sich noch nicht um eine strafbare Körperverletzung, da sie mit Einwilligung des Patienten geschehen ist.<sup>13</sup> Ein Patient, der nur mündlich zugestimmt und am Versuch teilgenommen hat, kann weiter als Versuchsteilnehmer gewertet werden. Die schriftliche Einwilligung ist dann nachzuholen.

Die betroffene Person ist auch über die Erhebung und Verarbeitung ihrer Gesundheitsdaten zu informieren, wobei wichtig ist, dass im Falle eines Antrags auf Zulassung pseudonymisiert von dem Antragsteller an die für die Zulassung zuständige Behörde weitergegebene Daten unwiderruflich sind. Andere Daten können widerrufen werden. Die hier gespeicherten Daten dürfen aus bestimmten Gründen weiter verwendet werden, wobei die verantwortlichen Stellen zu prüfen haben, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sein können. Nicht mehr benötigte Daten sind zu löschen, § 40 Abs. 2a AMG.

### 4.3.3 Minderjährige

Der Schutz der Minderjährigen bei der klinischen Prüfung ist nur teilweise verändert worden. § 40 Abs. 4 AMG folgt im Wesentlichen seinem Vorgänger. Die Einwilligung nach § 40 Abs. 4 Nr. 3 AMG n.F. ist jetzt geändert worden. Sie wird nach wie vor durch den gesetzlichen Vertreter abgegeben, muss aber dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen, soweit ein solcher feststellbar ist. Der Minderjährige ist vor Beginn der klinischen Prüfung über die Prüfung, das Risiko und den

<sup>13</sup> Zur Beweisförmlichkeit dieser Vorschrift vgl. *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 7), Rdnr. 927.

Nutzen aufzuklären, sofern dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist. Erklärt der Minderjährige, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so ist dies zu beachten. Wie bisher ist auch die Einwilligung des Minderjährigen selbst erforderlich, wenn er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten.<sup>14</sup> Bei der klinischen Prüfung von einem Minderjährigen, der an einer Krankheit leidet, enthält § 41 Abs. 2 AMG eine deutliche Änderung: Entweder muss die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben des Minderjährigen zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. Gleichermäßen reicht es aus, dass die klinische Prüfung für die *Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein kann*<sup>15</sup> und nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden ist. Die Forschung weist nur ein minimales Risiko auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten oder sehr geringfügig sein werden, § 41 Abs. 2 Nr. 2d AMG.<sup>16</sup> Die Problematik der Kontrollgruppe bei klinisch kontrollierten Versuchen an Minderjährigen ist damit leider noch nicht zufriedenstellend gelöst worden. Das gleiche minimale Risiko und die gleiche minimale Belastung werden dem Patienten und dem Teilnehmer an der Kontrollgruppe zugemutet.

## 5 Entscheidung der Ethikkommission

### 5.1 Personelle Voraussetzungen

Für die Entscheidung der Ethikkommission ist das Quorum erforderlich; es müssen also mehr als die Hälfte der Mitglieder anwesend sein. Die nichtanwesenden Mitglieder sollten, jedenfalls bei einer ablehnenden Bewertung, schriftlich beteiligt werden.<sup>17</sup> Kein Antrag sollte ohne Anforderung zusätzlicher Informationen vom Sponsor ablehnend bewertet werden, § 8 Abs. 2 S. 2 GCP-VO. Regelmäßig sollte auch der Leiter der klinischen Prüfung von der Ethikkommission mündlich angehört werden, wenn die Kommission beabsichtigt, die Studie negativ zu bewerten.

---

<sup>14</sup> Vgl. dazu *Lippert*, VersR 2001, 432; *Wiesemann*, ZME 51 (2005), 129.

<sup>15</sup> *Saane*, PharmRR 2003, 184 (190) begrüßt den Übergang zum „Gruppennutzen“ und hofft, dass diese Regelung dazu führt, dass mehr Arzneimittel gezielt im Hinblick auf die pädiatrische Anwendung klinisch geprüft und zugelassen werden.

<sup>16</sup> Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin des Europarats Art. 17 Abs. 2 Nr. 2, Richtlinie der Europäischen Gemeinschaften Art. 4 g) gehen in die gleiche Richtung.

<sup>17</sup> v. *Dewitz/Luft/Pestalozza* (o. Fn. 3), S. 185 sehen die Ethikkommissionen als Teil einer Behörde an, auf welche das VwVfG anzuwenden ist.

## 5.2 *Bewertung durch die Ethikkommission*

### 5.2.1 **Subjektives öffentliches Recht auf Bewertung**

Jeder Arzt, der in die Zuständigkeit der Ethikkommission fällt, hat ein subjektives Recht darauf, dass sein Versuchsprotokoll für Forschung an Menschen von der Ethikkommission bewertet wird. Dieses Recht gibt nunmehr das Gesetz dem sog. Sponsor, der entweder ein Pharmaunternehmen sein kann, von diesem angestoßen arbeitet oder die Studie auf eigene Initiative durchführen will. Das subjektive öffentliche Recht bedeutet, dass die Ethikkommission sich mit dem Antrag befassen muss. Tut sie dies nicht oder verzögert sie das Ganze übermäßig, kann sie von der aufsichtführenden Behörde zur Bewertung angewiesen werden.<sup>18</sup> Ob die Ethikkommission über einen Heilversuch entscheidet, liegt in ihrem Ermessen.

### 5.2.2 **Versagungsgründe**

Das Gesetz ist ausdrücklich bei der Umschreibung der Versagungsgründe. Es sind die Folgenden, nämlich dass die Unterlagen trotz Setzen einer Ergänzungsfrist unvollständig sind, dass die vorgelegten Unterlagen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels zu erbringen sowie, dass die in §§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2–9, Abs. 4, 41 AMG aufgestellten Anforderungen nicht erfüllt sind. Die genannten Bestimmungen betreffen die Abwägung der medizinischen Vertretbarkeit, Aufklärung und Einwilligung, schließlich vor allem der Abschluss einer Probandenversicherung. Damit ist der Kreis der typischen Versagungsgründe deutlich umschrieben. Fraglich ist allerdings, ob der ganze Katalog, der in § 7 GCP-VO genannten Unterlagen unter diesen Versagungsgrund fällt. Manche, etwa die Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes (§ 7 Abs. 3 Nr. 15 GCP-VO) sind unwesentlich und sollten für eine Versagung nicht ausreichen. Es ist auch die Ansicht vertreten worden, dass die ablehnende Bewertung der klinischen Prüfung durch eine Ethikkommission als Ablehnungsgrund nicht vorgesehen ist.<sup>19</sup> Im Übrigen sind nach meiner Erfahrung die Versagungsgründe oder die Entgegenhaltungen, die zur Zurücknahme des Antrags führen, im Wesentlichen die übermäßige Belastung des Probanden bzw. die zu große Unsicherheit der zu erwartenden Ergebnisse, gefolgt von der ungenannten Neuheit.

---

<sup>18</sup> Zum Verwaltungsverfahren vor der Ethikkommission vgl. v. *Dewitz/Luft/Pestalozza* (o. Fn. 3), S. 174 ff.; *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 7), Rdnm. 152 ff.

<sup>19</sup> *Lippert*, in: FS Laufs, 2006, S. 973 (982).

### 5.2.3 Bewertung durch Ethikkommission – ein Verwaltungsakt?

Es war früher ausgesprochen streitig, ob die Entscheidung der Ethikkommission als Verwaltungsakt anzusehen war oder nicht.<sup>20</sup> Soweit die Tätigkeit der Ethikkommission rein beratend ist, war sicher ein Verwaltungsakt abzulehnen. Nach der Zwölften Novelle zum AMG ist dies jedoch für die Bewertung nach § 42 Abs. 1 AMG nicht mehr anzunehmen. Es handelt sich um einen Verwaltungsakt, da es sich um eine Einzelregelung eines öffentlich-rechtlichen Verhältnisses mit Außenwirkung handelt, § 35 S. 1 VwVfG.<sup>21</sup> Versuche, die Bewertung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln als eine „Verwaltungsentscheidung besonderer Art“ anzusehen, zeigen zwar mit Recht das Dilemma der Ethikkommissionen auf, vernachlässigen aber das Rechtsschutzbedürfnis nach Art. 19 Abs. 4 GG.<sup>22</sup> Da die ablehnende Entscheidung ein belastender Verwaltungsakt ist, ist ihr eine Rechtsmittelbelehrung mit auf den Weg zu geben. Innerhalb eines Monats kann dann Widerspruch eingelegt werden, über den die Ethikkommission selbst zu befinden hat, da die Aufsichtsbehörde nicht eine Entscheidung in der Sache der Ethikkommissionen treffen darf. Die Kommission ist an ihre Entscheidung nicht gebunden, sondern kann auf den Widerspruch hin erneut entscheiden und etwa eine positive Bewertung beschließen.

### 5.2.4 Endgültigkeit der Entscheidung der zuständigen Ethikkommission

Seit der Zwölften Novelle zum AMG ist die Entscheidung der Ethikkommission nicht vom BfArM aufhebbar. Versagt die zuständige Ethikkommission die befürwortende Bewertung oder tut dies bei multizentrischen Studien die Master-Kommission, hat die klinische Prüfung zu unterbleiben. Auch wenn die Bundesoberbehörde die klinische Prüfung genehmigt, ändert dies nichts an der Endgültigkeit der Entscheidung der Ethikkommission. Nur im Rechtswege kann noch eine Veränderung erzwungen werden.

## 6 Rechtsmittel gegen die Entscheidung der Ethikkommission

### 6.1 Anfechtungsklage

Die negative Bewertung oder auch die nur teilweise zustimmende Bewertung, ebenso die Entscheidung unter einer Bedingung oder mit einer Auflage ist ein belas-

---

<sup>20</sup> Vgl. dazu die bei *Deutsch*, Arzneimittelrecht, 4. Aufl. (1999), Rdnr. 626 Fn. 49 zitierten; wohl eher ablehnend *Lippert*, in: *Ratzel/Lippert*, Kommentar zur MBO, 2. Aufl. (1998), § 15 Rdnr. 24.

<sup>21</sup> Ebenso v. *Dewitz/Luft/Pestalozza* (o. Fn. 3), 225 ff.

<sup>22</sup> *Meuser/Platter*, PharmR 2005, 395.

tender Verwaltungsakt. Gegen diesen ist nach dem Widerspruchsverfahren die Anfechtungsklage vor dem Verwaltungsgericht gegeben. Über die Klage wird durch Urteil entschieden, § 107 VwGO.

## **6.2 Beschwerde**

Andere Rechtsbehelfe gegen den nicht zustimmend bewertenden Entscheid der Ethikkommission, etwa die Beschwerde, sind nicht gegeben. Die übergeordnete Behörde, also etwa der Vorstand oder Präsident der Universität, darf diese Entscheidung nicht aufheben und darf sie vor allen Dingen nicht durch eine eigene ersetzen. Die Ethikkommissionen allein können eine zustimmende Bewertung abgeben.

## **6.3 Feststellungsklage**

Allerdings ist es möglich, dass statt der Anfechtungsklage der Weg der Feststellungsklage gewählt wird. Dies ist vor allen Dingen wichtig gegenüber Kommissionen, deren Entscheidung nicht zulassungsbedingt sind, wie etwa die Entscheidungen der Ärztekammern über die Vereinbarkeit der klinischen Prüfung mit den standesrechtlichen Regeln. Insofern liegt nur eine Beratung vor, die nicht als Verwaltungsakt nach § 35 VwVfG bezeichnet werden kann. Ihr fehlt die Rechtswirkung nach außen. Da aber der Antragsteller durch die Begutachtung in seinen Rechten verletzt sein kann, steht ihm nach Art. 19 Abs. 4 GG der Rechtsweg offen. Er ist hier zu den Verwaltungsgerichten am besten im Wege der Feststellungsklage gegeben.

# **7 Haftung von und für Ethikkommissionen**

## **7.1 Haftung öffentlich-rechtlicher Ethikkommissionen**

Wird durch eine Tätigkeit der öffentlich-rechtlichen Ethikkommission ein Antragsteller in seinen Rechten verletzt, steht ihm nach § 839 BGB, Art. 34 GG ein Anspruch auf Schadenersatz zu. Verpflichtet ist die Anstellungskörperschaft, d.h. die Universität, das Land bzw. die Ärztekammer.<sup>23</sup> Gibt ein Land eine Garantie für die Haftung ab oder wird diese von einer anderen Behörde übernommen, so richtet sich der Anspruch nicht gegen den Garantierenden. Die Garantie ist vielmehr nur im Innenverhältnis zu beachten.

---

<sup>23</sup> Vgl. v. Dewitz/Luft/Pestalozza (o. Fn. 3), S. 159 ff.

## 7.2 Haftung der Mitglieder der Ethikkommission

Die Mitglieder der Ethikkommission können vom öffentlich-rechtlichen Träger auf Schadenersatz durch Rückgriff in Anspruch genommen werden, wenn ihnen grobe Fahrlässigkeit zur Last fällt, Art. 34 Abs. 2 GG. Deshalb ist den Mitgliedern der Ethikkommission anzuraten, bei zweifelhaften Entscheidungen auf Protokollierung ihrer Stimme zu bestehen.<sup>24</sup> Auch können sie sich gegen den Rückgriffsanspruch durch eine Sondervereinbarung in ihrer Haftpflichtversicherung absichern.

## 7.3 Private Ethikkommissionen

Private Ethikkommissionen sind im Arzneimittelrecht nicht nach Landesrecht gebildet worden, § 42 Abs. 1 AMG. Wird die private Ethikkommission dennoch tätig, haftet sie und haften ihre Mitglieder unmittelbar nach § 823 BGB bei Verletzung des Körpers und der Gesundheit, etwa eines Probanden, oder bei dem Eingriff in den eingerichteten und ausgeübten Gewerbebetrieb des Pharmaunternehmens. Die Haftung kann nunmehr auch nach § 280 Abs. 1 BGB eintreten, da zwischen der privaten Ethikkommission und dem Pharmaunternehmen ein Vertrag geschlossen wird. Vertragsteilnehmer ist jedoch die Ethikkommission, die etwa als GmbH leicht insolvent werden kann. Nach § 280 BGB haften die Mitglieder der privaten Ethikkommission hingegen nicht.

# 8 Zukunftsbild

Es gibt wohl kein Zurück mehr von der Bewertung durch die Ethikkommission als Verwaltungsakt. Es handelt sich um eine Verfügung, die eine Behörde zur Regelung eines Einzelfalls auf dem Gebiet des öffentlichen Rechts trifft und die auf unmittelbare Rechtswirkung nach außen gerichtet ist, § 35 S. 1 VwVfG. Ob man die Rechtsbehelfe gegen die Bewertung der Ethikkommission besonders gestaltet, wird von künftigen Gesetzen abhängen. Das europäische Recht wird insoweit Vorreiter sein. Durchaus notwendig wäre aber eine Vereinheitlichung der Regeln über die Mitglieder der Ethikkommissionen, ihre Berufung sowie über das Mindestquorum bei der Entscheidung.<sup>25</sup> Was die Mitglieder der Ethikkommissionen angeht, so kann man nur mit dem Studentenlied sagen, in dem es heißt „vivat membrum quodlibet“.

---

<sup>24</sup> v. Dewitz/Luft/Pestalozza (o. Fn. 3), S. 167 ff. untersuchen genauer die Kausalität des Rückgriffs.

<sup>25</sup> Vgl. Wilkening (o. Fn. 11), S. 58 ff.



# Die Deklaration von Helsinki 2008

Elmar Doppelfeld

**Zusammenfassung** Die „World Medical Association“, eine Non Governmental Organisation (NGO), vertritt mit 95 nationalen Ärzteverbänden die Hälfte ärztlicher Verbände in den insgesamt 193 anerkannten Staaten. In Deutschland bekannt unter der Bezeichnung „Weltärztebund“, die einen Verband von Ärztinnen und Ärzten suggeriert, hat die Association im Jahre 2008 eine weitere Revision ihrer erstmals 1964 verabschiedeten Deklaration von Helsinki vorgelegt: „Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects“. Diese Fassung modifiziert die Vorgaben für die Behandlung nach Abschluss einer Studie und für den Einsatz von Placebo gegenüber der nur schlecht rezipierten Version „Edinburgh 2000“. Auch übernimmt sie teilweise Begriffe und Regelungen nationaler oder internationaler Rechtsinstrumente. Gleichviel bleiben die Bedeutung dieser bindenden Texte und die Zuständigkeit staatlicher Behörden im Bereiche der Forschung unberücksichtigt. Auch lässt die Deklaration offen, wie ihre Vorgaben angesichts der kulturellen Vielfalt und der bestimmenden regionalen Traditionen umgesetzt werden sollen. Die „Deklaration 2008“ mag zukünftige Regelungen der medizinischen Forschung beeinflussen ohne dabei eine Ideen leitende Rolle zu spielen.

## 1 „World Medical Association“

Die Deklaration von Helsinki wird seit 1964 in ihren verschiedenen Fassungen von der „World Medical Association“ (WMA) herausgegeben. Diese „Association“ ist eine weltweite Vereinigung von Ärzteorganisationen, vertritt jedoch nicht unmittelbar Ärztinnen und Ärzte, wie es die in Deutschland eingeführte Bezeichnung „Weltärztebund“ suggeriert.

Die Mitgliedschaft in der WMA ist beschränkt auf eine regierungsunabhängige Ärzteorganisation je Staat. Der Organisationsgrad der Ärzteschaft in diesen Ärzte-

---

E. Doppelfeld (✉)

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland,  
Bachemer Straße 29-33, 50931 Köln, Deutschland  
E-Mail: med.ethik.komm@netcologne.de

organisationen unterscheidet sich entsprechend nationalen, überwiegend rechtlichen Regelungen im Vergleich der Staaten zum Teil erheblich. Bei freiwilliger Mitgliedschaft sind oft nur Gruppen von Ärzten Mitglieder der Ärzteorganisation ihres Landes. So gehören zum Beispiel nur 19 % der Ärzte in der Republik Südafrika der „South African Medical Association“ an. Bei gesetzlich angeordneter Mitgliedschaft aller Ärzte in einer Ärzteorganisation wie zum Beispiel in der Bundesrepublik Deutschland kann ein Organisationsgrad von 100 % in den Landesärztekammern unterstellt werden. In einigen Staaten dürfen bestimmte Arztgruppen, zum Beispiel aktive Sanitätsoffiziere, nicht Mitglied einer nationalen Ärzteorganisation werden. Schon diese skizzierten Rahmenbedingungen widersprechen der Annahme, dass eine Ärzteorganisation in jedem Falle alle Ärztinnen und Ärzte eines Landes vertritt.

Hinzu kommt, dass der „World Medical Association“ angehörende nationale Ärzteorganisationen bei ihrem Beitritt die Zahl der Ärztinnen und Ärzte ihres Landes angeben, die sie vertreten und für die sie jährliche Mitgliedsbeiträge entrichten wollen. Diese Zahl kann jederzeit erhöht oder vermindert werden. Neben den unterschiedlichen Organisationsgraden ergibt sich somit eine weitere Diskrepanz zwischen der Zahl durch die Ärzteorganisation in der WMA vertretener und tatsächlich in einem Land tätiger Ärztinnen und Ärzte. Dies sei am Beispiel der Bundesrepublik Deutschland erläutert: Von den ca. 450.000 Ärztinnen und Ärzte hat die Bundesärztekammer dem Weltärztebund lediglich 200.000 als vertretene Ärztinnen und Ärzte gemeldet.

Gegenwärtig gehören nur 95 Ärzteorganisationen aus den 193 bestehenden Staaten der WMA an, Ärzteorganisationen aus der Mehrheit der Staaten sind somit nicht ihre Mitglieder.

Die Bedingung für die Ausübung des nach der Zahl gemeldeter Mitglieder gewichteten Stimmrechtes ist die Entrichtung der Jahresbeiträge. Diese Bedingung erfüllen regelmäßig nur ca. 50 % der Mitglieder. Zusammenfassend lässt sich aus den unterschiedlichen Organisationsgraden, der vergleichsweise geringen Zahl von Mitgliedern nationaler Ärzteorganisationen und der an die Zahlung der Mitgliedsbeiträge gebundenen Ausübung des Stimmrechtes feststellen, dass die „World Medical Association“ mit ihren Beschlüssen nur einen Bruchteil der weltweit tätigen Ärztinnen und Ärzte repräsentiert. Dieser Bruchteil wurde vor einigen Jahren – bis heute unwidersprochen – auf etwa acht Prozent geschätzt.<sup>1</sup> Vor diesem Hintergrund dürfte sich der oft erhobene Anspruch der WMA relativieren, alle Ärztinnen und Ärzte dieser Welt zu vertreten.

Im Gefüge weltweit tätiger Organisationen gehört die „World Medical Association“ als Verband regierungsunabhängiger Organisationen zu den sogenannten „Non Governmental Organisations“ (NGOs). Als NGO genießt sie ein hohes Maß an staatlicher Unabhängigkeit, wird allerdings zu ihrem Bedauern nicht von internationalen Regierungsorganisationen als gleichrangiger Partner angesehen. Sie wird vielmehr mit anderen NGOs – zum Beispiel mit Patientenorganisationen, mit Verbänden der „Health Care Professionals“ oder mit Verbraucherschutzverbänden – eingeordnet.

---

<sup>1</sup> *Doppelfeld, DÄBl. 2000, 97: A-2920.*

## 2 Deklarationen von Helsinki

Die erste Fassung der Deklaration wurde von der 18. Generalversammlung der „World Medical Association“ im Juni 1964 in der seither Namen gebenden finnischen Hauptstadt Helsinki als „Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind“ verabschiedet. Unter den seither vorgelegten Versionen ist vor allem die 1975 in Tokio revidierte Fassung zu nennen.<sup>2</sup> Dieser maßgeblich von Povl Riis<sup>3</sup> und Erwin Deutsch, der mit diesem Symposium geehrt wird, gestaltete Text überzeugte durch Inhalt, Struktur und Formulierungen. Seine hohe, unwidersprochene Qualität führte dazu, dass er zahlreiche folgende, insbesondere auch staatliche Regelungen der medizinischen Forschung im hohen Maße inspirierte oder unmittelbar als Regelung von einzelnen Ländern übernommen wurde. Hervorzuheben ist, dass mit der „Version Tokio“ die zuvor bereits von staatlichen Stellen geforderte Pflicht zur Vorlage eines Versuchsprotokolls bei „einem besonders berufenen, vom Forschungsteam und Sponsor unabhängigen Ausschuss zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung“ übernommen wurde. Diese Bestimmung förderte die Verbreitung der medizinischen Ethik-Kommissionen und ihre Anerkennung als Gremium zur Beratung der Forscher und zum Schutz der Forschungsteilnehmer.

In den folgenden Jahren wurden eher punktuelle, präzisierende Veränderungen an der Fassung von Tokio vorgenommen, die die Bedeutung und das Ansehen der Deklaration jedoch nicht schmälerten.

Der nach eingehenden, seit 1997 geführten Beratungen im Jahre 2000 in Edinburgh verabschiedete Text hingegen führte zu erheblichen Diskussionen über seine Vereinbarkeit mit den inzwischen von einzelnen Staaten oder Staatenverbänden verabschiedeten gesetzlichen Regelungen der medizinischen Forschung. Wohl in Erkenntnis dieser Problematik hat die WMA auf die Bezeichnung „Empfehlungen für Ärzte“ verzichtet und den Text lediglich „Ethische Prinzipien der Medizinischen Forschung am Menschen“ („Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects“) genannt. Die Einbußen an der früher so gelobten klaren Struktur und an den eindeutigen Formulierungen wurden bedauert. Kritisiert wurde ferner die Verpflichtung, das beste in einer Studie ermittelte Verfahren zur Diagnostik und/oder Therapie den Studienteilnehmern zur Verfügung zu stellen. Hinweise von kompetenter Seite, es sei kaum möglich, in einer Studie das beste Verfahren zu ermitteln, verhallten ungehört. Auch wurde die Möglichkeit bezweifelt, durch eine an ärztliche Forscher gerichtete Deklaration einen Sponsor zu Leistungen zu verpflichten – ist doch der ärztliche Forscher in der Regel nicht in der Lage, die geforderte Versorgung zu gewährleisten. Auf scharfe Ablehnung stieß überwiegend die im Jahre 2000 eingeführte Zulässigkeit der Gabe von Placebos ausschließlich aus wissenschaftlichen Gründen ohne klare Begrenzung auf akzeptable Risiken für

---

<sup>2</sup> Die revidierte Deklaration von Helsinki, BAnz. 152 v. 14. August 1976.

<sup>3</sup> Prof. Povl Riis MD, geb. 1925, vormals u.a. Professor für Gastroenterologie an der Universität Kopenhagen, Mitgliedschaft in zahlreichen nationalen und internationalen Gremien zur Förderung der Ethik in der medizinischen Forschung.

die Versuchspersonen. Die Widerstände, die sich gegen die Anerkennung der Edinburgh-Version richteten – sie wurde zum Beispiel in Vorschriften der Europäischen Union oder der Food & Drug Administration niemals erwähnt – veranlassten offenbar die WMA, eine Neufassung zu erarbeiten. Diese von kompetenten Arbeitsgruppen vorbereitete Neufassung wurde bei der Generalversammlung der „World Medical Association“ in Seoul im Oktober 2008 verabschiedet.

## **2.1 Deklaration von Helsinki 2008<sup>4</sup>**

### **2.1.1 Allgemeine Bestimmungen**

Als Anwendungsbereich der Deklaration werden die Medizinische Forschung am Menschen sowie die Forschung mit identifizierbarem Gewebe und Daten festgelegt. Nähere Einzelheiten zu der Forschung mit Gewebe und Daten enthält die Deklaration nicht, es ist wohl eher eine globale Anwendung ihrer Prinzipien angesprochen.

Adressaten sind vorrangig forschende Ärztinnen und Ärzte, jedoch werden andere Forscher zur Beachtung der in der Deklaration enthaltenen Grundsätze „ermutigt“. Die Pflicht des Arztes, die Gesundheit seiner Patienten, auch als Teilnehmer an Forschungsvorhaben, zu fördern und sicherzustellen, wird betont. In diesem Zusammenhang wird die Deklaration von Genf der WMA zitiert, die den Arzt verpflichtet, im besten Interesse seines Patienten zu handeln. Die medizinische Forschung am Menschen als Bedingung für den medizinischen Fortschritt wird eindeutig herausgestellt. Bevölkerungsgruppen, die bisher bei der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind, sollen in angemessener Weise beteiligt werden. Die Deklaration fordert den absoluten Vorrang des Wohlergehens der Forschungsteilnehmer vor allen anderen Interessen. Im Unterschied hierzu sehen gesetzliche Regelungen der medizinischen Forschung bis zu einem gewissen Grade eine Abwägung zwischen den Interessen des Forschungsteilnehmers und der Gesellschaft vor. Insofern schränken sie den unbedingten Primat des Individuums vor der Gemeinschaft ein. Als wesentliches Ziel medizinischer Forschung am Menschen werden genannt das Verständnis der Ursachen, der Entwicklung und der Auswirkungen von Krankheiten zu verbessern sowie die Weiterentwicklung präventiver, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Dabei wird betont, dass auch die beste verfügbare Methode kontinuierlich durch Forschung evaluiert werden muss, um ihre Sicherheit, Wirksamkeit, Zugänglichkeit und Qualität zu überprüfen. Es wird hervorgehoben, dass in der medizinischen Praxis und in der medizinischen Forschung die meisten Maßnahmen Risiken und Belastungen enthalten.

Die Einhaltung „ethischer Standards“ zum Schutz der Gesundheit und der Rechte der Forschungsteilnehmer wird gefordert. Hingewiesen wird in diesem Zusammenhang auf besonders schutzbedürftige Gruppen von Menschen, die selbst nicht

---

<sup>4</sup> Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Seoul 2008, abrufbar unter <http://www.wma.net/>.

zustimmen können oder die unzumutbaren Beeinflussungen ausgesetzt sind. Es fehlt allerdings bei dieser an sich akzeptablen Bestimmung jeder Hinweis darauf, was unter „ethical standards“ zu verstehen ist.

Schließlich soll der forschende Arzt ethische, gesetzliche und regulatorische Normen sowie Standards für die Forschung in seinem eigenen Land ebenso in Betracht ziehen wie internationale Normen und Standards. Nationale oder internationale Regelungen dürfen das Schutzniveau der Deklaration nicht senken. Frühere Versionen der Deklaration stellten demgegenüber eindeutig fest, dass der forschende Arzt nicht von der Verantwortlichkeit gegenüber den zivil- und strafrechtlichen Normen seines Landes entbunden ist. Die jetzige Fassung hingegen könnte, in Abhängigkeit von ihrer innerstaatlichen rechtlichen Bedeutung, zu Konflikten führen, wenn zum Beispiel bei der Zulässigkeit von Forschungsprojekten auch, wie oben ausgeführt, Anforderungen der Gesellschaft berücksichtigt werden dürfen.

### **2.1.2 Schutzgüter**

Die Deklaration verpflichtet, insoweit in Übereinstimmung mit allen internationalen Regelungen unterschiedlicher rechtlicher Relevanz, den ärztlichen Forscher, das Leben, die Gesundheit, die Würde, die Integrität, das Recht auf Selbstbestimmung, die Privatsphäre und die Vertraulichkeit der Daten der Forschungsteilnehmer zu schützen.

### **2.1.3 Qualität der Forschung**

Medizinische Forschung am Menschen muss allgemein akzeptierten Grundsätzen wissenschaftlicher Forschung genügen. Sie muss auf einer Analyse der wissenschaftlichen Literatur gründen oder andere „relevante Quellen der Information“ nutzen. Diese sonstigen relevanten Quellen werden allerdings nicht näher spezifiziert. Eine angemessene präklinische Forschung ist Voraussetzung für die Durchführung eines Projektes am Menschen. Falls nötig, sind Tierversuche durchzuführen, wobei für das Wohlergehen der Versuchstiere Sorge zu tragen ist. Schließlich muss bei der Durchführung der Forschung der Schutz der Umwelt gewährleistet sein.

### **2.1.4 Qualität der Forscher**

Medizinische Forschung darf nur von Personen mit angemessener wissenschaftlicher Ausbildung und Qualifikation durchgeführt werden. Forschung an Patienten oder gesunden Freiwilligen muss durch einen erfahrenen, angemessen qualifizierten Arzt oder einen anderen „healthcare professional“ überwacht werden. Dieser „healthcare professional“ wird nicht näher definiert. Im Einzelfall wird wohl im Rahmen der Begutachtung zu prüfen sein, ob von dem Erfordernis der Überwachung einer Studie durch einen Arzt abgewichen werden kann. Die Deklaration legt fest, dass die Verantwortung für den Schutz des Forschungsteilnehmers immer

an den Arzt oder den „healthcare professional“ gebunden ist. Beide können durch Erklärungen des Forschungsteilnehmers von dieser Verantwortung nicht entbunden werden.

### **2.1.5 Besondere Rechtfertigung**

Nach der Deklaration ist Forschung an Benachteiligten oder an „vulnerablen Gruppen“ oder Gemeinschaften nur gerechtfertigt, wenn sie den Gesundheitsbedürfnissen oder Prioritäten dieser Gruppen entgegenkommt und wenn die Resultate ihnen voraussichtlich zugutekommen. Mit dieser durchaus akzeptablen Forderung wird das frühere, vielfach kritisierte Verlangen aufgegeben, Forschung müsse, soweit vorhersehbar, der gesamten Bevölkerung nutzen. Kritiker sahen hier jedenfalls für den Fall der rechtlichen Bindung der Fassung aus dem Jahre 2000 eine unzumutbare Einschränkung der Grundlagenforschung.

### **2.1.6 Forschungsprotokoll**

Das wissenschaftliche Projekt als solches sowie Maßnahmen zu seiner Durchführung müssen eindeutig in einem Forschungsprotokoll beschrieben werden. In dieser Beschreibung sollen mit dem Projekt verbundene ethische Fragen erörtert werden. Es ist darzulegen, wie die Grundsätze der Deklaration von Helsinki eingehalten werden. Ferner sind Angaben zur Finanzierung, zu den Sponsoren des Projektes, zu institutionellen Verbindungen der Forscher zu machen sowie Interessenkonflikte offen zu legen. Anreize für die Teilnehmer an einem Forschungsprojekt sind ebenso darzulegen wie Vorkehrungen zur Behandlung oder zum Ersatz im Schadensfalle. Schließlich muss das Protokoll Vorkehrungen aufführen zur angemessenen Versorgung der Studienteilnehmer nach Abschluss der Studie. Hierbei kann es sich um Maßnahmen handeln, die durch die Studie als vorteilhaft identifiziert wurden oder um eine sonstige angemessene gesundheitliche Versorgung.

### **2.1.7 Ethik-Kommissionen**

Das Forschungsprotokoll muss einem „Research Ethics Committee“ vorgelegt werden. Eine nähere Beschreibung dieses Komitees enthält die Deklaration nicht. Im Gegensatz zu früheren Versionen wird auch nicht verlangt, dass seine Einrichtung an die Rechtsordnung des Landes seiner Tätigkeit gebunden wird. Der hieraus abzuleitenden Beliebigkeit der Einrichtung und Stellung, der Zusammensetzung und der Aufgaben von Ethik-Kommissionen werden allerdings Grenzen gesetzt durch die in den meisten Ländern geltenden staatlichen Regulierungen für diese Gremien. Gründe für den Verzicht auf klare Vorgaben für „Research Ethics Committees“ in der Deklaration sind nicht bekannt geworden. Die WMA hätte die Gelegenheit nutzen können, an prominenter Stelle ihre Vorgaben für diese Gremien zu formulieren, für die vielfach die Ärzteschaft ihre besondere Verantwortung fordert.

Die Ethik-Kommission muss unabhängig vom Forscher, vom Sponsor und von jedem sonstigen unangemessenen Einfluss („undue influence“) sein. Die bisherige traditionelle Aufgabe der Ethik-Kommission einer „Beratung, Stellungnahme und Orientierung“ wird nun erweitert durch „approval“. Versteht man unter dem Begriff „approval“ eine Genehmigung, so wird in soweit der Auftrag von Ethik-Kommissionen in allen Ländern an Grenzen stoßen, deren Rechtsordnung eine Genehmigung von Forschungsvorhaben durch Institutionen entweder überhaupt nicht vorsieht oder diese auf einzelne, gesetzlich beschriebene Forschungsgebiete beschränkt. In der Bundesrepublik Deutschland, aber nicht nur dort, hat zum Beispiel das Votum einer Ethik-Kommission ausschließlich für die klinische Prüfung von Arzneimitteln als „zustimmende Bewertung“ rechtliche Bindungskraft.

Die Ethik-Kommissionen müssen bei ihren Beratungen die am Standort der Forschung geltenden Rechtsvorschriften sowie internationale Normen in Erwägung ziehen. Dabei darf, wie auch in den allgemeinen Bestimmungen bereits festgelegt, der Standard der Deklaration nicht unterschritten werden. Auch hier könnte sich insofern ein Konflikt ergeben, als demokratische Rechtsstaaten durchaus andere Schutzstandards für die Forschung im Rahmen ihrer Jurisdiktion festlegen, die Grenzen zulässiger Forschung enger oder weiter als die Deklaration ziehen können. Die von Staat zu Staat, aber auch innerhalb einzelner Länder divergierenden Auffassungen über die Zulässigkeit und die Modalitäten der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen seien als besonders eindrückliches, aber keinesfalls singuläres Beispiel erwähnt.

Ethik-Kommissionen wird das Recht zur Begleitung laufender Studien eingeräumt, wobei das gewählte Verb „to monitor“ eine jedenfalls für deutsche Ethik-Kommissionen kaum annehmbare Aufforderung zur aktiven Handlung enthält. Die Verpflichtung des Forschers, der Ethik-Kommission schwere unerwartete Zwischenfälle zu melden, ist unterstützenswert. Auch die Tatsache, dass die Änderung des Forschungsprotokolls der Zustimmung der Ethik-Kommission – wenngleich kaum im Sinne des „approval“, wie im Text formuliert – bedarf, ist zu akzeptieren.

Insbesondere im Zusammenhang mit dem Abschnitt über Ethik-Kommissionen fällt auf, dass die Deklaration weder hier noch an anderer Stelle die Beteiligung staatlicher Behörden an Genehmigung und Beratung von Forschungsvorhaben erwähnt. Jedenfalls im Bereich der Arzneimittelforschung ist eine solche behördliche Genehmigung bekanntlich erforderlich. Ein ärztlicher Forscher, der sich ausschließlich auf die Deklaration von Helsinki stützt, könnte in Schwierigkeiten geraten, wenn er ein behördliches Genehmigungsverfahren außer Acht lässt.

### **2.1.8 Risiken und Belastungen**

Vor dem Beginn eines Forschungsprojektes muss eine sorgfältige Abschätzung vorhersehbarer Risiken und Belastungen für die Forschungsteilnehmer sowie für die Gemeinschaft erfolgen, der sie angehören. Diese Analyse hat die erhofften Vorteile des Projektes einzubeziehen. Das Forschungsziel muss mögliche Risiken und Belastungen überwiegen. Ärzte dürfen sich an Forschungsprojekten nur beteiligen, wenn nach ihrer Überzeugung die Risikoanalyse sorgfältig durchgeführt wurde und wenn Methoden

zur Beherrschung möglicher Risiken verfügbar sind. Ärzte müssen eine Studie sofort abbrechen, wenn eingetretene Risiken den erwarteten Nutzen überwiegen oder wenn ein eindeutiger Nachweis positiver, vorteilhafter Ergebnisse erbracht worden ist.

### 2.1.9 Zustimmung nach Aufklärung

Die freiwillige persönliche Zustimmung zustimmungsfähiger Personen wird entsprechend internationalem Konsens als Voraussetzung für ihre Teilnahme an einem Forschungsprojekt gefordert. Zuvor kann eine Beratung mit Familienangehörigen oder „community leaders“ erfolgen, gleichviel ist die Zustimmung ausschließlich durch die betroffene Person zu erteilen. Mit dieser Version versucht die Deklaration offensichtlich zu berücksichtigen, dass in vielen Regionen der Welt eine persönliche Zustimmung zu Heileingriffen oder zur Beteiligung an Forschungsprojekten aus rechtlichen oder kulturellen Gründen nicht üblich oder möglich ist. Die Übertragung des „free informed consent“, zum Beispiel in Europa und in den USA unverzichtbar, auf diese Länder stößt bekanntlich an Grenzen.

Es erscheint problematisch, in der Deklaration das Postulat der individuellen Zustimmung zu erheben, ohne die Problematik zu erörtern. Auch in diesem Zusammenhang müssen die Kommentare in den Richtlinien von CIOMS<sup>5</sup> als wegweisend genannt werden.

Der Bitte um Zustimmung hat eine angemessene Aufklärung voranzugehen, die unter anderem Ziele, Methoden, Finanzierung, Interessenkonflikte, institutionelle Bindung des Forschers, erhofften Nutzen, mögliche Risiken und Belastungen beinhaltet. Ausdrücklich ist auf das Recht hinzuweisen, die Zustimmung zu verweigern oder jederzeit zurückzuziehen, ohne dass dabei Nachteile für die ärztliche Versorgung entstehen. Auf spezielle Wünsche zur Unterrichtung des eingeladenen Forschungsteilnehmers ist einzugehen, die ärztliche Versorgung im Laufe der Studie ist mit ihm zu erörtern. Auch die angemessene Art der Aufklärung ist sicherzustellen. Die Zustimmung soll durch einen Arzt oder durch eine „angemessen qualifizierte Person“ eingeholt werden. Es bleibt unklar, was unter „angemessen qualifizierte Person“ verstanden wird. Hinzuweisen ist darauf, dass bei klinischen Prüfungen von Arzneimitteln entsprechend den Vorschriften des deutschen Arzneimittelgesetzes die Zustimmung durch einen Prüfer einzuholen ist, der Arzt ist. Insofern schränkt jedenfalls das deutsche Recht den Rahmen der Deklaration von Helsinki ein. Grundsätzlich ist für die Zustimmung Schriftform vorgeschrieben, sie kann jedoch durch eine Erklärung vor Zeugen mit entsprechender Dokumentation ersetzt werden. Falls eine Abhängigkeit zwischen dem Arzt und dem zu gewinnenden Teilnehmer zu vermuten ist oder sonstige Einflussmöglichkeiten nicht auszuschließen sind, soll die Zustimmung durch eine geeignete unabhängige Person eingeholt werden. Für diese besondere Situation ist nicht einmal die Qualifikation dieser Person als Arzt genannt.

---

<sup>5</sup> International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Geneva 2002.

### 2.1.10 Forschung mit Gewebe/Daten

Die Deklaration schreibt vor, dass für medizinische Forschung mit identifizierbarem menschlichen Gewebe oder personenbezogenen Daten die Ärzte die Zustimmung für ihre Sammlung, Speicherung und Analyse benötigen. Diese Zustimmung ist auch für eine wissenschaftliche Verwendung in der Zukunft erforderlich. Diese insgesamt als fortschrittlich anzusehende Regelung bricht mit der traditionellen Auffassung, menschliches Gewebe und personenbezogene Daten dürften nur für ein spezielles Forschungsprojekt gelagert oder gespeichert werden. Auch wird grundsätzlich die Möglichkeit zur Zustimmung zur wissenschaftlichen Nutzung eingelagerter Gewebes oder gespeicherter Daten in ferner Zukunft eingeräumt. Die Deklaration trägt der Situation Rechnung, dass es schwierig oder gar unmöglich sein kann, unter Beachtung zeitnaher Umstände, eine solche Zustimmung für zukünftigen Gebrauch einzuholen. Sie räumt die Möglichkeit ein, eine Forschung durchzuführen ohne Einholung der Zustimmung unter der Voraussetzung, dass ihr ein „Research Ethics Committee“ zugestimmt hat. Hier muss erneut kritisch angemerkt werden, dass die Deklaration sich an keiner Stelle zur rechtlichen Stellung von Research Ethics Committees äußert. Auch wird offensichtlich verkannt, dass bei dem vielfach als sensibel angesehenen Gebiet der Forschung mit identifizierbarem Gewebe und personenbezogenen Daten – hier werden immerhin Grundrechte berührt – ein behördliches Genehmigungsverfahren in vielen Staaten vorgeschrieben ist.

### 2.1.11 Forschung mit Einwilligungsunfähigen

Wenn eine nicht einwilligungsfähige Person in ein Forschungsprojekt einbezogen werden soll, muss der Arzt die Zustimmung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters einholen. Hervorzuheben ist, dass die Deklaration nun den international üblichen Terminus „legally authorized representative“ verwendet unter Verzicht auf sonstige, eher einengende und nur für einzelne Länder geltende Bezeichnungen. Diese Wortwahl berücksichtigt damit die Tatsache, dass die gesetzliche Vertretung nicht zustimmungsfähiger Menschen in den einzelnen Staaten zum Teil sehr unterschiedlich geregelt ist. Einwilligungsunfähige dürfen in Studien ohne möglichen Nutzen für sie nur einbezogen werden zur Förderung der Gesundheit der Gruppe, bei Unmöglichkeit der Durchführung dieser Forschung an Zustimmungsfähigen und unter Einhaltung der Bedingungen „minimales Risiko“ und „minimale Belastung“. Diese beiden grundlegenden Bedingungen werden in der Deklaration nicht näher eingegrenzt. Ob sich die WMA auf Legaldefinitionen an anderer Stelle verlässt? Spezielle Bedingungen für Forschung an nicht Zustimmungsfähigen mit möglichem Nutzen für diese Gruppe finden sich außer der Regelung für die Zustimmung durch den gesetzlichen Vertreter nicht.

Gegebenenfalls holt der Arzt zusätzlich zur Zustimmung des gesetzlichen Vertreters das Einverständnis („assent“) des Betroffenen ein. Es heißt, eine Ablehnung des Betroffenen müsse respektiert werden. Ob sich hierbei, wie in gesetzlich bindenden Regelungen vorgesehen, ein absolutes Hindernis ableiten lässt, bleibt offen.

### **2.1.12 Notfallforschung**

Die Deklaration legt fest, dass die Einwilligungsunfähigkeit des in ein Projekt einzubeziehenden Menschen zu den notwendigen Bedingungen für die Forschung im Notfall gehört. Der Beginn der Forschung duldet keinen Verzug, die Zustimmung des gesetzlichen Vertreters kann nicht unverzüglich eingeholt werden. Die besonderen Begründungen für die Forschung im Notfall und für den Verzicht auf die Einholung der Zustimmung sind im Forschungsprotokoll eingehend darzulegen und wurden von der zuständigen Ethik-Kommission gebilligt. Als weitere Bedingung wird festgelegt, dass die Zustimmung für eine weitere Teilnahme am Forschungsprojekt oder für ihre Ablehnung bei dem Betroffenen oder seinem gesetzlichen Vertreter möglichst schnell eingeholt werden. Auch in dem besonders sensiblen Bereich der Forschung im Notfall – hier werden Grundrechte des Betroffenen berührt – verzichtet die Deklaration auf jeden Hinweis zur möglichen Beteiligung staatlicher Behörden, denen der Schutz eben dieser Grundrechte obliegen könnte. Auch hier könnte die Beschränkung des forschenden Arztes auf die Deklaration als alleinige Handlungsanleitung zu einem Konflikt mit gesetzlichen Bestimmungen führen.

### **2.1.13 Vergleichende Forschung und Verwendung von Placebos**

Die Deklaration schreibt vor, dass Vorteile, Risiken, Belastungen und Effektivität eines neuen Verfahrens geprüft werden müssen gegenüber der besten verfügbaren Methode. Hier ist kritisch einzuwenden, dass es im Einzelfall sehr schwierig sein dürfte, die „beste Methode“ zu identifizieren. Es mögen auch regionale Unterschiede der gesundheitlichen Versorgung und des Gesundheitssystems eine Rolle spielen. Gesetzlich bindende Regelwerke verzichten daher auf den Begriff „beste Methode“ und verlangen als Vergleichsverfahren lediglich ein wissenschaftlich evaluiertes Verfahren, ohne damit einem doppelten Standard Tür und Tor zu öffnen. Ein Forscher, der sich an eine solche gesetzliche Bestimmung hält, würde also gegen die Vorgabe der Deklaration von Helsinki verstoßen.

Die Deklaration hat gegenüber der Version 2000 nun den Einsatz von Placebos an die weitgehend akzeptierten, auch im Zusatzprotokoll „Biomedizinische Forschung“ des Europarates<sup>6</sup> enthaltenen Bedingungen geknüpft. Danach ist der Einsatz eines Placebos in allen Fällen erlaubt, in denen es keine wissenschaftlich erprobte Methode gibt. Ferner ist die Verwendung eines Placebos zulässig, wenn der Verzicht auf eine solche wissenschaftlich erprobte Methode nicht zu einem schweren oder irreversiblen Schaden des Betroffenen führt. Die Deklaration betont ausdrücklich, dass diese Möglichkeit nicht missbräuchlich genutzt werden darf.

---

<sup>6</sup> Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (CETS No. 195).

### 2.1.14 Besondere Auflagen

Nach Abschluss einer Studie haben teilnehmende Patienten das Recht, über die Ergebnisse unterrichtet und an erzielten Vorteilen – „to share any benefits“ – beteiligt zu werden. Hierunter werden genannt der Zugang zu als vorteilhaft ermittelten Maßnahmen, eine andere angemessene gesundheitliche Versorgung oder sonstige Vorteile.

Zu begrüßen ist im Sinne der Transparenz der Forschung, dass die Deklaration 2008 die Registrierung jeder klinischen Studie vor ihrem Beginn in einem öffentlich zugänglichem Register fordert. Die Deklaration unterstreicht die ethischen Pflichten, Herausgebern und Verlegern zur Veröffentlichung von Forschungsergebnissen. Sie hebt die Pflicht von wahrheitsgemäßen Veröffentlichung aller positiven wie negativen Ergebnisse und aller Bedingungen des durchgeführten Forschungsvorhabens hervor.

## 2.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Deklaration von Helsinki hat insbesondere mit ihrer 1975 in Tokio revidierten Fassung einen großen ideellen Einfluss auf die Formulierung nationaler und internationaler Regelungen der medizinischen Forschung am Menschen ausgeübt. Dies ist umso bemerkenswerter als die Deklaration selbst keine originäre Rechtsverbindlichkeit hat, vielmehr als Auffassung einer Non Governmental Organisation eingeordnet wird. Rechtsverbindlichkeit kann die Deklaration nur erhalten durch die Entscheidung zuständiger staatlicher Stellen, wie dies in Deutschland durch den Verweis in der rechtlich bindenden Berufsordnung für die Ärzte erfolgt ist. In anderen Staaten wurden weitergehende Einbindungen in das Rechtssystem vorgenommen.

Die künftige Bedeutung der Deklaration wird eingeschränkt durch die zunehmende Bereitschaft der Staaten, die medizinische Forschung am Menschen durch Gesetze zu regeln. Hier ist seit vielen Jahren als Vorreiter Frankreich zu nennen.

Auch auf internationaler Ebene nehmen die Tendenzen zu, rechtlich bindende Instrumente zu schaffen. An erster Stelle ist hier der Europarat zu nennen, der auf Veranlassung der Justizminister seiner Mitgliedsländer Bestimmungen zum Schutze der Grundrechte und Grundfreiheiten des Menschen bei der Anwendung von Medizin und Biologie erarbeitet hat. Grundlage ist das „Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin“ (Konvention von Oviedo),<sup>7</sup> das inzwischen von 26 Staaten ratifiziert und somit zum national geltenden Recht wurde. Anzuführen ist weiter das schon erwähnte auf der Grundlage dieser Konvention erarbeitete Zusatzprotokoll „Biomedizinische Forschung“, ebenfalls eine in einigen Ländern bereits rechtsverbindliche Vorschrift. Die Empfehlung des Ministerrates an die Mitglieder zur Erforschung am menschlichen Gewebe ist kein international rechtlich bindendes

---

<sup>7</sup> Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine (ETS No. 164).

Instrument, wurde aber von einigen Staaten dem Inhalt nach in ihr internes Recht übergeführt.<sup>8</sup>

Als spezielles Beispiel für eine staatenübergreifende rechtliche Regelung ist die Richtlinie 2001/20/EG der Europäischen Union anzusehen,<sup>9</sup> die sich allerdings ausschließlich auf die klinische Prüfung von Arzneimitteln beschränkt.

Festzustellen ist, dass die Deklaration von Helsinki 2008 in entscheidenden Punkten der Konvention von Oviedo, dem Zusatzprotokoll „Biomedizinische Forschung“ und der Empfehlung zur Forschung mit menschlichem Gewebe entspricht – ob sie bewusst angeglichen wurde, mag dahin gestellt bleiben. Kritisch muss angemerkt werden, dass der Text in vielen Punkten eine deutlichere Herausstellung ärztlicher Positionen vermissen lässt, zum Beispiel im Zusammenhang mit „Research Ethics Committees“. Im Wesentlichen wurde auf eine Auseinandersetzung mit Problemen verzichtet, die sich bei der Forschung aus kultureller Vielfalt und regionalen Traditionen ergeben können. Schließlich erscheint die weitgehende Ausblendung staatlicher Vorschriften und insbesondere der Mitwirkungsrechte staatlicher Behörden bei Forschungsvorhaben schwer verständlich.

Die Deklaration von Helsinki jedenfalls in der in Seoul im Jahre 2008 verabschiedeten Fassung wird weiterhin ihren Einfluss auf Regelungsansätze anderer Genese ausüben, ihre Bedeutung als Regulativ wird jedoch weiterhin schwinden im Zuge zunehmender staatlicher Regelungen.

---

<sup>8</sup> Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin.

<sup>9</sup> Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates v. 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, ABl. EG L 121 v. 1.5.2001, S. 34-44.

# Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin und sein Protokoll zur medizinischen Forschung am Menschen: Verhältnis zum geltenden Recht, insbesondere zur GCP-Richtlinie in ihrer Umsetzung

Jochen Taupitz

**Zusammenfassung** Urheber internationaler Regelwerke zur (Arzneimittel)Forschung sind (mit unterschiedlicher Rechtsetzungskraft) der Weltärztebund, der Europarat und die Europäische Union.

## 1 Internationale Regelwerke zur (Arzneimittel)Forschung – Überblick

Urheber internationaler Regelwerke zur (Arzneimittel)Forschung sind (mit unterschiedlicher Rechtsetzungskraft) der Weltärztebund, der Europarat und die Europäische Union.

Bereits 1964 hat der Weltärztebund in seiner Deklaration von Helsinki „Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ niedergelegt. Die Deklaration stellt kein verbindliches Recht dar, ist aber bedeutsamer Ausdruck ärztlicher Standesauffassung. Die Deklaration wurde inzwischen mehrfach geändert<sup>1</sup>, zuletzt auf der 59. Generalversammlung des Weltärztebundes im Oktober 2008 in Seoul<sup>2</sup>.

Vom Europarat stammt das „Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin“<sup>3</sup>, kürzer „Menschen-

---

<sup>1</sup> Zu den heftigen Diskussionen um die Neufassung 2000 siehe *Deutsch/Taupitz*, MedR 1999, 402 ff.; ausführliche Dokumentation bei *Deutsch/Taupitz* (Hrsg.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki*, 2002; siehe auch unten bei Fn. 17.

<sup>2</sup> Darstellung der Neufassung bei *Wiesing*, *Ethik in der Medizin* 2009, 45 ff.

<sup>3</sup> Convention for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine,

---

J. Taupitz (✉)

Fakultät für Rechtswissenschaft, Universität Mannheim, Schloss,  
Westflügel Zimmer W 211, 68131 Mannheim, Deutschland  
E-Mail: taupitz@jura.uni-mannheim.de

rechtsübereinkommen zur Biomedizin“ oder „Biomedizinübereinkommen“ vom 4.4.1997 (nachfolgend abgekürzt MRB), auch „Oviedo-Konvention“ genannt<sup>4</sup> oder (fälschlicherweise<sup>5</sup>) als „Bioethikkonvention“ bezeichnet. Es stellt einen völkerrechtlichen Vertrag dar, der inzwischen von 34 der 47 Mitgliedstaaten des Europarates unterzeichnet und von 22 Staaten ratifiziert wurde; (nur) für die Letztgenannten stellt das Übereinkommen verbindliches Recht dar<sup>6</sup>.

Ergänzt und konkretisiert wird das Biomedizinübereinkommen durch ein Zusatzprotokoll zur biomedizinischen Forschung von 2005 (nachfolgend abgekürzt FP)<sup>7</sup>, das inzwischen von 21 Staaten unterzeichnet und von 5 Staaten ratifiziert wurde<sup>8</sup>.

Deutschland hat weder das MRB noch (konsequenter Weise<sup>9</sup>) das FP gezeichnet/ratifiziert. Beide Regelwerke sind damit für Deutschland nicht verbindlich, erlangen aber international zunehmende Bedeutung.

Für die 27 Mitgliedstaaten der EU unmittelbar verbindlich ist die Richtlinie 2001/20/EG vom 4.4.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (sog. GCP-Richtlinie)<sup>10</sup>. Die Mitgliedstaaten waren verpflichtet, die Vorgaben der Richtlinie bis zum 1.5.2004 in nationale Regelungen umzusetzen. Der deutsche Gesetzgeber hat dies mit der 12. AMG-Novelle und der GCP-Verordnung im Jahr 2004 – mit leichter Zeitverzögerung – vollzogen.

Aus dem Kreis der zahlreichen weiteren Richtlinien, die dem AMG zugrunde liegen<sup>11</sup>, sei wegen ihrer Bedeutung für die nachfolgenden Ausführungen unter 3. die Richtlinie 2005/28/EG vom 8.4.2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate<sup>12</sup> genannt.

---

<http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?NT=164&CM=7&DF=07/08/2009&CL=ENG>.

<sup>4</sup> Weil sie in Oviedo zur Unterzeichnung aufgelegt wurde.

<sup>5</sup> Es handelt sich um einen völkerrechtlichen Vertrag, der verbindliches Recht und nicht nur ethische Regeln enthält.

<sup>6</sup> Zum MRB siehe *Taupitz* (Hrsg.), *Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates – taugliches Vorbild für eine weltweit geltende Regelung?/The Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe – a Suitable Model for World-Wide Regulation?*, 2002.

<sup>7</sup> Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, <http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?NT=195&CM=7&DF=07/08/2009&CL=ENG>.

<sup>8</sup> Zum Entwurf des Forschungsprotokolls (der sich kaum von der endgültigen Fassung unterscheidet) *Taupitz* (Hrsg.), *Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung*, 2002.

<sup>9</sup> Ein Zusatzprotokoll zum MRB kann nur von denjenigen Staaten unterzeichnet/ratifiziert werden, die auch die Mutterkonvention (MRB) unterzeichnet bzw. ratifiziert haben, siehe Art. 31 MRB.

<sup>10</sup> ABl. EG L 121 v. 1.5.2001, S. 34. Siehe zu dieser Richtlinie und ihrer Umsetzung die Beiträge in *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial*, 2005.

<sup>11</sup> Vgl. nur die zahlreichen Richtlinien, denen das 14. Gesetz zur Änderung des AMG v. 29.8.2009 dient, zitiert als Fußnote zum Gesetz: BGBl. I 2005, 2570; ferner die Richtlinien gemäß Fußnote zum Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften v. 17.7.2009, BGBl. I, 1990.

<sup>12</sup> ABl. EG L 91 v. 9.4.2005, S. 13.

## 2 Nationale Regelwerke in Deutschland

Ein umfassendes Forschungskontrollgesetz existiert in Deutschland nicht<sup>13</sup>. Forschung mit Arzneimitteln wird vom Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt, das aufgrund mehrerer zugrunde liegender europäischer Richtlinien richtlinienkonform auszulegen ist. Aufgrund § 42 Abs. 3 AMG wurde zur Regelung weiterer Einzelheiten die „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)“ erlassen, die nicht mit der oben erwähnten (europäischen) GCP-Richtlinie zu verwechseln ist. Soweit Ärzte an der Forschung beteiligt sind, greift für sie ergänzend das ärztliche Berufs- und Standesrecht, das in den Ärzte- bzw. Heilberufsgesetzen auf Landesebene sowie in den Berufsordnungen der Ärztekammern in Form von Satzungen enthalten ist<sup>14</sup>. Geregelt ist hier insbesondere, dass sich der Arzt vor der Durchführung von Forschung am Menschen über die mit dem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen von der für ihn zuständigen Ethikkommission beraten lassen muss<sup>15</sup>.

## 3 Der Verweis in Rechtsnormen auf die rechtlich nicht bindende Deklaration von Helsinki

Es wurde oben bereits darauf hingewiesen, dass die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes kein verbindliches Recht darstellt. Umso erstaunlicher ist, dass verschiedene Rechtsnormen auf diese Deklaration verweisen, und zwar in sehr unterschiedlicher Form:

Während die GCP-Richtlinie 2001/20/EG lediglich in ihren (nicht verbindlichen) Erwägungsgründen in „statischer“ Form (nämlich durch Nennung einer bestimmten Fassung der bezogenen Norm) auf die Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996 verweist<sup>16</sup> (wobei diese schon bei Verabschiedung der Richtlinie wegen einer im Jahr 2000 erfolgten, aber sehr umstrittenen Änderung der Deklaration<sup>17</sup> nicht mehr die aktuelle Fassung war), nimmt die Richtlinie 2005/28/EG in ihrem (verbindlichen) Artikel 3 auf die Deklaration Bezug: „Klinische Prüfungen werden gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki über die Ethischen

---

<sup>13</sup> Zu den Vor- und Nachteilen eines umfassenden Forschungskontrollgesetzes im Vergleich zu enger gefassten Spezialgesetzen siehe *Taupitz*, *Biotechnologie: Wie viel Regulierung braucht es?*, Aktuelle juristische Praxis 2009, 688 (689 f.).

<sup>14</sup> Ausführlich dazu *Taupitz*, *Die Standesordnungen der freien Berufe*, 1991.

<sup>15</sup> In den Berufsordnungen der Landesärztekammern durchgängig in § 15 enthalten.

<sup>16</sup> Erwägungsgrund 2: „Die anerkannten Grundsätze für die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen stützen sich auf den Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin, wie beispielsweise in der Erklärung von Helsinki in der Fassung von 1996 ausgeführt wird.“

<sup>17</sup> *Taupitz*, *MedR* 2001, 277 ff.

Grundsätze für die medizinische Forschung des Weltärztebundes von 1996 durchgeführt“. Auch dabei handelt es sich also um einen statischen Verweis auf eine bei Erlass der Richtlinie nicht mehr aktuelle Fassung. In § 15 Abs. 3 der Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte, mit der die Bundesärztekammer das Ziel verfolgt, bundesweit einheitliche Berufsordnungen der Landesärztekammern herbeizuführen<sup>18</sup>, heißt es dagegen pauschal ohne Nennung einer bestimmten Fassung: „Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.“ Verwiesen ist damit offenbar „dynamisch“ auf die jeweils geltende Fassung. Dem folgen inzwischen alle Berufsordnungen der Landesärztekammern, und zwar auch jene, die (wie z.B. in Brandenburg in der Fassung vom 25.6.2003) zunächst statisch auf eine bestimmte Fassung der Deklaration verwiesen hatten<sup>19</sup>.

Da das AMG keinen Verweis auf die Deklaration von Helsinki enthält, jedoch – wie dargestellt – richtlinienkonform auszulegen ist, stellt sich für Ärzte die Frage, ob sie bei Arzneimittelforschung wie in der Richtlinie 2005/28/EG (und rechtlich schwächer auch in der Richtlinie 2001/20/EG) verlangt auch heute noch die Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996 zu befolgen haben oder ob für sie gemäß ihrem Standesrecht die aktuelle Fassung von 2008 maßgeblich ist.

Grundsätzlich ist das Arzneimittelgesetz als förmliches Gesetz höherrangig gegenüber den Satzungen der Ärztekammern; Satzungen können keine Anordnungen treffen, die mit dem Gesetz im Widerspruch stehen. Aus diesem Blickwinkel können die verschiedenen Arten der Verweisung (noch) insoweit in Einklang gebracht werden, als alle genannten Regelwerke lediglich auf die „ethischen Grundsätze“ der Deklaration verweisen und die Berufsordnungen sogar noch weicher formulieren, dass die Ärztinnen und Ärzte diese ethischen Grundsätze bei der Forschung am Menschen „beachten“. Da sich die ethischen Grundsätze der verschiedenen Fassungen seit 1996 im Kern nicht unterscheiden (und sich ihrerseits im AMG wieder finden), ist es im Ergebnis (noch) gleichgültig, welche Fassung der Forschung zugrunde gelegt wird. Misslich ist es in jedem Fall, dass eine europäische Richtlinie als förmlicher Rechtsakt in dieser Weise auf eine Deklaration, die von einem anderen Urheber stammt und keine Rechtsnormen enthält, verweist. Erst recht betrifft diese Kritik die Berufsordnungen, die darüber hinaus ihrem Wortlaut nach eine dynamische Verweisung enthalten. Denn eine dynamische Verweisung ist im Hinblick auf die Gewaltenteilung und das Rechtsstaats- und Demokratieprinzip

<sup>18</sup> Zur fehlenden Rechtsnormqualität der (Muster)Berufsordnung des Deutschen Ärztetages *Taupitz* (o. Fn. 14), S. 748 ff.

<sup>19</sup> In den vergangenen Jahren gab es im Übrigen ein ständiges Hin und Her, ob in den Berufsordnungen überhaupt auf die Deklaration von Helsinki verwiesen werden sollte; zwischenzeitlich hatten zahlreiche Ärztekammern (der Musterberufsordnung folgend) den Verweis aus ihren Berufsordnungen gestrichen, siehe *Lippert*, *MedR* 2003, 681 ff.; ursprünglich wurden zudem nur die Ethikkommissionen verpflichtet, ihrer Beratung die Deklaration von Helsinki zugrunde zu legen, siehe etwa § 15 Abs. 2 Musterberufsordnung 1997, *DÄBl.* 1997, A-2354, A-2356 f. Die forschenden Ärzte waren damit nur sehr mittelbar auf die Deklaration verwiesen.

verfassungsrechtlich äußerst problematisch<sup>20</sup>. Um eine Nichtigkeit der betreffenden Berufsordnungsvorschrift zu vermeiden, bleibt nur eine Auslegung, wonach (statisch) lediglich die bei Verabschiedung der Verweisungsnorm (also der jeweiligen Berufsordnungsvorschrift) in Bezug genommene Fassung der Deklaration zur Geltung gebracht wird<sup>21</sup>.

#### 4 Vergleich MRB/FP – GCP-Richtlinie – AMG

1. Sowohl das MRB einschließlich seines Forschungsprotokolls als auch die GCP-Richtlinie beeinträchtigen strengere Vorschriften des nationalen Rechts zum Schutz der Forschungsteilnehmer nicht<sup>22</sup>. Sie wollen lediglich einen bestimmten Mindestschutz durchsetzen. Sofern das MRB bzw. das FP für einen Mitgliedstaat der Europäischen Union verbindliches Recht geworden ist, setzt sich also das jeweils schärfste – forschungsfeindlichste – Regelwerk durch<sup>23</sup>. MRB und FP ermöglichen „Vorbehalte“, mit denen ein Mitgliedstaat erklären kann, dass er sich an eine bestimmte Regelung nicht gebunden fühlt, sie also nicht ins nationale Recht überführen wird. Allerdings kann ein solcher Vorbehalt nur erklärt werden, soweit das zum Zeitpunkt der Unterzeichnung oder Ratifikation in seinem Hoheitsgebiet geltende Recht nicht mit der betreffenden Vorschrift übereinstimmt<sup>24</sup>. Vorbehalte allgemeiner Art oder auf Vorrat sind daher nicht möglich.
2. Die genannten Regelwerke enthalten übereinstimmend zahlreiche Kernelemente. Hierzu gehören die Risiko-Nutzen-Abwägung, das Erfordernis der Aufklärung und schriftlichen Einwilligung des Forschungsteilnehmers, die Vorgabe, dass die Einwilligung jederzeit widerruflich ist, ferner das Erfordernis einer vor der Forschung durchzuführenden interdisziplinären Prüfung und eines behördlichen Genehmigungsverfahrens.
3. Inhaltliche Unterschiede bestehen zwischen den Regelwerken allerdings insbesondere in folgenden Punkten:
  - MRB und FP verlangen eine interdisziplinäre Prüfung des Forschungsvorhabens auf *ethische* Vertretbarkeit<sup>25</sup>; eine Prüfung auf wissenschaftliche bzw. rechtliche Vertretbarkeit wird nicht erwähnt. Demgegenüber ist die interdisziplinäre Prüfung auf ethische Vertretbarkeit als solche im AMG nur im Zusammenhang

---

<sup>20</sup> Taupitz (o. Fn. 14), S. 736 ff.; Mengel, Sozialrechtliche Rezeption ärztlicher Leitlinien, 2004, S. 120 ff.

<sup>21</sup> Vgl. (zur damaligen Kostenordnung) BVerfGE 47, 285.

<sup>22</sup> Art. 27 MRB, Art. 3 GCP-Richtlinie.

<sup>23</sup> Kritisch dazu Spickhoff/Taupitz, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz (o. Fn. 10), S. 367 f.

<sup>24</sup> Art. 36 MRB.

<sup>25</sup> Art. 16 iii) MRB, Art. 9 (1) FP.

mit einer klinischen Prüfung bei Minderjährigen erwähnt<sup>26</sup>; im Übrigen wird eine Prüfung auf wissenschaftliche und rechtliche Vertretbarkeit verlangt<sup>27</sup>. Die GCP-Richtlinie schließlich verlangt eine interdisziplinäre Prüfung auf wissenschaftliche und rechtliche Vertretbarkeit<sup>28</sup>; eine interdisziplinäre Prüfung auf ethische Vertretbarkeit als solche wird überhaupt nicht erwähnt.

- MRB und FP sehen keine besonderen Fristen für die Entscheidung der Ethikkommission und der Behörde vor. Demgegenüber enthalten die GCP-Richtlinie<sup>29</sup> und das AMG<sup>30</sup> zahlreiche strikte Fristen.
- Während die GCP-Richtlinie und das AMG eine Pflicht des Sponsors und Prüfers zur Unterrichtung der Ethikkommission und der Behörde über bestimmte Umstände während laufender Prüfungen enthalten<sup>31</sup>, gibt es in der MRB keine vergleichbare Regelung und im FP lediglich die allgemeine Forderung, dass Maßnahmen zur erneuten Prüfung des Forschungsprojekts ergriffen werden müssen, sofern dies im Lichte wissenschaftlicher Entwicklungen oder aufgrund von Ereignissen während der Forschung gerechtfertigt ist<sup>32</sup>.
- Auch bezogen auf die Anforderungen an die Qualifikation des Forschers schweigt das MRB; das FP verlangt immerhin die Aufsicht durch einen „angemessen qualifizierten Forscher“<sup>33</sup>. Demgegenüber enthalten die GCP-Richtlinie und das AMG relativ strikte Vorgaben: Nach der GCP-Richtlinie ist Prüfer ein Arzt oder eine Person, die einen Beruf ausübt, der in den Mitgliedsstaaten für Forschungsarbeiten wegen des wissenschaftlichen Hintergrunds und der erforderlichen Erfahrungen in der Patientenbetreuung anerkannt ist<sup>34</sup>. Noch detaillierter verlangt das AMG<sup>35</sup>, dass Prüfer in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person ist, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Leiter der klinischen Prüfung kann sogar nur derjenige sein, der über eine mindestens 2-jährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln verfügt. Manche Ethikkommissionen in Deutschland sind in letzter Zeit dazu übergegangen, eine bestimmte, über die Approbation hinausgehende formale Qualifikation des Arztes oder den Nachweis einer bestimmten Prüferschulung

<sup>26</sup> § 42 Abs. 1 S. 6 AMG.

<sup>27</sup> § 42 Abs. 7 Nr. 2 und 3 AMG.

<sup>28</sup> Art. 6 Abs. 3 GCP-Richtlinie.

<sup>29</sup> Art. 3 Abs. 1, Art. 6 Abs. 5–7, Art. 7 Abs. 4, Art. 10 lit. c), Art. 16 Abs. 2, Art. 17 Abs. 1 lit. a) GCP-Richtlinie.

<sup>30</sup> § 42 Abs. 1 S. 9, Abs. 2 S. 4, 5, 8 AMG, §§ 8 ff. GCP-V in Ergänzung des AMG (§ 42 Abs. 3).

<sup>31</sup> Art. 17 Abs. 1 lit. a), b), Abs. 2 GCP-Richtlinie, §§ 10 ff. GCP-V in Ergänzung des AMG.

<sup>32</sup> Art. 24 Abs. 1 FP.

<sup>33</sup> Art. 8 FP.

<sup>34</sup> Art. 2 lit. f) GCP-Richtlinie.

<sup>35</sup> § 4 Abs. 25 AMG.

(insbesondere im Hinblick auf GCP-Kenntnisse) zu verlangen. Dies steht mit dem geltenden Recht nicht in Einklang.

- Erstaunlich – und sowohl im Hinblick auf die Forschungsfreiheit als auch bezüglich des Selbstbestimmungsrechts von Forschungsteilnehmern problematisch – ist die Anforderung im MRB und FP, dass Forschung (auch bei Einwilligungsfähigen!) nur zulässig ist, wenn es keine Alternative zur Forschung am Menschen gibt<sup>36</sup>. In der GCP-Richtlinie und im AMG fehlt zu Recht eine derartige allgemeine Forderung.
- Nach dem MRB und dem FP müssen das Interesse und das Wohl des menschlichen Lebewesens den Vorrang vor dem bloßen Interesse der Gesellschaft oder der Wissenschaft haben<sup>37</sup>. Die GCP-Richtlinie verlangt dies vergleichbar nur bei Nicht-Einwilligungsfähigen<sup>38</sup>, während diese Forderung vom AMG überhaupt nicht erhoben wird.
- Unterschiedlich sind auch die Anforderungen an die Risiko-Nutzen-Abwägung: Nach dem AMG müssen die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde „ärztlich vertretbar“ sein<sup>39</sup>. MRB und FP verlangen demgegenüber, dass kein „Missverhältnis“ zwischen den möglichen Risiken für die Versuchsperson und dem möglichen Nutzen der Forschung besteht<sup>40</sup>. Schärfer sind die Anforderungen der GCP-Richtlinie: Danach heißt es zwar zunächst nur, dass die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten „abgewogen“ werden müssen; darüber hinaus muss aber die Ethikkommission bzw. die zuständige Behörde zu dem Schluss gekommen sein, dass der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken überwiegen<sup>41</sup>.
- Nur im FP ist die generelle Forderung enthalten, wonach das Risiko und die Belastung für die Forschungsteilnehmer möglichst gering zu halten sind<sup>42</sup>. Die GCP-Richtlinie verlangt dies (bezogen auf Schmerzen, Beschwerden, Angst und andere vorhersehbare Risiken) nur für Minderjährige und nicht-einwilligungsfähige Erwachsene<sup>43</sup>; dem folgt das AMG, allerdings pauschal bezogen auf Belastungen und andere vorhersehbare Risiken<sup>44</sup>.
- Auch hinsichtlich der finanziellen Absicherung der Probanden gegen Schäden unterscheiden sich die Regelwerke ganz erheblich. Während die GCP-Richtlinie sehr unspezifisch „Vorschriften zur Deckung der Haftung des Prüfers und

<sup>36</sup> Art. 16 i) MRB, Art. 5 FP.

<sup>37</sup> Art. 2 MRB, Art. 3 FP.

<sup>38</sup> Art. 4 lit. i), Art. 5 lit. h) GCP-Richtlinie.

<sup>39</sup> § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG.

<sup>40</sup> Art. 16 ii) MRB, Art. 6 (1) FP.

<sup>41</sup> Art. 3 Abs. 2 lit. a) GCP-Richtlinie.

<sup>42</sup> Art. 21 FP.

<sup>43</sup> Art. 4 lit. g), Art. 5 lit. f) GCP-Richtlinie.

<sup>44</sup> § 40 Abs. 4 Nr. 4, § 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG.

Sponsors“ verlangt<sup>45</sup>, fordern MRB und FP für Schäden einer Person durch eine Intervention einen Anspruch auf angemessenen Schadensersatz nach Maßgabe der jeweiligen Rechtsordnung<sup>46</sup>. Am striktesten sind die Anforderungen des AMG<sup>47</sup>: Für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird, muss eine Versicherung bestehen, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet. Die Versicherung muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden, dass für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit einer von der klinischen Prüfung betroffenen Person mindestens 500.000 € zur Verfügung stehen.

- Nach MRB<sup>48</sup>, FP<sup>49</sup> und GCP-Richtlinie<sup>50</sup> ist gruppennützige Forschung bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt, während das AMG sie strikt verbietet<sup>51</sup>.
- Übereinstimmend lassen alle Regelwerke gruppennützige Forschung bei nicht-einwilligungsfähigen Minderjährigen unter bestimmten Voraussetzungen zu, wobei MRB<sup>52</sup>, FP<sup>53</sup> und AMG<sup>54</sup> allenfalls ein minimales Risiko bzw. eine minimale Belastung für vertretbar halten<sup>55</sup> und die GCP-Richtlinie keine derartige objektive Grenze vorsieht.
- Übereinstimmend ist nach allen Regelwerken ein Veto eines minderjährigen Prüfungsteilnehmers beachtlich<sup>56</sup>. Das FP verlangt zusätzlich die Beachtung des Minderjährigenwillens als eines mit Alter und Verstandesreife zunehmend bedeutsamen Faktors<sup>57</sup>, während das AMG konkreter die dem Alter des Minderjährigen entsprechende Aufklärung des Minderjährigen fordert und bei einwilligungsfähigen Minderjährigen noch zusätzlich deren Einwilligung verlangt<sup>58</sup>.

<sup>45</sup> Art. 3 Abs. 2 lit. f) GCP-Richtlinie.

<sup>46</sup> Art. 24 MRB, Art. 31 FP.

<sup>47</sup> § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 8, Abs. 3 AMG.

<sup>48</sup> Art. 17 MRB.

<sup>49</sup> Art. 15–17 FP.

<sup>50</sup> Art. 5 GCP-Richtlinie.

<sup>51</sup> Vgl. § 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG: „Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben *der betroffenen Person* zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern...“, (Hervorh. v. Verf.); § 40 AMG enthält keine Ausnahme vom Erfordernis der informierten Einwilligung durch die volljährige Versuchsperson.

<sup>52</sup> Art. 17 Abs. 2 ii) MRB.

<sup>53</sup> Art. 15 Abs. 2 ii) FP.

<sup>54</sup> § 42 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 lit. d) AMG.

<sup>55</sup> Nähere Bestimmung des minimalen Risikos bzw. der minimalen Belastung in Art. 17 FP und § 41 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 lit. d) AMG.

<sup>56</sup> Art. 20 Abs. 2 lit. v) MRB, Art. 15 Abs. 1 lit. v) FP, Art. 4 lit. c) GCP-Richtlinie; § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 3 AMG.

<sup>57</sup> Art. 15 Abs. 1 lit. iv) FP.

<sup>58</sup> § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 3 AMG.

- Nach der GCP-Richtlinie dürfen bei der Forschung mit Minderjährigen und einwilligungsunfähigen Erwachsenen keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden<sup>59</sup> (wobei dies offenbar die Versuchspersonen bzw. ihre Vertreter betrifft); das AMG verbietet im gleichen Sinne Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung<sup>60</sup>. Demgegenüber enthalten die Regelwerke des Europarates ein solches Verbot nicht.
- Die GCP-Richtlinie regelt Arzneimittelforschung bei Notfallpatienten nicht explizit<sup>61</sup>, während das AMG eine ausdrückliche Regelung nur für volljährige Forschungsteilnehmer enthält und insoweit einen Individualnutzen verlangt<sup>62</sup>. Nach dem MRB ist die Einwilligung generell entbehrlich, wenn die Forschung im Interesse der Gesundheit des Forschungsteilnehmers medizinisch unerlässlich ist<sup>63</sup>. Das FP schließlich enthält eine relativ detaillierte Regelung, verweist insoweit allerdings auf das nationale Recht<sup>64</sup>. Insbesondere verlangt es, dass Forschung außerhalb von Notfallsituationen nicht mit vergleichbarer Effektivität durchgeführt werden kann (Subsidiarität der Notfallforschung), eine spezielle Billigung durch die zuständige Stelle, die Beachtlichkeit eines früheren Vetos des Betroffenen; ein Gruppennutzen ist erforderlich, aber auch ausreichend, sofern lediglich ein minimales Risiko bzw. eine minimale Belastung mit der Forschung verbunden ist.
- Unterschiedlich ist auch die Forschung mit Schwangeren geregelt. Während MRB, GCP-Richtlinie und AMG keine Aussage dazu treffen, verlangt das FP Subsidiarität gegenüber Forschung mit Nicht-Schwangeren, einen Gruppennutzen für andere Frauen mit Bezug auf die Fortpflanzung oder für andere Embryonen sowie ein lediglich minimales Risiko bzw. eine minimale Belastung<sup>65</sup>.
- Wieder anders verhält es sich bezüglich der Regelung zur Forschung an Personen, die auf behördliche Anordnung untergebracht sind. Insoweit schweigen MRB und GCP-Richtlinie, während das AMG ein striktes Verbot enthält<sup>66</sup>. Das FP folgt seiner Linie, die es auch bezüglich der Forschung mit Schwangeren eingeschlagen hat: Subsidiarität, Gruppennutzen, lediglich minimales Risiko/minimale Belastung<sup>67</sup>.

---

<sup>59</sup> Art. 4 lit. d), Art. 5 lit. d) GCP-Richtlinie.

<sup>60</sup> § 40 Abs. 4 Nr. 5, § 41 Abs. 3 Nr. 4 AMG.

<sup>61</sup> Siehe *Deutsch*, NJW 2001, 3361 (3362 f.).

<sup>62</sup> § 41 Abs. 1 S. 2 und 3. Dazu und zum praktischen Vorgehen bei Notfallforschung *Brückner/Brockmeyer/Gödicke/Kratz/Scholz/Taupitz/Weber*, MedR 2010, 69 ff.

<sup>63</sup> Art. 8 MRB.

<sup>64</sup> Art. 19 FP.

<sup>65</sup> Art. 18 FP.

<sup>66</sup> § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG; einschränkend *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, 6. Aufl. (2008), Rdnr. 1322.

<sup>67</sup> Art. 20 FP.

- Nur das FP verlangt, dass die Ergebnisse der Forschung den Forschungsteilnehmern innerhalb angemessener Zeit auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden sollten und der Forscher geeignete Maßnahmen ergreifen sollte, um sie innerhalb angemessener Zeit zu veröffentlichen<sup>68</sup>.
- Nur das FP schließlich befasst sich mit der möglichen Beeinflussung notwendiger medizinischer Versorgung durch die Forschung und in diesem Zusammenhang auch mit der Verwendung von Placebos<sup>69</sup>.

## 5 Zusammenfassende Bewertung

Keines der Regelwerke kann für sich beanspruchen, durchgängig einen besonders hohen Schutz der Forschungsteilnehmer zu gewährleisten oder umgekehrt besonders forschungsfreundlich zu sein.

Die GCP-Richtlinie und (ihr folgend) das AMG sind allerdings deutlich stärker bürokratielastig und setzen offenbar stärker als die Regelwerke des Europarates auf einen Schutz der Forschungsteilnehmer durch Verfahren. Gleichzeitig versuchen sie, die Verfahren durch strikte Fristvorgaben zu beschleunigen.

Demgegenüber enthält das Forschungsprotokoll in Konkretisierung der MRB detailliertere Vorschriften zur Aufklärung und Information der Forschungsteilnehmer und über die auf den individuellen Teilnehmer bezogenen Rahmenbedingungen der Forschung. Offenbar setzt es stärker auf Schutz durch materielle Vorgaben.

Erstaunlich ist jedenfalls, dass

- das MRB in Deutschland wegen seiner grundsätzlichen Erlaubnis der lediglich gruppennützigen Forschung in den achtziger/neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts zu erheblichen Protesten geführt hat und nicht zuletzt deshalb Deutschland das MRB bis heute nicht unterzeichnet/ratifiziert hat<sup>70</sup>,
- die GCP-Richtlinie um 2001 trotz gleichartiger (sogar großzügigerer) Regelungen dagegen kaum Proteste hervorgerufen hat,
- auch die 14. AMG-Novelle 2005, durch die die GCP-Richtlinie in deutsches Recht umgesetzt wurde, kaum Proteste hervorgerufen hat,
- das AMG mit den Kriterien des minimalen Risikos/der minimalen Belastung die am meisten umstrittenen Kriterien des MRB ohne Rückhalt in der Richtlinie (zulässigweise<sup>71</sup>) in das deutsche Recht implementiert hat.

Eine offene Frage ist allerdings, ob diese nach allgemeiner Auffassung objektiv und starr, also nicht in Relation zu dem möglichen Nutzen der Forschung zu bestimmenden Kriterien für die Arzneimittelforschung nicht doch zu eng sind.

---

<sup>68</sup> Art. 28 FP.

<sup>69</sup> Art. 23 FP.

<sup>70</sup> Taupitz, in: Taupitz (o. Fn. 6), S. 1 ff.; Taupitz (o. Fn. 8), S. 109 ff.; siehe auch die Beiträge in Eser (Hrsg.), Biomedizin und Menschenrechte, 1999.

<sup>71</sup> Siehe oben bei Fn. 22.

# “Not ‘Can They Reason?’ nor ‘Can They Talk?’ but ‘Can They Suffer?’”

## Reflections on Animal Ethics Work in Australia

Michele Slatter

**Abstract** 2009 is an unusually interesting year to consider issues of animals, and animal ethics, in research. The year sees a number of significant anniversaries celebrated and some far-reaching changes to national and international regulation anticipated. This paper contributes some reflections from the perspective of an animal ethics committee to the Symposium’s discussions. After a brief historical introduction, it considers current schemes of ethics regulation, using the regime in South Australia as a ‘base case’. After describing that State’s regulation of the use of animals in teaching and research it considers some of the continuing challenges, both practical and fundamental, to effective regulation. Finally, the paper identifies indications that the debates about animal experimentation and, more fundamentally, about animal status, will remain active and engaged for the foreseeable future.

### 1 Introduction

The GCP Symposium provides a unique forum in which to consider animal ethics as presently practised in the context of Australian research and teaching. I much appreciate this opportunity and acknowledge with real gratitude the invitation of Professor Dr. Dr. h.c. mult. Erwin Deutsch and the work of Professor Dr. Deutsch and Professor Dr. Andreas Spickhoff in organising the event.

2009 is an unusually interesting year to consider issues of animals in research. It brings both the recognition of legacies from the past and the expectation of progress in the future. This year we mark three anniversaries of special significance to this topic. It is 200 years since the birth of Charles Darwin. It is 150 years since *On the Origin of Species* appeared. It is 50 years since Russell and Burch published *The Principles of Humane Experimental Technique*. Shifting our sights forward, both the European and Australian regulatory regimes have entered a period of revision

---

M. Slatter (✉)

School of Law, Flinders University, GPO Box 2100, Adelaide, SA 5001, Australia  
e-mail: michele.slatter@flinders.edu.au

and change. On 5 November last, the European Commission adopted a proposal to revise Directive 86/609/EEC and on 19 December it was announced that the review would be led by Neil Parish MEP. Member States are currently preparing for formal consultations to inform their respective negotiating positions on the proposals.<sup>1</sup> At approximately the same time<sup>2</sup> it was announced that the Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) intends to revise the fourth edition of its *Australian code of practice for the care and use of animals for scientific purposes*. Discussions to begin this process start in April.

Although Darwin's magnum opus had little immediate effect on public attitudes towards the treatment of animals, its enduring contribution can hardly be overstated. *On the Origin of Species* 'raised questions fundamental to the life of humankind without making humankind the centre of its enquiry'.<sup>3</sup> His later work, in particular *The Descent of Man*, continued to elaborate, with increasing clarity, the 'great principle of evolution'.<sup>4</sup> Darwin's body of work provides an enduring intellectual legacy that continues to sustain debate, and challenge practice, today. Its value is far from spent. As Radford comments: 'the ramifications of evolution are so radical, and pose such a threat to the traditional view of the human condition, that society still has to come fully to terms with its implications.'<sup>5</sup>

Russell and Burch's work has similarly emerged as an enduring, if more practical, contribution to animal research in many jurisdictions. The (British) Universities Federation for Animal Welfare commissioned the study, hoping to encourage improvements in the use and treatment of animals in research. In *The Principles of Humane Experimental Technique* the authors emphasised that 'by now it is widely recognised that the humanest possible treatment of experimental animals, far from being an obstacle, is actually a pre-requisite for successful animal experiment'.<sup>6</sup> They articulated the concepts of replacement, reduction and refinement, the 'Three Rs', as essential to humane work. Throughout the nineteen sixties and seventies the study, and their book, 'remained obscure' until their potential contribution was more fully appreciated by a new generation.<sup>7</sup> Subsequently, they have informed and inspired an increasing number of regulatory regimes.

Among these are the European and Australian models. After a brief historical reflection, the paper will turn to consider current schemes of regulation. Using the

<sup>1</sup> Meg Hillier, Parliamentary Undersecretary (Identity). Written answer to David Amess, House of Commons Written Answers on 12 January 2009.

<sup>2</sup> Notification received by author via e-mail 12 December 2008.

<sup>3</sup> Charles Darwin, *On the Origin of Species* (World's Classic's Edition, Gillian Beer (ed.)) (Oxford, Oxford University Press, 1996) (1859), at ix.

<sup>4</sup> Charles Darwin, *The Descent of Man* (London, John Murray 1874) (1871), at 607.

<sup>5</sup> Mike Radford, *Animal Welfare Law in Britain, Regulation and Responsibility* (2002), at 89.

<sup>6</sup> Quoted in Deborah Rudacille, *The Scalpel and the Butterfly* (2001), at 168. This brief account is indebted to the work of Deborah Rudacille, *op. cit.*; Mike Radford, *supra* note 5; Keith Thomas, *Man and the Natural World* (1984), chs. III, IV and VI; and to the Nuffield Council on Bioethics Report, *The ethics of research involving animals* (2003), at [www.nuffieldbioethics.org](http://www.nuffieldbioethics.org); last accessed on 29 May 2009.

<sup>7</sup> Deborah Rudacille, *supra* note 6, at 169.

regime in South Australia as a ‘base case’, it will describe the regulatory regime for animal research operating there and will then consider some of the continuing challenges, both practical and fundamental, to effective regulation.

## 2 The Growth of Sensibility

There is no direct equivalent in animal research to the Nuremberg Code or the Declaration of Helsinki, no single point of time when the fundamental position crystallised. Attitudes to animal involvement in research and to animals more broadly have developed more locally and more gradually.

Scientists have long looked to animals for a better understanding of the fundamentals of life. Although there is evidence of research in the early Roman era and in Arabic medicine to the fifteenth century AD, relatively widespread research seems not to have begun in Europe until the sixteenth century. As the Catholic Church maintained its ban on human autopsy, animals became the primary anatomical and physiological models. During the seventeenth and eighteenth centuries animals became subject to increasingly complex and invasive procedures. Until the development of anaesthetics in the 1860s, these were truly by vivisection: operations on living, conscious animals. Criticisms of such work were made with increasing force and frequency through the eighteenth<sup>8</sup> and early nineteenth century, as sensibilities increased and philosophical and scientific developments slowly began to influence society. The shift from ‘rationality’ to ‘feeling’ is captured in Bentham’s question which I have used for the title of this piece.<sup>9</sup> It was not until 1876, however, that the first system of regulation in the world was introduced by the British *Cruelty to Animals Act*, a response to public and political concern and an attempt to balance the interests of scientific research with the increasingly regular and articulate calls for animal protection. The Act required the licensing of research and the use of anaesthesia. Its provisions applied only to vertebrate animals. The Act restricted experimentation causing the infliction of pain upon animals to circumstances when ‘the proposed experiments are absolutely necessary for the due instruction of the persons [so they may go onto use the instruction] to save or prolong human life’.<sup>10</sup>

The use of animals increased dramatically in the late nineteenth century, as researchers exploited the opportunities provided by anaesthesia to expand their areas of research.<sup>11</sup> Public debate of vivisection remained active but a second Royal Commission established in 1906 did not recommend any significant reform. In America, animal experimentation continued without regulation: the diphtheria antitoxin was developed in 1890; in 1896 a vaccine was discovered for the plague and also for cholera. The period between the two World Wars saw popular opinion largely accept

<sup>8</sup> See Nuffield, *supra* note 6, para. 2.6.

<sup>9</sup> Jeremy Bentham, *Introduction to Morals and Legislation* (1789).

<sup>10</sup> *Cruelty to Animals Act 1876*, s. 4.

<sup>11</sup> Increase from 250 in 1881 to 95,000 in 1901 quoted Nuffield, *supra* note 6, para. 2.9.

the benefits of medical research, as a succession of further discoveries included vaccines for tuberculosis, yellow fever and typhus.<sup>12</sup> However, the animal welfare and anti-vivisection lobbies remained active and new organisations continued to form, including the Universities Federation for Animal Welfare (UFAW), formed in 1938.<sup>13</sup> The numbers of animals involved in research continued to increase markedly.

In the period after the Second World War scientific understanding of animals' capacity for pain expanded and a new focus emerged.<sup>14</sup> Researchers increasingly understood that poor animal care lead to compromised results.<sup>15</sup> In 1945 the first survey of laboratory animals in Britain was undertaken.<sup>16</sup> In 1947 the first major handbook on the care and management of laboratory animals was published by UFAW. In 1951 a professional association was established in the UK to provide training for laboratory technicians in the techniques of animal husbandry, breeding, laboratory procedures, disease control and animal handling.<sup>17</sup> Then a major shift occurred.

In October 1959, Major Charles Hume, Founder of the Universities Federation for Animal Welfare, presented a paper at the Tenth Annual Meeting of the Animal Care Panel in Washington, DC. In this he reported UFAW's recent change of direction from laboratory animal husbandry to the far more controversial topic of experimental techniques.

---

<sup>12</sup> Deborah Rudacille, *supra* note 6, at 78-79. Nevertheless, new anti-vivisection and animal welfare organisations sprang up during this period, such as the London University Animal Welfare society founded by Major Charles Hume in 1926. In 1938 the Society changed its name to the Universities Federation for Animal Welfare: see below.

<sup>13</sup> See <http://www.ufaw.org.uk/history>.

<sup>14</sup> At this time, public confidence in medical research had been shaken in many quarters by accounts of war time experimentation under the Third Reich. Revitalised interest in the welfare of animals used in experimentation was, if somewhat premature, nevertheless an implicit reflection of concern.

<sup>15</sup> 'It has sometimes seemed that there is an irreconcilable conflict between the claims of science and medicine and those of humanity in our treatment of lower animals. When, in the late nineteenth century, this conflict appeared to come to a head, the British genius for compromise asserted itself, and the famous Cruelty to Animals Act of 1876 balanced the rival claims (cf. Hume, 1947b, 1957d). Even at that early date, it was to some extent apparent that the wages of inhumanity were paid in ambiguous or otherwise unsatisfactory experimental results. The conflict disappears altogether on closer inspection, and by now it is widely recognized that the humanest possible treatment of experimental animals, far from being an obstacle, is actually a prerequisite for successful animal experiments. Since the Second World War, in particular, this principle has been increasingly accepted; and the intimate relationship between humanity and efficiency in experimentation will recur constantly as a major theme in the present book' William M.S. Russell & Rex L. Burch (eds.), *The Principles of Humane Experimentation Technique* (Potters Bar, UFAW 1992), at [http://altweb.jhsph.edu/publications/humane\\_exp/chap1a.htm](http://altweb.jhsph.edu/publications/humane_exp/chap1a.htm); last accessed on 29 May 2009.

<sup>16</sup> William M.S. Russell & Rex L. Burch, *supra* note 15, ch. 3.

<sup>17</sup> In 1956 the International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) was established to promote high standards of laboratory animal quality, care and health. It is committed to harmonising international standards and to co-ordinating the development of laboratory animal science in developing countries. See [www.iclas.org](http://www.iclas.org); Darian M. Ibrahim, 'Reduce, Refine, Replace: the Failure of the Three R's and the Future of Animal Experimentation', 165 *University of Chicago Legal Forum* 8-9 (2006).

He was referring to the appointment in 1954 of William Russell, whom he described as a brilliant young zoologist who happened to be also a psychologist and a classical scholar, and Rex Burch, a microbiologist, to inaugurate a systematic study of laboratory techniques in their ethical aspect. This led to publication in 1959 of *The Principles of Humane Experimental Technique* in which they classified humane techniques under the headings of **replacement, reduction and refinement**—now commonly known as the **Three Rs**.<sup>18</sup>

However, the book had little obvious impact for some years. In 1968 Methuen proposed pulping the unsold copies and the suggestion was only defeated by the timely purchase of all remaining copies by the American Animal Welfare Institute.

Meanwhile in Canada in 1963, the Medical Research Council (MRC) requested that the National Research Council (NRC) establish a Committee to investigate the care and use of experimental animals. In 1968 the Canadian Council on Animal Care (CCAC) was established.<sup>19</sup> In 1965 Australia’s National Health and Medical Research Council (NHMRC) began work on a code of practice to ‘encourage humane treatment of experimental animals.’ The Code was published in 1969. In the United States, the 1966 Laboratory Animal Welfare Act was amended in 1970 and 1976, each time extending the regulation of animal experimentation that comprised part of federally funded research. In the early 1970s, the Council of Europe set up an *ad hoc* committee of experts to draft a Convention to establish guidance for animal research. A shift in professional and community sentiment was apparent.

In the 1970s Peter Singer’s teaching and writings, especially his book *Animal Liberation* published in 1975, focused a new wave of interest and energy on the issue of animal experimentation. In 1975 Richard Ryder published the influential book *Victims of Science*,<sup>20</sup> and coined the term ‘speciesism’ to liken the treatment of animals by humans to forms of unjustified discrimination, such as racism or sexism. The publication in 1978 of David Smyth’s<sup>21</sup> book *Alternatives to Animal Experimentation*,<sup>22</sup> reporting a survey of alternatives to animal experiments, conducted for the Research Defence Society of which Professor Smyth was the Chair provided a ‘3 Rs’ definition of alternatives as

all procedures which can completely replace the need for animal experiments, reduce the number of animals required or diminish the amount of pain or distress suffered by animals in meeting the essential needs of man or other animals.

Clearly, the increasing sophistication of science, as well as animal welfare concerns was prompting some within the scientific community to review traditional methodologies, possibly attuned to the re-invigorated debate about animal experimentation whose momentum increased incrementally. Much of the public debate was led by the new, more direct groups in the Northern Hemisphere that

---

<sup>18</sup> Preface to the Special Edition of William M.S. Russell & Rex L. Burch, *supra* note 15 (original emphasis).

<sup>19</sup> ‘About the CCAC’ at [http://www.ccac.ca/en/About\\_CCAC/About\\_CCAC\\_Intro.htm](http://www.ccac.ca/en/About_CCAC/About_CCAC_Intro.htm).

<sup>20</sup> Richard Ryder, *Victims of Science* (London, Davis Poynter Ltd. 1975, revised edition Centaur Press 1983).

<sup>21</sup> Smyth was the Chair of the Research Defence Society, a pro-experimentation group.

<sup>22</sup> David Smyth, *Alternatives to Animal Experimentation* (1978), 218 pp.

distained the moderate style and modest goals of the humane movement. Instead they adopted the militaristic rhetoric and no-compromise platform of the nineteenth century antivivisectionist movement, while greatly expanding the scope of its critique.<sup>23</sup>

The animal rights movement, inspired perhaps by Singer, but scripted by philosophers such as Regan and Francione, was a newly-dominant voice.

The 1980s saw a number of significant developments reflecting the impact of the change in public sentiment and the adoption of a '3 Rs' approach in domestic and international policy. The work begun by the Council of Europe was transposed with very few additions into Directive 86/609/EEC of the European Economic Community in 1985. The Directive required Member States to adopt national legislation, or similar controls, on animal research in the light of its provisions. It committed the European Union to the replacement, reduction and refinement of animal use in science. In the same year amendments to the Laboratory Animal Welfare Law in the United States established an information service created by Congress to meet the substantive amendments to the legislation. These required investigators to consider alternatives to experiments that might cause pain and distress. In addition, they also required all registered research facilities to establish Institutional Animal Care and Use Committees to review all protocols involving animals. By this point, the legislation covered all warm-blooded animals (except rats, mice and birds) for the duration of their lives in laboratories.<sup>24</sup> 1985 also saw the promulgation of the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, developed by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) as a result of extensive international and interdisciplinary consultations spanning the three-year period 1982–1984.<sup>25</sup>

In 1993 the First World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences was held, and it is from this point that observers have dated 'a *worldwide* movement based on the 3 Rs'. In 1994 the European Center for the Validation of Alternative Methods (EVCAM) officially opened.

Article 7 (2) of the EU law goes much farther than any U.S. legislation however, stating that an experiment should not be performed (on an animal), if another scientifically satisfactory method of obtaining the result sought, not entailing the use of an animal, is reasonably and practically available. As Professor Balls noted, "EVCAM was set up by the Commission, the European Parliament and the Member States specifically to make replacement alternatives reasonably and practically available. The fact that ECVAM has official support in the 15 countries of the EU is very important."<sup>26</sup>

The Third World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences issued the Declaration of Bologna in 1999.<sup>27</sup> In adopting the Declaration, participants

<sup>23</sup> Deborah Rudacille, *supra* note 6, at 141.

<sup>24</sup> Deborah Rudacille, *supra* note 6, at 157, 193.

<sup>25</sup> Refer: [http://www.cioms.ch/1985\\_texts\\_of\\_guidelines.htm](http://www.cioms.ch/1985_texts_of_guidelines.htm); last accessed on 29 May 2009.

<sup>26</sup> CAAT Newsletter: Vol. 13, No. 1, Fall 1995 *ECVAM'S Director Discusses Validation* Johns Hopkins University Centre for Alternatives to Animal Testing at <http://caat.jhsph.edu/publications/newsletter/volume13/number1/ecvam.htm>; last accessed on 29 May 2009.

<sup>27</sup> This document, a manifesto containing 23 propositions, was based on the conclusions and recommendations of *The Three Rs: The Way Forward*, a workshop held in Sheringham, UK, on

at the Congress strongly endorsed and reaffirmed the principles put forward by Russell and Burch in 1959. They stressed that ‘Humane science is a prerequisite for good science, and is best achieved in relation to laboratory animal procedures by the vigorous promotion and application of the Three Rs’.<sup>28</sup> Realistically, they recognized that ‘for some time to come, securing the universal implementation of the Three Rs concept will remain a major challenge confronting all those who are in any way involved in the use of laboratory animals in research, testing and education’.<sup>29</sup> The text of the Declaration concludes:

The only acceptable animal experiment is one which has been approved by an ethical review committee, uses the smallest possible number of animals, and causes the least possible suffering which is consistent with the achievement of its scientific purpose. The Three Rs should be seen as a unifying concept, and as a challenge and an opportunity for reaping benefits of every kind—scientific, economic and humanitarian.

### 3 The Three Rs

There is currently a broad spectrum of opinion about the ethics of conducting research on animals. A range of organisations is involved in the debate, including those representing the interests of industry and researchers, those who wish to improve conditions for animals or reduce research involving animals, and others who want an immediate end to research.<sup>30</sup>

The brief historical survey above shows that the 3 Rs approach propounded by Russell and Burch has proved to be the policy direction of choice adopted by governments and professional organisations attempting ‘to balance the demands of competing legitimate interests, and to try to promote consensus’.<sup>31</sup> *The Australian code of practice for the care and use of animals for scientific purposes* (the Code) for example, commits to the 3 Rs as follows:

Encapsulated in the Code is the need in scientific and teaching activities to consider:

- the Replacement of animals with other methods;
- the Reduction in the number of animals used; and
- the Refinement of techniques used to reduce the adverse impact on animals.<sup>32</sup>

The policy imperative for government is well summarized in the Nuffield Report of 2003:

The underlying assumption of most Western states is that a system of representative democracy is the most appropriate model to devise policies that are compatible with the wide

---

30 May to 3 June 1995, under the auspices of (ECVAM) and the Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT).

<sup>28</sup> Declaration of Bologna at [http://www.icare-worldwide.org/indian\\_congress/bologna.html](http://www.icare-worldwide.org/indian_congress/bologna.html).

<sup>29</sup> *Ibid.*

<sup>30</sup> Nuffield, *supra* note 6, para. 2.29.

<sup>31</sup> Deborah Rudacille, *supra* note 6, at 288.

<sup>32</sup> Code: Section 1.

range of views held by members of the public. Nonetheless, controversies remain in many areas, and parliamentarians and policy makers are required to justify their decisions, especially in areas where there is no consensus. In order to keep the public committed to democratic institutions and processes, all stakeholders need to have, as far as possible, access to relevant information. It is also necessary to offer credible and legitimate opportunities to contribute views that policy makers should consider in their decisions. An atmosphere of openness and transparency is crucial in this respect.

The context Russell and Burch provided for the 3 Rs accepts the continuation of animal experimentation. It restricts it to ‘necessary’ experiments: those where there is no alternative and the benefit of the outcome outweighs the burden of pain, damage or discomfort inflicted on the animal. It requires a ‘humane’ practice that ensures the minimum practicable number of animals is used and the standards of handling and husbandry and the procedures adopted are such as to diminish or reduce the amount of pain or distress caused to the animals involved. Clearly, such a position will not satisfy abolitionists, nor on the other hand those within the scientific community who consider any regulation an intrusion on their academic (or scientific) freedom. However, as a *via media* it can potentially accommodate a broad consensus, although separate constituencies may need to be reassured of the integrity and robustness of the resulting regulation.

## 4 The Australian Regime

### 4.1 *A State Responsibility*

Under the Australian constitution animal welfare legislation is primarily a State responsibility. Each State and Territory thus has a distinctive legal basis for the regulation of scientific work involving animals. However, guiding principles are more harmonized across the nation than this may suggest because all jurisdictions incorporate the same ‘touchstone’ document: *The Australian code of practice for the care and use of animals for scientific purposes* (the Code), now in its seventh edition. The Code is published by the National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australia’s main medical research funding organization, and is endorsed by the NHMRC, the Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, the Australian Research Council and the Australian Vice-Chancellors’ Committee (now known as Universities Australia). Applicants for funding from NHMRC or the ARC and their institutions must comply with the Code. Institutions report annually to NHMRC. Should an institution or researchers be found to be in breach of the Code, their funding is at risk. Further consistency is promised as the recently articulated *Australian Animal Welfare Strategy* (the Strategy), further developed and promulgated. The Strategy, which is designed to build on existing frameworks, has been developed to provide ‘both national and international communities with an appreciation of animal welfare arrangements in Australia. It also outlines the future direction and improvements to animal welfare

in Australia.’<sup>33</sup> The principal goals of the Strategy are to achieve an ‘enhanced national approach’ to animal welfare, ‘sustainable improvements’ in animal welfare and ‘an improved understanding’ of animal welfare across the whole community. ‘Animals used in research and for teaching purposes’ are identified as specifically addressed by the Strategy.<sup>34</sup>

## 4.2 A National Code

Australia was one of the first countries to commit to the 3 Rs as described by Russell and Burch. In 1965 the National Health and Medical Research Council began preparation of an inaugural Code of conduct. The Australian model was influenced considerably by the slightly earlier Canadian work, but it was not a direct importation. The first edition was published in 1969. This first iteration was drafted exclusively by members of the scientific research community, and its stated aim was to ‘encourage humane treatment of experimental animals’.<sup>35</sup> While it was designed to promote awareness of animal ethics and welfare, it was not, at that stage, designed to provide mechanisms for accountability.

Since its first appearance, the Code has been revised six times. Several significant ‘evolutionary milestones’ can be traced in this process. A requirement for institutions to establish Animal Ethics Committees (AECs) was introduced by the second edition in 1979. The third edition of 1982 sought to increase transparency and accountability to the community by requiring that each AEC include an independent member, a person not employed by the institution. Committees were also required to keep a register of all approved research. By the time the fourth edition was published in 1985, the original guidelines had evolved into a Code which was sufficiently clear and sufficiently widely accepted to be adopted by State governments. Subsequently, the composition of AECs has been further broadened to require the inclusion of someone with a proven commitment to the welfare of animals, as well as the independent community member(s).

*The Role of the Code:* The use of animals in research and teaching in Australia is essentially based on enforced self-regulation.<sup>36</sup> Identifiable responsibilities lie on individual researchers; institutions; AECs and State and Territory governments.

---

<sup>33</sup> The entire Strategy may be viewed at <http://www.daff.gov.au/animal-plant-health/welfare/aaws> within the site of the Department of Agriculture, Fisheries and Forestry; last accessed on 31 May 2009.

<sup>34</sup> At <http://www.daff.gov.au/animal-plant-health/welfare/aaws/online>; last accessed on 31 May 2009.

<sup>35</sup> Report of the Senate Select Committee on Animal Welfare and Animal Experimentation (1989 Commonwealth Parliament), para. 14.3.

<sup>36</sup> Katrina Sharman, ‘Opening the Laboratory Door: National and International Legal Responsibilities for the Use of Animals in Scientific Research: An Australian Perspective’, 2 *J. Animal Law* 67, 70 (2006).

Research is undertaken under licence which is focused on the institution or entity. Requirements of licensing include observance of the Code, the establishment of an AEC and observance of reporting regimes. Institutional facilities are also potentially subject to inspection by State or Territory officers. Licensing and enforcement responsibilities lie with each State. By linking funding to a requirement of ethics approval the NHMRC and the ARC also play significant practical roles in the institutionalizing of the expectations of the Code on all responsible parties.

*Purpose and Scope of the Code:* The purpose of the Code is to ‘ensure the ethical and humane care and use of animals used for scientific purposes’. It covers

any live non-human vertebrate, that is, fish, amphibians, reptiles, birds and mammals, encompassing domestic animals, purpose-bred animals, livestock, wildlife, and also cephalopods such as octopus and squid.<sup>37</sup>

and encompasses

all aspects of the care and use of, or interaction with, animals for scientific purposes in medicine, biology, agriculture, veterinary and other animal sciences, industry and teaching. It includes the use of animals in research, teaching, field trials, product testing, diagnosis, the production of biological products and environmental studies.<sup>38</sup>

The Code identifies the distinct responsibilities of investigators and institutions. Investigators and teachers who use animals for scientific purposes have ‘personal responsibility for all matters relating to the welfare of these animals’. This includes ‘an obligation to treat the animals with respect and to consider their welfare as an essential factor when planning or conducting projects’. Where work is planned with animals in science or teaching, the Code requires a written proposal be submitted to an AEC in anticipation of the work. No work can begin until AEC approval is received. In drafting proposals, applicants need to ‘take into account the expected value of the knowledge to be gained, the justification for the project and all ethical and animal welfare aspects taking into consideration the 3Rs’. In considering a proposal, the AEC must be satisfied that animal involvement is ‘essential’ and that the project is ‘justified’.

*Committed to the 3 Rs:* The opening paragraph of the Code articulates the duty of care that is shared by all those involved in the care and use of animals. It stipulates ‘the need in scientific and teaching activities to consider’ each of the 3 Rs: Replacement, Reduction and Refinement.

*Animals Must Be ‘Essential’:* Under the Code, the use of non-human animals in scientific work or teaching is highly restricted. Use will be authorized only when animal involvement is ‘essential

- to obtain and establish significant information relevant to the understanding of humans and/or animals;
- for the maintenance and improvement of human and/or animal health and welfare;

<sup>37</sup> Code: Introduction – Definitions, p. 3.

<sup>38</sup> Code: Introduction – Scope of the Code, p. 1.

- for the improvement of animal management or production;
- to obtain and establish significant information relevant to the understanding, maintenance or improvement of the natural environment; or
- for the achievement of educational objectives’.<sup>39</sup>

*Cost-Benefit Justification of Projects Required:* In considering whether a project is ‘justified’ for the purposes of the Code, the AEC must weigh the ‘predicted scientific or educational value ... against the potential impacts on the welfare of the animals’. No further guidance is provided by the Code on this matter.

*Principles and Guidance:* After the clear statement of fundamental principle in Section 1 of the Code, subsequent sections outline requirements in a range of specified areas. The Code details the responsibilities of institutions, of AECs, of investigators and teachers; the requirements for the acquisition and care of animals in breeding and holding facilities; requirements in connection with wildlife studies and the requirements to be observed if using animals in teaching. The first Appendix outlines a framework for external reviews of the operation of institutions and their AECs and the third Appendix provides a range of specific policies and guidelines (subsequently complemented by regular updates including the issue in 2008 of a substantial Guideline document specifically designed to minimize animals’ pain and distress).<sup>40</sup>

*The Code in State Law:* All States and Territories now include the provisions of the Code within their own animal welfare regimes. In South Australia, for example, Part 4 of the *Animal Welfare Act 1985* is entitled ‘Teaching and Research involving Animals’. It establishes a system of licensing for all institutions using animals for science teaching, research or experimentation. The Act provides that, as a condition of the licence, an AEC must be established<sup>41</sup> which must give effect to the provisions of the Code.<sup>42</sup> Failure to observe the Code may result in the revocation or suspension of a licence.<sup>43</sup> The South Australian Act further provides that *all* AEC members (under government and all other licences) are formally appointed by the Minister.

In South Australia as in other jurisdictions, the Government Department with responsibility for animal welfare matters (the Department of Environment, Heritage and Conservation: DEH) has taken responsibility for arranging and managing the external review process detailed in the Code. As the wording of the Code suggests, reviews are intended as constructive educational opportunities rather than occasions for censure or penalty, an opportunity for benchmarking and feedback, but with the potential to uncover breaches and shortcomings. Central organization of the process

---

<sup>39</sup> Code: Section 1.1.

<sup>40</sup> NHMRC: Guidelines to promote the wellbeing of animals used for scientific purposes: The assessment and alleviation of pain and distress in research animals (2008 NHMRC).

<sup>41</sup> Animal Welfare Act 1985, s. 19.

<sup>42</sup> *Ibid.*, s. 23.

<sup>43</sup> *Ibid.*, s. 22.

by DEH brings the potential for increased consistency of expectations and practice and the development of a culture of continuous improvement.

Despite the substantial incorporation of the Code into State law, there are nevertheless significant differences. In South Australia, for example, ‘animal’ is defined as ‘a member of any species of the sub-phylum *vertebrata* except—(a) a human being; or (b) a fish’.<sup>44</sup> This causes complications for many researchers, AECs and institutions since the Code which automatically applies to academic research, as detailed above does include fish, amphibians and also cephalopods such as octopus and squid. Only Western Australia excludes fish in a broadly comparable manner; all other jurisdictions follow the Code.

### 4.3 AECs: the ‘Lynchpin’ of the System

To a great extent the credibility of the Australian animal ethics system depends on the conspicuously robust performance of the AEC role. The Code states: ‘the effective operation of the AEC in all aspects of its responsibilities is central to ensuring that an institution meets its responsibilities under the Code’.<sup>45</sup> The Report of a Senate Select Committee Inquiry into Animal Welfare in 1989 identified AECs as ‘the lynchpin’ of the system.<sup>46</sup> The Code requires all institutions that use animals for scientific purposes to institute at least one AEC ‘directly responsible to the governing body of the institution or its delegate’, and through the AEC to ‘ensure’ that all relevant activities ‘comply with relevant legislation and the Code’.<sup>47</sup> The fundamental importance of AECs to the Australian system of animal ethics regulation is clearly identified in Section 2.2 of the Code, which states:

The primary responsibility of AECs is to ensure, on behalf of institutions, that all care and use of animals is conducted in compliance with the Code. AECs apply a set of principles, outlined in the Code, that govern the ethical conduct of people whose work involves the use of animals for scientific purposes. The role of the AEC is to ensure that the use of animals is justified, provides for the welfare of those animals and incorporates the principles of Replacement, Reduction and Refinement.

AECs perform a range of tasks on behalf of the institution. These include (but are not limited to): the examination and assessment of proposals; the grant, refusal, suspension or revocation of approval; the monitoring of animal use within the institution; the scrutiny of institutional plans and policies which may affect the welfare of animals used for scientific purposes and the recommendation to the institution any measures needed to ensure the standards of the Code are maintained.

---

<sup>44</sup> Animal Welfare Act 1985, s. 3.

<sup>45</sup> Code: Appendix 1 – Introduction, p. 49.

<sup>46</sup> Report of the Senate Select Committee on Animal Welfare and Animal Experimentation (1989 Commonwealth Parliament).

<sup>47</sup> Code: Section 2.2.1.

*Membership:* The Code requires an AEC to comprise at least four people, and specifies that they shall include a qualified and experienced veterinarian (Category A), a person with ‘substantial experience in the use of animals in scientific or teaching activities’ (Category B), a person with a demonstrable commitment to animal welfare who is not employed by the institution (Category C) and fourthly a person who is independent of the institution and has ‘never been involved in the use of animals in scientific or teaching activities either in their employment or beyond their undergraduate education’ (Category D).<sup>48</sup> Membership under South Australia’s *Animal Welfare Act 1985* includes a further category of member: persons responsible for the daily care of animals used for research or teaching. Inclusion of this category of member is recommended, but not required, by the Code.<sup>49</sup> Although a South Australian AEC could be constituted with merely 5 members, most would have more than one member from each category. Where this is so, the Code provides that Categories C plus D should represent no less than one third of the members.<sup>50</sup>

This is not only designed for strategic transparency, but for substantial effectiveness too: ‘safety (or confidence) in numbers’. Other attempts are also made in the Code to acknowledge the practicalities of including ‘lay’ members on such potentially technical committees. If their presence is to be meaningful, the process must facilitate their participation. Section 2.2.15 thus provides:

It is important that all AEC members are provided with sufficient information to participate in the assessment of proposals. This can only be achieved by the use of plain English in the proposal. Applicants must ensure that where the use of scientific language is deemed unavoidable, it is supported by a suitable lay description or a glossary of terms.

*Credibility:* A range of Code and Act provisions regarding the composition and operation of AECs are designed to enhance their standing and credibility in the exercise of their duties. These include provisions for dialogue, transparency and authority.

- *Dialogue:* The Senate Inquiry Report of 1989 stressed the need for public participation in the animal ethics process. The Code itself is shaped to some extent by public participation in revisions. From 1989 the wider community and animal welfare organizations have been included in the revision process. Presently, the Code Liaison Group, which has ongoing responsibility for Code revision, includes representatives from the Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals and also Animals Australia, as well as State and Territory Governments, NHMRC, ARC, CSIRO and Universities Australia. Revisions are also subject to public consultation, and the current (7th) edition of the Code states that ‘periodic revisions take into account changes in the biological sciences and in community attitudes’.<sup>51</sup> The Category D and E members of AECs are another part of the strategy to achieve dialogue between the scientific community and the wider

---

<sup>48</sup> Code: Section 2.2.2.

<sup>49</sup> Code: Section 2.2.3.

<sup>50</sup> Code: Section 2.2.7.

<sup>51</sup> Code, p. ii.

community, to encourage informed discussion and to keep AECs and the animal ethics establishment in direct touch with community attitudes. The provision that together these ‘non-institutional’ members must constitute no less than one third of the members attempts to prevent undue dominance by the scientific members in discussion.

- *Transparency*: The inclusion of independent members also builds in some transparency to the ethics process. As AECs are institutionally based, they will always be subject to the criticism of being too close to their applicants, and therefore, consciously or unconsciously, compromised in the rigour they can bring to their work.<sup>52</sup> While other commentators claim that knowledge of applicants and proximity are practical advantages,<sup>53</sup> the one third of members from Categories C and D provide some ‘external access’ to the Committee’s work in a more substantial way than annual reports provide.<sup>54</sup> As ‘outsiders’ they may also be in a position to benchmark an institution’s performance from comparable experience in other settings and to add strategic weight to discussions with the institution when additional resources are needed to maintain or develop best practice.
- *Authority*: Among the ‘Responsibilities of Institutions’ are responsibility for compliance, for staff training in Code responsibilities and for the provision of resources for AECs. The Code requires that an AEC Chair

should either hold a senior position in the institution or, if an external appointee, be given a commitment by the institution to provide the necessary support and authority to carry out the role.<sup>55</sup>

One of the Chair’s responsibilities is to ‘advise institutional management regarding the level of resourcing required by the AEC’.<sup>56</sup> Expectations of the AEC’s Annual Report to its institution include information on:

- (iv) administrative or other difficulties being experienced; and
- (v) any matters that may affect the institution’s ability to maintain compliance with the Code and if necessary the provision of suitable recommendations.<sup>57</sup>

Clearly, the aim is to establish an AEC that will play an active, even pro-active, role in progressing animal welfare within its institution, supported and resourced by the institution to do so.

---

<sup>52</sup> See for example Catharine A. Schuppli & David Fraser, ‘The Interpretation and application of the Three Rs by Animal Ethics Committee members’, 33 *Alternatives to Laboratory Animal*, 487-500 (2005).

<sup>53</sup> Warwick P. Anderson & Michael A. Perry, ‘Australian animal ethics committees: we have come a long way’, 8 *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 80-86 (1999).

<sup>54</sup> Animal Welfare Act 1985, s. 25; Animal Welfare Regulations 2000 Reg 16. Annual reports to the State government are predominantly statistical and provide little insight into the decision-making of AECs. The annual Report to Institutions (Code: Section 2.2.40) usually has a small circulation.

<sup>55</sup> Code: Section 2.2.6.

<sup>56</sup> Code: Section 2.2.9(iii).

<sup>57</sup> Code: Section 2.2.40.

## 5 Challenges

The preceding section described the fundamental process within which animal ethics decisions are made in South Australia. In this section some continuing and emerging challenges are described. They have been selected as among the more strategic challenges encountered by AECs. The choice is the author’s. It somewhat takes for granted that AECs will always be required to: keep abreast of best practice; come to terms with evolving methodologies; familiarize themselves with an ever-extending area of investigation; deal with heavy workloads; move as swiftly as possible to provide a rigorous but timely process; address practical issues of form design, data collection, information transfer and reporting. Each of these and some other aspects of the AECs’ work can pose ‘challenges’ on a daily basis. However, the issues discussed below affect more directly the system’s capacity to maintain equilibrium through sufficiently broad-based acceptance by researchers, teachers, industry and the ‘community’ more generally.

*Transparency:* Most participants in the debate on animal use agree that increased transparency is desirable.<sup>58</sup> Despite annual reporting requirements that deliver data from AECs to State and Territory governments and to their ‘host’ institutions, there is a shortage of publicly-accessible information about the use of animals in science and research across Australia. There is no uniform arrangement for the publication of State and Territory data: different jurisdictions tabulate the data in different ways and release the information at different times. It has been estimated that in 2004 approximately six and a half million animals were used in education and research across Australia.<sup>59</sup> The absence of ‘national accounting’, unpredictable media attention and the difficulty of aggregating available data suggest that the scale of the issue is not fully appreciated by ‘the community’. No details of the protocols considered are made public; AEC members and officers are bound by confidentiality agreements.<sup>60</sup> It is therefore not possible to track trends or to survey the nature and extent of animal use in research and teaching in Australia from reliable, comparable publicly-available materials.

Clearly, the extension of AEC membership to include animal welfare members and ‘independent’ community members, as well as the extended process for revision of the Code is intended to provide some transparency. However, as O’Sullivan comments

the extent to which AECs provide the wider community with a timely and detailed understanding of animal research practices is questionable. Indeed, the link between AECs and enhanced transparency is difficult to interpret. ... Beyond the involvement of 100 or so individuals who sit on Australian AECs as Category D members, the ability of interested parties to learn about the detail of animal research remains highly restricted.

---

<sup>58</sup> Albeit for quite different reasons: Siobhan O’Sullivan, ‘Transparency in Australian animal research regulation – How are we doing?’, 1 *Animal Protection Law Journal* 15, 28 (2008).

<sup>59</sup> Siobhan O’Sullivan, *supra* note 58, at 31.

<sup>60</sup> Confidentiality agreements could also impede the enforcement of animal welfare laws, if they prevented concerns from being communicated to appropriate agencies.

The Australian Association for Humane Research Inc. is an abolitionist organization that works to encourage non-animal methods. It eschews direct or confrontational action, but works to achieve structural change. The Association has commented that ‘the presence of animal ethics committees, and in particular inclusion of a category C member, is often used by researchers to promote a ‘clean’ image of the research industry’.<sup>61</sup> The Association has also commented that ‘it is impossible to know how effective these committees are as all information on protocols and decisions made remain confidential. It is also unlikely that category C and D people have sufficient scientific knowledge to challenge the research’.<sup>62</sup>

Another commentator has suggested that although AECs are intended to ‘bring a public voice to the research table’ they

remain largely unaccountable to the public due to the secret nature of much of their business and the sanctions that apply for breach of confidentiality. This creates a real likelihood of experiments being duplicated. It also makes the system more translucent than transparent, as it means that only certain trusted members of the public are permitted to participate in the decision making processes that affect so many lives. In these circumstances it is extremely difficult for an “outsider” to accept that the system is working to protect the welfare of animals in any meaningful way.<sup>63</sup>

The Senate Committee Report on Animal Welfare in 1989 included a number of recommendations designed to combat

the secretive approach in the past and the reluctance to publish information about their use of animals in experiments which has led to public misapprehension about the nature of animal experimentation in this country. Secrecy breeds suspicion and the media feed on suspicion.<sup>64</sup>

Ascertaining how far the present arrangement satisfies ‘community expectations’ is a complex process. As those expectations evolve this issue is one that will require further attention.

*The Cost/Benefit Analysis:* The Code requires AECs to authorize only work that is

justified, weighing the predicted scientific or educational value of the projects against the potential effects on the welfare of the animals.<sup>65</sup>

However, no further guidance in respect of this assessment is provided. The matter is not trivial: first because the analysis forms the foundation stone of any decision by an AEC, and second because the range of possible factors (costs and benefits) is extensive and yet undefined. The chances of consistency and a uniformly rigorous approach being taken are thus diminished by the absence of common guidelines.

---

<sup>61</sup> Helen Rosser, ‘The problems with ethics committees’, paper presented at the Victorian Animal Welfare Advisory Committee/Bureau of Animal Welfare Scientific Procedures Seminar “Keeping a finger on the pulse – monitoring wellbeing”, 30 November 2006.

<sup>62</sup> Helen Rosser for Australian Association for Humane Research Inc., *Animal Experimentation – A Necessary Evil?* (2007), at 11.

<sup>63</sup> Katrina Sharman, *supra* note 36, at 74.

<sup>64</sup> Report of the Senate Select Committee on Animal Welfare and Animal Experimentation (1989 Commonwealth Parliament), para. 1.21.

<sup>65</sup> Code: Section 1.2.

At the same time, the possibility of ‘intuitive’ judgments being made is increased. O’Sullivan has pointed out that the wider community is also disadvantaged in assessing the value of animal experimentation:

For the majority of people who are not members of an AEC, there is no mechanism available to allow them to arrive at their own conclusion, as to whether the cost/benefit analysis is being carried out appropriately. It is impossible to form a clear picture, as to whether decisions reached by AECs were reasonable or not.<sup>66</sup>

There has been no exercise in Australia comparable with the 2003 Report of the Animal Procedures Committee in the United Kingdom which concluded that ‘cost benefit analysis should be an evolving process’,<sup>67</sup> and that

researchers and regulators, as well as others involved with the implementation of the Act, should not rest with the status quo, but should subject their cost-benefit judgements to on-going and detailed critical evaluation. This will involve engaging in creative and imaginative thinking, so as to identify strategies and targets that can avoid or reduce animal suffering, maximise the benefits of studies in which animals are used, and so help to diminish the moral conflicts that are inherent—and, most people believe, regrettable—in the use of animals in research.<sup>68</sup>

*Replacement:* While Russell and Burch insisted that each of the 3 Rs was of equal importance, numerous readers subsequently have chosen to see Replacement, their first-named R, as the paramount ambition of current policy. Whether or not this is correct, there is a continuing challenge for AECs, as they scrutinise proposals in the light of Section 1.8 of the Code:

Techniques that totally or partially replace the use of animals for scientific purposes must be sought and used wherever possible.

Proving a negative is never simple. Although proposals are scrutinised for each of the 3 Rs, in practice Replacement poses the greatest challenge. In Australia, there is presently no clear guidance on the extent of evidence required from researchers and teachers to demonstrate that Replacement is not possible. Practice from other jurisdictions, such as the United Kingdom, is increasingly followed, so that literature search details at least are expected, but the process is inevitably open to the comment that it too easily permits the continuation of ‘business as usual’.

The Australian and New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching Ltd (ANZCCART) was established in 1987

to provide leadership in developing community consensus on ethical, social and scientific issues relating to the use and wellbeing of animals in research and teaching.<sup>69</sup>

As part of this mission ANZCCART is committed to the promotion of the 3 Rs and it provides a range of information and education resources for researchers and

---

<sup>66</sup> Siobhan O’Sullivan, *supra* note 58, at 29.

<sup>67</sup> Animal Procedures Committee, *Review of Cost Benefit Assessment in the use of Animals in Research* (2003), at [www.apc.gov.uk/reference/costbenefit.pdf](http://www.apc.gov.uk/reference/costbenefit.pdf); last accessed on 29 May 2009.

<sup>68</sup> *Ibid.*, at 79.

<sup>69</sup> At <http://www.adelaide.edu.au/ANZCCART/about>; last accessed on 31 May 2009.

AECs, including regular material on developments in replacement techniques. It is also an invaluable source of comparative experience. However, ANZCCART's resources are limited and its impact therefore incremental. There is presently no Australian equivalent of the impact, focus and resourcing found in Britain's NC3Rs, for example, or on a larger scale again, EVCAM. Interestingly, this has allowed a 'community' group to pick up the momentum. Since 2005 a prize for research that 'contributes to animal protection'<sup>70</sup> has been sponsored by Voiceless in the annual Eureka Science Awards, Australia's most publicised research awards. The ambit of the Voiceless award varies somewhat from year to year, but initially it was designed specifically to 'challenge Australian scientists to search for ethical alternatives to the use of animals in research and teaching'.<sup>71</sup>

*Consistency:* The confidentiality agreements that bind all AEC members underscore the privacy of AEC decision making<sup>72</sup> and the relative isolation in which each committee operates. It has been argued<sup>73</sup> that this must inevitably lead to inconsistencies of expectation and practice, especially in the application of a Code whose fundamental criteria (such as the cost/benefit analysis described above) are often indicated but not defined.

Strategies to build common understanding of the Code have been devised to address this point. These include: 'professional development' workshops where members of a number of AECs have an opportunity to discuss matters of common interest; the triennial external reviews which facilitate the exchange of good practice experience across AECs within a State or Territory; the annual national conferences organized by ANZCCART with a range of international and 'domestic' speakers on both practical and philosophical developments; regular information from NHMRC updating or extending the resources available to AECs and researchers. A further degree of consistency may be achieved through multiple memberships: the reality that many 'animal welfare' and 'independent' members serve on more than one AEC means they may be able to help align approaches across a number of institutions/AECs. Somewhat accidentally, the perceived shortage of 'suitable' members (discussed further below) may bring some consistency of practice through the exchange of experience.

*Working with Industry:* Most AECs will encounter protocols which come from joint ventures between academia and industry. These need extra vigilance. Both substance and perception of their process must be robust and uncompromised. First, to counteract the potential pressures which often arise in the commercial context: additional confidentiality requirements; expectations of approval; tight time lines. Second, to ensure that there is no impression of compromised rigour in relation to

---

<sup>70</sup> 2009 Eureka prizes: details at [http://www.announcements.mq.edu.au/others/2009\\_australian\\_museum\\_eureka\\_awards](http://www.announcements.mq.edu.au/others/2009_australian_museum_eureka_awards); last accessed on 29 May 2009.

<sup>71</sup> Announcement by Voiceless of their inaugural Eureka Prize in 2005: at [http://www.voiceless.org.au/Voiceless\\_Update\\_-\\_Issue\\_3.html](http://www.voiceless.org.au/Voiceless_Update_-_Issue_3.html); last accessed on May 20 2009.

<sup>72</sup> AEC meetings are not open to the public.

<sup>73</sup> For example by Katrina Sharman, *supra* note 36, at 74.

commercial or part-commercial applications. Animal welfare considerations and the criteria of the Code remain paramount.

In South Australia the anomalous status of fish may further complicate applications with the fishing and aquaculture industries since the academic researchers are bound by the Code, which includes fish, but industry partners are bound only by State legislation, which does not! A recent revision of State law saw no change in this situation, so it seems that strategies to accommodate the distinctions will need to be maintained, with great clarity required from researchers, as they explain the nature and context of their role(s) in joint projects, as well as the more ‘usual’ details required.

*Recruiting Members:* Given the importance of ‘animal welfare’ and ‘independent’ members to the reputation and operation of AECs, it is worth noting the perceived difficulty encountered in recruiting such members. ‘Animal welfare’ members need to show demonstrated commitment to animal welfare, and this is normally evidenced by longstanding and active membership of an appropriate organization. ‘Independent’ members simply need to show that they are not connected to the host institution and have never been involved with the use of animals. Membership of an AEC is burdensome: the work is serious; the decisions are significant; the paperwork extensive, with much that is technical; meetings will be regular and may be frequent, and, to maintain an ‘arm’s length’ stance, many institutions merely reimburse expenses, so the work is unpaid. Nevertheless, given the active community interest in animal welfare and animal well-being, the pool of potential members should surely be significant, even allowing for people actively concerned with animal issues who might decline to join an AEC because of philosophical objections. A study by Schuppli and Fraser in 2005 indicated some factors that might artificially restrict the pool of potential appointees:

*Recruitment strategies create bias towards institutional/research interests versus interests of animals.*

- Community members were recruited as friends, relatives or neighbours of AEC.
- Word-of-mouth recruitment runs the risk of recruiting members who are perceived to ‘fit in’
- ...
- Concern about recruiting animal right advocates.<sup>74</sup>

A range of procedures may be used to avoid these undue limitations including public advertisement. Awareness of their impact is the first step to overcoming it.

*Resourcing:* A responsibility of the AEC Chair is to

advise institutional management regarding the level of resourcing required by the AEC.<sup>75</sup>

---

<sup>74</sup> Paper by Catharine A. Schuppli & David Fraser, University of British Columbia, Vancouver entitled ‘Improving the Effectiveness of Research Ethics Committees’, initially presented at the 5<sup>th</sup> World Congress for Alternatives in Berlin 2005, quoted in Helen Rosser, ‘The problems with ethics committees’, paper presented at the Victorian Animal Welfare Advisory Committee/Bureau of Animal Welfare Scientific Procedures Seminar “Keeping a finger on the pulse – monitoring wellbeing”, 30 November 2006.

<sup>75</sup> Code: Section 2.2.9(iii).

This mirrors the institution's responsibility for

providing the AEC with the resources required to fulfil its terms of reference and operate as set out in Section 2.2. This includes provision of resources for orientation and education of AEC members, administrative assistance and, where appropriate, the reimbursement of out-of-pocket expenses and/or payment of an allowance to AEC members.<sup>76</sup>

Given that Section 2.2 provides that 'the primary responsibility of AECs is to ensure, on behalf of institutions, that all care and use of animals is conducted in compliance with the Code', there is a broad remit for AECs to cover. A need for resources may be in relation to any aspect of the institution's compliance with the Code such as training of staff and students; administrative support for the Committee; the need for more AECs, to give proposals adequate scrutiny; ongoing training for AEC members and the Chair or the need for building works and major or minor maintenance to provide appropriate facilities for housing and care of animals.

Animal ethics is recognised as an integral and necessary aspect of institutional activity. However, maintaining its claim in the competition for scarce resources requires constant vigilance and activity: education, information and diplomacy being the initial (but not the exclusive) approaches available.

*Public Confidence:* AECs are fundamental to maintaining public confidence in the system of animal use and animal ethics. Regular revisions of the Code, overseen by the Code Liaison Group, and the potential for dialogue between members of the Categories of AEC members are designed to keep the regulatory process in touch with community values. Among the scientific community at least considerable satisfaction with the system has been expressed. Two authors, both previously Chairs of Code Review processes, writing in 1999 considered that

the key element of the Code—the Animal Ethics Committee—appears to have been a remarkably successful vehicle. It has carried Australian medical researchers to a point where the consideration of animal welfare is second nature and seamlessly incorporated into our planning and working activities.<sup>77</sup>

They also considered that 'the repeated contact between the different groups at AEC meetings ... has led to a real and deep dialogue and to growing mutual respect for each other's positions.'<sup>78</sup>

More recent commentators have been more circumspect. Rose et al., for example, draw attention to the questions arising over the role of public participation and its effectiveness. Referring to the study by Schuppli and Fraser<sup>79</sup> they point to factors that may lead to bias in AEC decisions, including a preponderance of institutional members and a process that may intimidate the 'independent' or 'animal welfare' members.<sup>80</sup>

<sup>76</sup> Code: Section 2.1.1(viii).

<sup>77</sup> Warwick P. Anderson & Michael A. Perry, *supra* note 53, at 80.

<sup>78</sup> *Ibid.*, at 83.

<sup>79</sup> See *supra* note 74.

<sup>80</sup> Margaret Rose, Lynette Chave & Peter Johnson, 'Public participation in decisions relating to the use of animals for scientific purposes: A review of 20 years experience in Australia', paper presented at the 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences in Tokyo 2007.

There is of course an articulate constituency that declines on principle to take part in any ‘dialogue’ structured into the animal ethics regime. Anyone who fundamentally disagrees with the use of animals is likely to stay outside that conversation. While fundamental disagreements will remain, an important part of the current policy balancing act is maintaining the Code and the operation of AECs at a sufficiently pro-active level to meet shifting community standards.<sup>81</sup>

## 6 Human Animals

Colleagues who work in the field of human research ethics will recognise many of the structures I have described and, no doubt, many of the challenges. Many of the provisions of Commission Directive 2005/28/EC seem familiar to the animal ethics experience. The use of ethics committees,<sup>82</sup> like many of the expectations of good clinical practice, is broadly comparable. The requirement that individuals involved in conducting clinical trials shall be qualified by education, training and competence to perform his tasks<sup>83</sup> is echoed in Section 1.18 of the Code. Article 2.3 and Article 2.4 of the Directive find their counterparts in the repeated insistence of the Code on the scientific merit of proposals and in the tenor and intent of Section 2.2.15, which states:

Information provided in proposals must be sufficient to satisfy the AEC that the proposed use of animals is justified by weighing the predicted scientific or educational value of the proposal against the potential impact on the welfare of the animals (see 1.2). An essential component of this assessment by the AEC involves consideration of the steps taken by the applicant to comply with the principles of the 3 Rs specified in the Code (see Section 1 under Purpose).

Despite these apparent similarities, however, the fundamental point of divergence between the process for human animals and that for non-human animals appears at the very beginning of Article 2. Article 2.1 of the Directive 2005/28/EC provides:

The rights, safety and well being of the trial subjects shall prevail over the interests of science and society.

Where humans are involved as subjects in trials or experimentation, their interests are always paramount. Where animals are involved as subjects in trials or experimentation, their interests are protected as far as possible by the 3 Rs. Their involvement must be ‘essential’ for a purpose approved within Section 1.1 of the Code. Ultimately however, if the impact on them is outweighed by the anticipated human

---

<sup>81</sup> Joakin Hagelin, Hans-Erik Carlsson & Jann Hau, ‘An overview of surveys on how people view animal experimentation: some factors that may influence the outcome’, 12 *Public Understanding of Science* 67-81 (2003) point to the difficulty of assessing changes. However, they conceded that since the 1980s the issue of research concerning animals has become much more contentious and the debate is much more actively engaged and prosecuted.

<sup>82</sup> Commission Directive 2005/28/EC, Article 6.

<sup>83</sup> *Ibid.*, Article 2.2.

benefit (via the ill-defined 'cost/benefit analysis' of the Code), their interest will be subjugated to the human benefit.<sup>84</sup> Human interests are paramount here too, but not the interests of the trial subject. Arguably, this can only occur through the understanding that animals are at mankind's disposal. Indeed the verb 'use' reflects this. Authorised 'use' may be limited, regulated and subject to duties of care and competence. Nevertheless, their status as chattels or 'property' subjects non-human animals to the needs of human animal 'persons'. For lawyers and theorists, this is the point under most concentrated debate at present: the area most likely to evolve in the next ten years.

## 7 Interesting Times

Policy makers devising public policy for the use of animals in science and teaching constantly need to review the context in which it operates. Community expectations change. The debate waxes and wanes. Internationally, there is significant activity in the area of animal experimentation. Many EU states have introduced legislation that far exceeds the requirements of Directive 86/609/EEC which is not in line with the European Union's Protocol on Animal Welfare. For example, the Directive does not make explicit reference to the 3 Rs, does not require authorisation before animals are involved in experiments, and does not mandate ethics committees. To strengthen the protection of animals still used in scientific procedures, and to ensure a 'level playing field' across the EU in place of increasingly disparate national regimes the European Commission is currently revising Directive 86/609/EEC. As a result of Directive 2003/15/EC animal testing for cosmetics is now banned within the EU.<sup>85</sup> The implications of REACH (Regulation (EC) No. 1907/2006: Regulation on Registration, Evaluation and Authorisation and Restriction of Chemicals; effective from June 2007) continue to be watched with care. The new testing regimes introduced, even though they keep laboratory testing as a last resort, will likely involve more animals in experimentation despite the general trend toward replacement, and expressed community concerns about animal experimentation.

In Australia, there are plenty of signs that the debates about animal experimentation and, more fundamentally, about animal status will remain active and engaged. The work of Voiceless has increased the professionalism and vigour of debate around a range of animal issues. The increasing sophistication of scientific achievement maintains interest in research techniques. The emergence of smaller political parties provides public advocacy for a range of reforming attitudes towards animals. Over the longer term, the evolving philosophical and legal discussion around the legal status of animals promises a substantial reconsideration of the status quo in due course. Work by writers such as Tom Regan and Gary Francione places legal

---

<sup>84</sup> The benefit may accrue to other animals: Code: Section 1.1.1. This is only one of six possible scenarios for animal use.

<sup>85</sup> Ban effective from 11 March 2009.

status at the forefront of the debate, and the surge in activity by lawyers and legal academics in this area reflects a new energy and direction. Not only is there now a National Animal Law Discussion Board;<sup>86</sup> there is a new peer-reviewed animal law journal;<sup>87</sup> an annual national Animal Law Lecture tour held at universities around the country; the first Australasian Animal Law text book<sup>88</sup> has been published and there has been an exponential development of Animal Law courses in university Law Schools. Indeed, the Australian Law Reform Commission was moved to comment last year that

the remarkable recent growth of animal law courses in Australian universities parallels a similar growth in environmental law courses a generation ago, and indicates that ‘animal rights’ is now firmly on the agenda for serious consideration.<sup>89</sup>

We live in ‘interesting times’. What differences will your Australian ‘rapporteur’ be able to describe to the 2019 Symposium?

---

<sup>86</sup> At [www.voiceless.org.au/Law/Law\\_Talk/Introducing\\_Voiceless\\_Law\\_Talk.html](http://www.voiceless.org.au/Law/Law_Talk/Introducing_Voiceless_Law_Talk.html).

<sup>87</sup> *The Animal Protection Law Journal*.

<sup>88</sup> Peter Sankoff & Steven White (eds.), *Animal Law in Australasia* (2009).

<sup>89</sup> ALRC media release 3 March 2008 at <http://www.alrc.gov.au/media/2008/mr0303.html>; last accessed on 29 May 2009.



# Die GCP-Richtlinie: Balance zwischen Sicherheit und Bürokratie?

Karl-Friedrich Sewing

**Zusammenfassung** Anhand von vier Bereichen wird der Frage nach der inhaltlichen Ausgewogenheit der GCP-Richtlinien und -verordnungen nachgegangen. Als Fazit bleibt festzustellen, dass in folgenden Bereichen Ungleichgewichte oder Fehlentwicklungen der Ausrüstung bedürfen: Informationsbedarf über pharmakologisch-toxikologische Grundlagen, Harmonisierung und angemessene inhaltliche Ausgestaltung des Inspektionswesens, Anpassung von Standards außereuropäischer Studien an europäische Normen sowie Transparenz über den Einfluss von Sponsoren auf klinische Prüfungen.

Rechtsverordnungen sollen dem Zweck dienen, für die klinische Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten angemessene wissenschaftliche und ethische Standards zu gewährleisten. In Deutschland wurde die Richtlinie 2001/20/EG durch die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9. August 2004 umgesetzt. Seit Inkrafttreten dieser Verordnung sind 5 Jahre vergangen. Dies erlaubt – naturgemäß mit Einschränkungen – punktuell eine Zwischenbilanz zur „therapeutischen Wirksamkeit“ zu ziehen. Auf dem Prüfstand einer zielführenden Sinnhaftigkeit sollen 4 Themen stehen:

das Gewicht

- der Kenntnis präklinischer Informationen bei der Sicherheit der klinischen Prüfung,
- des Inspektionswesens,
- der Ausstrahlung europäischer Standards in dem nichteuropäischen Raum und
- des Einflusses von Sponsoren.

---

K.-F. Sewing (✉)

Institut für Allgemeine Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover,  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland  
E-Mail: info@pharmconsult.eu

**§ 1 Abs. 1 S. 1 der GCP-V lautet:** „Zweck dieser Verordnung ist, die Einhaltung der Guten Klinischen Praxis bei der Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen am Menschen und der Berichterstattung darüber sicherzustellen.“ Nach allgemeinem Verständnis gehört zur Planung einer klinischen Studie nicht nur, diese nach wissenschaftlichen Grundsätzen zu konzipieren. Vor dem Hintergrund, dass insbesondere in der Phase 1 einer klinischen Prüfung nur tierexperimentelle Daten und in vitro-Untersuchungen vorliegen, kommt deren kritischer Analyse und Bewertung eine besondere Bedeutung zu. Der Gesetzgeber hat dem relativ pauschal in § 40 Abs. 1 Nr. 7 AMG Rechnung getragen: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf beim Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange ... jeder Prüfer durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über deren Ergebnisse und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ist, ...“

**In der GCP-V findet dies in § 3 Abs. 4 seinen Niederschlag wie folgt:** „Prüferinformation ist die Zusammenstellung der für die klinische Prüfung am Menschen relevanten klinischen und nichtklinischen Daten über die in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparate.“ Darüber hinaus findet sich in amtlichen Dokumenten kein weiterer Hinweis zu diesem Thema. Somit stellt sich die Frage, ob der Forderung, präklinische Informationen bei der Planung einer klinischen Studie umfassend zu berücksichtigen, deutlich genug artikuliert wird.

Was geschehen kann, wenn offenbar vorliegende Informationen nicht im nötigen Umfang berücksichtigt werden, soll anhand des tragischen Ausgangs der allseits bekannten klinischen Prüfung des monoklonalen Antikörpers TGN 1412 erläutert werden. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um einen Immunmodulator, der agonistisch am CD28-Rezeptor der T-Zellen wirkt und zur Behandlung der chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie und der rheumatoiden Arthritis vorgesehen war. Die Aussage des pharmazeutischen Unternehmers zu potentiellen Risiken von TGN 1412 lautete wie folgt: „A pronounced T-cell activation and expansion mediated by CD28-Super MAB<sup>®</sup> in animal models is accompanied by the expression of anti-inflammatory cytokines, like IL-10, rather than by the toxic cytokine storm of pro-inflammatory mediators induced by other agents that address the TCR complex.“ Vor dem Hintergrund, dass 50 mg/kg TGN 1412 (dies war die maximale verabreichte Dosis bei Primaten) als „no observed adverse effect level (NOAEL)“ galt, wurde im Protokoll der Phase I-Studie mit TGN 1412 1/500 dieser Dosis, also 0,1 mg/kg KG, als sichere Startdosis für die Behandlung gewählt. Diese „sichere“ Dosis ist allerdings ausreichend, um *sämtliche* CD28-Rezeptoren im menschlichen Organismus zu markieren. Somit stellt sich die Frage, ob dieser Sachverhalt und die daraus möglicherweise resultierenden Konsequenzen bekannt waren. Zumindest im Nachhinein hat sich ein nicht genannt werden wollender Wissenschaftler im Lancet wie folgt geäußert: „You don't need to be a rocket scientist to work out what will happen if you non-specifically activate every T-cell in the body.“ Unglücklicherweise müssen wir feststellen: „It happened.“

Denken wir ein Stück weiter, müssen wir uns fragen, ob nicht die ganze Gruppe der monoklonalen Antikörper bei der klinischen Prüfung einer besonderen Aufmerksamkeit mit Blick auf die vorklinischen Daten bedarf. Ein Hinweis dazu wurde

jüngst im Arznei-Telegramm geliefert. Dort<sup>1</sup> wurde berichtet, dass es im Verlauf einer Behandlung mit mehreren unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern (Efalizumab, Natalizumab, Rituximab und Muromonab) zu einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML)<sup>2</sup> gekommen ist. Die Folge davon ist, dass das Paul-Ehrlich-Institut derzeit auf europäischer Ebene eine Bewertung zum Klassenrisiko von PML durch monoklonale Antikörper durchführt. Sollte sich ein solches Klassenrisiko bestätigen, dürfte die nächste Konsequenz sein, die Ursache dafür zu ergründen, dazu gezielte präklinische Untersuchungen anzustellen und ein entsprechendes Monitoring in die klinische Prüfung von monoklonalen Antikörpern einzubringen.

Ich möchte aus dem bisher Gesagten folgendes Fazit ziehen. Einer kritischen Bewertung der zugrunde liegenden Mechanismen und der vorklinischen Daten muss bei der Genehmigung klinischer Studien ein breiterer Raum gewidmet werden. Dazu gehören u.a. eine sorgfältige Festlegung der Dosierungen (starting dose), eine genaue Analyse der pharmakologischen und toxikologischen Daten sowie eine Abschätzung der immunologischen Konsequenzen. Alles das bedarf deutlicherer Ausformulierung in den einschlägigen Gesetzes- und Verordnungstexten zum Thema GCP.

Im Gegensatz dazu scheint das mit klinischen Prüfungen verbundene Inspektionswesen deutlich überreguliert zu sein. In Artikel 15 der Richtlinie 2001/20/EG heißt es dazu: „Zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Bestimmungen zur guten klinischen Praxis und zur guten Herstellungspraxis benennen die Mitgliedstaaten Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen, insbesondere in der Prüfstelle bzw. den Prüfstellen, am Herstellungsort des Prüfpräparats, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder in den Einrichtungen des Sponsors, Inspektionen durchzuführen.“ Dies hat seinen Niederschlag in § 15 der GCP-V wie folgt gefunden: „Inspektionen im Rahmen der Überwachung laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen werden nach § 64 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes durch die *zuständige Behörde* durchgeführt. Inspektionen der Überprüfung der Übereinstimmung mit den Angaben aus den Unterlagen nach § 7 oder § 10 oder mit den Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes werden durch die *zuständige Bundesoberbehörde* durchgeführt.“ Hier haben wir schon 2 verschiedene Instanzen, die in das Inspektionswesen eingebunden sind. Was sich vergleichsweise einfach anhört, entpuppt sich bei näherem Hinsehen als eine Walze an Inspektionsvorschriften und -regularien, die an den verschiedensten Stellen verankert sind:

- Artikel 57 der EG-Verordnung Nr. 726/2004
- Artikel 15 der Richtlinie 2001/20/EG
- Kapitel 5, Artikel 23 der Richtlinie 2005/28/EG
- EUDRALEX Bd. 10, 2006, Kapitel IV
- EMEA GCP Inspectors Working Group on GCP Inspections

---

<sup>1</sup> Arznei-Telegramm 3/2009, 32 (Redaktion: Efalizumab/Raptiva): Ruhen der Zulassung empfohlen.

<sup>2</sup> PML ist eine virus-bedingte, progrediente Krankheit, bei der z.B. motorische und kognitive Störungen auftreten können.

**In Kapitel 6 der Richtlinie 2005/28/EG ist vorgegeben, wie das zu erfolgen hat:** „Inspektionen sind gemäß den Inspektionsanleitungen durchzuführen, die zur Unterstützung der gegenseitigen Anerkennung der Inspektionsergebnisse innerhalb der Gemeinschaft entwickelt worden sind.“ Wie das – vorgegeben von der Europäischen Kommission – nun wiederum aussieht, liest sich in EUDRALEX Bd. 10, Kapitel IV wie folgt:

- Guidance for the preparation of GCP inspections (June 2008)
- Recommendation for inspection procedures for the verification of good clinical practice compliance (July 2006)
- Guidance for the conduct of GCP inspections (June 2008)
  - Annex I to Guidance for the conduct of GCP inspections – Investigator Site (June 2008)
  - Annex II to Guidance for the conduct of GCP inspections – Clinical Laboratories (June 2008)
  - Annex III to Guidance for the conduct of GCP inspections – Computer Systems (June 2008)
  - Annex IV to Guidance for the conduct of GCP inspections – Sponsor and CRO (June 2008)
  - Annex V to Guidance for the conduct of GCP inspections – Phase I Units (November 2008)
  - Annex VI to Guidance for the conduct of GCP inspections – Bioanalytical part, Pharmacokinetic and Statistical Analyses of Bioequivalence Studies (November 2008)
- Guidance for the Exchange of GCP Inspection Reports according to the Article 15(2) of Directive 2001/20/EC (June 2008)
- Guidance for the communication on GCP inspections and findings (June 2008)
- Procedures for standardisation of GCP inspection entries in EudraCT (November 2008)
- Guidance for the preparation of Good Clinical Practice inspection reports (June 2008)
- Recommendations on the qualifications of inspectors verifying compliance in clinical trials with the provisions of Good Clinical Practice (July 2006).

Darüber hinaus hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMEA – inhalts- und nahezu textgleich mit den Vorgaben der Europäischen Kommission – ihre eigenen Inspektions-Richtlinien im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens herausgegeben:

- INS-GCP-1 Procedure for coordinating GCP inspections requested by the EMEA Corr.
- INS-GCP-2 Procedure for preparing GCP inspections requested by the EMEA
- INS-GCP-3 Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMEA
- INS-GCP-3 Annex I to Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMEA – Investigator Site

- INS-GCP-3 Annex II to Procedure for conducting GCP inspection requested by the EMEA – Clinical Laboratories
- INS-GCP-3 Annex III to Procedure for conducting GCP inspection requested by the EMEA – Computer Systems Rev. 1
- INS-GCP-3 Annex IV to Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMEA – Sponsor and CRO
- INS-GCP-3 Annex V to Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMEA – Phase I Units
- INS-GCP-3 Annex VI to Procedure for conducting GCP inspections – File structure and archiving
- INS-GCP-3 Annex VII to Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMEA – Bioanalytical part, Pharmacokinetic and Statistical Analyses of Bioequivalence Trials
- INS-GCP-4 Procedure for reporting of GCP inspections requested by the EMEA – Principal Documents taken into account for the preparation of procedures for the GCP inspections requested by the EMEA.

Danach wünscht man sich eine weniger zu möglichen Verwirrungen Anlass gebende Regelung. Diese allerdings wurde in Deutschland durch § 4 Abs. 5 AMGvV mit Hilfe eines 48 Seiten umfassenden Fragebogens in das bürokratische Raster eingefügt. Es handelt sich dabei um die Verfahrensanweisung 07114601 „Inspektionsverfahren bei genehmigungspflichtigen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln“ der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Der einzige Hinweis auf inhaltliche Vorgaben findet sich in Abschnitt VII (Ordner des Prüfers) mit nahezu wörtlicher Wiedergabe von § 40 Abs. 1 Nr. 7 AMG: „Nachweis, dass jeder Prüfer (bei einem Team also jeder Subinvestigator) über pharmakologisch-toxikologische Ergebnisse und voraussichtlich mit der KLP verbundene Risiken informiert wurde.“ Ansonsten werden weitere Formalitäten abgefragt.

Man gewinnt also durch die Art der Regulierung der Inspektionen den Eindruck, als beschränke sich GCP auf den Nachweis und die Einhaltung von Formalitäten. Im Vergleich zu der eher begrenzten Berücksichtigung vorliegender wissenschaftlicher Fakten – insbesondere aus der präklinischen Prüfung – scheint dem Formalismus, repräsentiert durch das Inspektionswesen, ein zu großes Gewicht beigemessen zu sein. Somit ist die Überlegung gerechtfertigt, das Gleichgewicht der Regulierungsmaßnahmen zu verschieben: weg von der Bürokratie und hin zur Umsetzung wissenschaftlicher Informationen.

Letzteres dürfte in erster Linie für den europäischen Raum gelten, nicht dagegen unbedingt für außereuropäische Länder, in die die Prinzipien einer guten klinischen Praxis noch nicht in ausreichendem Maße Eingang gefunden haben. Auf Grund der Tatsache, dass jeder vierte Teilnehmer europäischer Zulassungsstudien zwischen 2005 und 2008 aus Lateinamerika, Asien, Afrika oder Staaten der ehemaligen Sowjetunion stammt, dass 44 % befragter Forscher aus Entwicklungsländern weder wissenschaftlich, ethisch oder technisch von Gesundheitsbehörden überprüft wurden, dass 90 % publizierter Studien aus China keine Informationen über die Über-

prüfung durch eine Ethik-Kommission enthalten und nur in 20 % dieser Studien über die informierte Zustimmung der Studienteilnehmer berichtet wurde, hat die EMEA am 5. Dezember 2008 ein Strategiepapier „Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications“<sup>3</sup> veröffentlicht. Dessen Ziel ist es, in den kommenden Jahren auch die nichteuropäischen Länder an die GCP-Standards der westlichen Welt zur Anwendung bei zulassungsrelevanten klinischen Studien heranzuführen.

Man mag darüber streiten, ob eine solide und durchgängig transparente Publikation von klinischen Prüfungen Bestandteil einer guten klinischen Praxis ist. Die Frage nach der Transparenz stellt sich insbesondere bei Studien, die im Rahmen von Zulassungsverfahren von pharmazeutischen Firmen gesponsert sind. Jonathan Gornall berichtete<sup>4</sup> über eine Untersuchung von 44 Protokollen durch Ethik-Kommissionen geprüfter klinischer Studien und deren späterer Veröffentlichung.<sup>5</sup> Bei 50 % dieser von der Industrie gesponserter Studien hatte der Sponsor das Recht, die Publikation zu verhindern, und besaß das Eigentum an den Daten. Bei den meisten anderen hätte die Möglichkeit zur Verhinderung durch praktische oder legale „Tricks“ bestanden. Bei 36 % hatte der Sponsor noch vor Studienende Zugang zu den Daten und das Recht, die Studie ohne Begründung jederzeit zu beenden. Mit einer Ausnahme wurde von diesen Sachverhalten nichts in der jeweiligen Publikation erwähnt.

Das Ziel, die klinische Prüfung von Arzneimitteln mit dem Gütesiegel einer guten klinischen Praxis zu versehen, hat auf nationaler und europäischer Ebene zu zahlreichen Regulierungsmaßnahmen geführt. Es ist naheliegend, die Verbesserung der klinischen Prüfung – so eine solche denn objektiv nachweisbar ist – auf diese Regulierungsmaßnahmen zurückzuführen. Lücken auf der einen Seite stehen Überregulierungen auf der anderen gegenüber. Es gilt, diese Lücken zu schließen und überflüssige Bürokratie abzubauen.

---

<sup>3</sup> Doc. Ref. General-EMA/228067/2008.

<sup>4</sup> BMJ 2009; 338:626-8: Jonathan Gornall: Industry attack on academics.

<sup>5</sup> JAMA 2006; 295:1645-6: P. Gøtzsche, A. Hrobjartsson, H. Johansen, M. Haahr, D. Altman, A. Chan: Research letter: constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials.

# Statement zur Umsetzung der EU-Richtlinie zur Arzneimittelprüfung

Elmar Doppelfeld

**Zusammenfassung** Die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 wurde nach langjährigen, öffentlich zugänglichen Beratungen verabschiedet. In den Jahresversammlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen wurde regelmäßig der aktuelle Stand dieser Beratungen mitgeteilt und erörtert. Dabei gewannen die zu erwartenden Regelungen immer deutlichere Konturen. Dies gilt insbesondere für den gewandelten Rechtscharakter des Votums einer Ethik-Kommission, für die Zulassung von Prüfern, die nicht Ärzte sind, und schließlich für das Verfahren zur Beurteilung eines Projektes innerhalb festgelegter Fristen. Neue, mit dieser Richtlinie festgeschriebene und durch die 12. Novelle des AMG in das deutsche Recht übergeleitete Regelungen kamen mithin nicht unerwartet. Um so mehr muss die teilweise heftige Reaktion erstaunen, die die neuen Bestimmungen bei Ärztekammern als Träger von Ethik-Kommissionen sowie bei einigen Ethik-Kommissionen Medizinischer Fakultäten auslösten.

Die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 wurde nach langjährigen, öffentlich zugänglichen Beratungen verabschiedet. In den Jahresversammlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen wurde regelmäßig der aktuelle Stand dieser Beratungen mitgeteilt und erörtert. Dabei gewannen die zu erwartenden Regelungen immer deutlichere Konturen. Dies gilt insbesondere für den gewandelten Rechtscharakter des Votums einer Ethik-Kommission, für die Zulassung von Prüfern, die nicht Ärzte sind, und schließlich für das Verfahren zur Beurteilung eines Projektes innerhalb festgelegter Fristen. Neue, mit dieser Richtlinie festgeschriebene und durch die 12. Novelle des AMG in das deutsche Recht übergeleitete Regelungen kamen mithin nicht unerwartet. Um so mehr muss die teilweise heftige Reaktion erstaunen, die die neuen Bestimmungen bei Ärztekammern als Träger von Ethik-Kommissionen sowie bei einigen Ethik-Kommissionen Medizinischer Fakultäten auslösten.

---

E. Doppelfeld (✉)

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland,  
Bachemer Straße 29-33, 50931 Köln, Deutschland  
E-Mail: med.ethik.komm@netcologne.de

In besonderem Maße entfachten den Widerstand gegen die neuen Regelungen die Bedingung, dass die klinische Prüfung eines Arzneimittels nur begonnen werden darf, wenn neben der Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde auch eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission erteilt wurde und die, freilich an hohe Hürden geknüpfte Zulassung von Prüfern, die nicht Ärzte sind.

Kritik erregte auch, dass der Antrag auf eine zustimmende Bewertung ausschließlich von dem Sponsor, wie in der Direktive und von ihr abgeleitet im Arzneimittelgesetz definiert, bei der für den Prüfer zuständigen Ethik-Kommission gestellt werden kann. Schließlich lösten die vorgegebenen Fristen – Erteilung der Bewertung bei monozentrischen Studien innerhalb von 30 Tagen, bei multizentrischen Studien innerhalb von 60 Tagen – ebenfalls Abwehrreaktionen aus.

Unter den sonstigen in der GCP-Verordnung zur Umsetzung der neuen Vorschriften enthaltenen Vorschriften stieß das Verfahren zur Beurteilung multizentrischer Studien auf nachdrückliche Bedenken. Die Abgabe der „einzigsten Stellungnahme“ nur durch die für den Leiter der klinischen Prüfung nach Landesrecht zuständige Ethik-Kommission als federführende Ethik-Kommission wurde und wird als Einschränkung des umfassenden berufsrechtlichen Beratungsauftrags der sonstigen Ethik-Kommissionen angesehen, die als „beteiligte Ethik-Kommissionen“ auf die Beurteilung der Prüfers und der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich beschränkt sind.

Nachdrücklich wurde auf die für die neuen Aufgaben unzureichende Infrastruktur einiger Ethik-Kommissionen hingewiesen und die mögliche zivilrechtliche Haftung von Ethik-Kommissionen und ihrer Mitglieder in die Diskussion eingeführt. Hierzu wäre anzumerken, dass sich die Ethik-Kommissionen schon bei der ersten Jahresversammlung des „Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland“ im Jahre 1983 und dann in späteren Jahren erneut mit Fragen der zivilrechtlichen Haftung von Ethik-Kommissionen und ihrer Mitglieder beschäftigt haben. Sie kamen regelmäßig zu dem Ergebnis, ein Haftungsrisiko sei nicht auszuschließen, aber bei geordnetem Verfahren der Kommissionen nahezu unwahrscheinlich.

Von Kritikern der neuen Regelungen wurde auch angeführt, das mit der Gesetzesänderung den Ethik-Kommissionen übertragene Aufgabenfeld entspreche inhaltlich nicht mehr den Anforderungen an die ethische Beurteilung einer klinischen Prüfung. Die Ethik-Kommissionen hätten vielmehr lediglich einen Verwaltungsakt vorzunehmen. Daher seien sie, jedenfalls als Einrichtungen bei Landesärztekammern, nicht die angemessenen Instanzen. Von kompetenter Seite wurde dieser nicht näher begründeten Einschätzung entgegengehalten, inhaltlich habe sich durch die Änderung des Arzneimittelgesetzes an Verantwortung und Aufgabe der Ethik-Kommissionen nichts geändert. Die Kritiker ließen sich allerdings von ihrer Auffassung nicht abbringen.

Überraschend schnell bildeten sich bei Landesärztekammern, aber auch bei einzelnen Medizinischen Fakultäten Tendenzen, die Beurteilung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln anderen Gremien zu überlassen. Als „andere Gremien“ wurden „Landesanstalten für Ethik“ oder Körperschaften öffentlichen Rechtes, z.B. unter

Führung der betreffenden Landesärztekammer, ins Gespräch gebracht. Einige Landesärztekammern drohten, die von ihnen gebildeten Ethik-Kommissionen aufzulösen, wenn ihnen die im AMG und der GCP-Verordnung vorgesehenen Pflichten auferlegt werden sollten. Sie zeigten sich zunächst auch unbeeindruckt von dem Hinweis, dass eine Ärztekammer als Körperschaft öffentlichen Rechtes eine ihr durch Landesgesetz übertragene Aufgabe, hier also Bildung einer Ethik-Kommission, nicht ohne weiteres ablehnen könne. Es bestehe mindestens die Gefahr aufsichtsrechtlicher Maßnahmen, die dann tatsächlich auch in einigen Bundesländern angekündigt wurden.

Der Vorstand des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen hat seine Mitglieder eindringlich gebeten, nicht vorschnell übertragene Kompetenzen aufzugeben. Er hat dabei daran erinnert, dass in der Gründerzeit der Ethik-Kommissionen ihre Anbindung an den ärztlichen Berufsstand, ärztliche Selbstverwaltung und akademische Selbstverwaltung als selbstverständlich gefordert und mit Nachdruck betrieben wurde. Durch die ethische Beurteilung der klinischen Prüfung eines Arzneimittels durch „andere Gremien“ hingegen könne an einem Universitätsklinikum oder im Bereiche einer Landesärztekammer eine Studie durchgeführt werden, ohne dass die vor Ort bestehenden Ethik-Kommissionen in die Beurteilung einbezogen werden müssten. Letztlich hat diese Mahnung wohl dazu beigetragen, das etablierte System im Grundsatz beizubehalten. Allerdings wurden, wohl in Anlehnung an die seit vielen Jahren im Bundesland Bremen geltende Regelung, zum Teil auf Wunsch der Landesärztekammern, in den Bundesländern Berlin und Sachsen-Anhalt bei zuständigen Landesbehörden Ethik-Kommissionen mit der ausschließlichen Zuständigkeit für die klinische Prüfung von Arzneimitteln eingerichtet. Die Berliner Regelung wurde im Rahmen eines verwaltungsrechtlichen Rechtsstreits zwischen der Ärztekammer Berlin und dem Berliner Senat vereinbart.

In Mecklenburg-Vorpommern wurde vor wenigen Jahren eine besondere Situation dadurch geschaffen, dass der Landtag durch Landesgesetz die ausschließliche Zuständigkeit für die Beurteilung klinischer Prüfungen den Medizinischen Fakultäten in Greifswald und Rostock übertrug.

Auch zur Festlegung der Zuständigkeit der Ethik-Kommission gab es divergierende Auffassungen. Neben der Bindung an die für den Prüfer („Prüfarzt“) nach Landesrecht zuständige Ethik-Kommission wurde auch der Sitz des Sponsors als Begründung für die Zuständigkeit ins Gespräch gebracht. Diesem vermutlich zur Lenkung des Gebührenflusses eingebrachten Vorschlag ist der Bundesgesetzgeber nicht gefolgt.

Zusammenfassend lässt sich 5 Jahre nach Implementierung der Richtlinie 2001/20/EG feststellen, dass tatsächliche oder vermeintliche Hürden der neuen Vorschriften genommen wurden. Sponsoren sind als Antragsteller bei den nach Landesrecht für den Prüfer zuständigen Ethik-Kommissionen zugelassen, anfängliche Probleme des Verfahrens wurden geglättet. Bislang wurden nur in wenigen Fällen Prüfer benannt, die nicht dem ärztlichen Berufsstand angehören. Mehrheitlich sind weiterhin Ärzte als Prüfer tätig. Auch das Prinzip, dass die Ethik-Kommissionen mit „eigenen Mitteln“ beraten und dass Sachverständige bei Bedarf zu beteiligen sind, wird sorgfältig beachtet. Externe Sachverständige sind immer dann zu be-

teiligen, wenn sich ein Interessenkonflikt dadurch ergibt, dass ein sachverständiges Mitglied der Ethik-Kommission an dem zu beurteilenden Projekt mittelbar oder unmittelbar beteiligt ist oder wenn der Ethik-Kommission ein für das Projekt sachverständiges Mitglied nicht angehört. Der Gesetzgeber hat in diesem Zusammenhang ausdrücklich klinische Prüfungen an Minderjährigen genannt. Die durch das Arzneimittelgesetz vorgeschriebene Beteiligung externen Sachverständigen bei „klinischen Prüfungen von xenogenen Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimitteln“ wird durch die Beteiligung kooperationswilliger Sachverständiger erfüllt. Nach Kenntnis des Verfassers wurde diese innerhalb der Europäischen Union sonst nicht zu findende Vorschrift auf Betreiben der Bundesärztekammer in das Arzneimittelgesetz eingefügt.

Die im Jahre 2004 eingeführten Neuregelungen haben auch die Harmonisierung der mit Anträgen einzureichenden Unterlagen und die Verfahrensabläufe bei den Ethik-Kommissionen nachhaltig gefördert. Diese Harmonisierung könnte auch Forschungsprojekten zugutekommen, die nicht den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes unterliegen.

Das vom Bundesgesetzgeber vorgegebene Verfahren zur Beurteilung multizentrischer Studien „federführende und beteiligte Ethik-Kommissionen“ hat sich nach anfänglichen Schwierigkeiten durchgesetzt. Beteiligte Ethik-Kommissionen beachten nun sorgfältig den ihnen vom Gesetzgeber vorgegebenen Aufgabenkreis. Das hindert sie jedoch nicht daran, und sollte sie auch nicht hindern, im internen Gespräch mit der federführenden Ethik-Kommission gegebenenfalls Bedenken gegen ein Forschungsprojekt zu äußern. Freilich hat in letzter Verantwortung die federführende Kommission zu entscheiden, ob sie diese Bedenken akzeptieren und z.B. als Auflage dem Antragsteller vorgeben will.

Die für die Erteilung des Votums vorgeschriebenen Fristen werden in aller Regel deutlich unterschritten. Derzeit wird bei multizentrischen Studien die Bewertung – befürwortend oder nicht befürwortend – innerhalb von 38 Tagen nach Eingang eines vollständigen Antrages erteilt. Die Infrastruktur der Ethik-Kommissionen wurde erheblich verbessert, zum Teil aufgrund landesgesetzlicher Regelungen. In allen Bundesländern wurden, freilich in sehr unterschiedlicher Weise, Versicherungen gegen ein nicht völlig auszuschließendes Haftungsrisiko von Ethik-Kommissionen oder ihrer Mitglieder abgeschlossen.

Zu erwähnen ist, dass die klinische Prüfung von Arzneimitteln an Minderjährigen nach dem Arzneimittelgesetz entsprechend den Vorgaben der EU-Direktive erlaubt wurde. Dabei hat das deutsche Recht weitgehend Bestimmungen in Anlehnung an das „Menschrechtsübereinkommen zur Biomedizin“ des Europarates, auch bekannt als Konvention von Oviedo und das auf seiner Grundlage erarbeitete Zusatzprotokoll „Biomedizinische Forschung“ getroffen.

Der Arbeitskreis hat vor wenigen Jahren eine „Konsultationsgruppe Klinische Prüfungen“ gegründet, in der Vertreter der zuständigen Bundesoberbehörden, der pharmazeutischen Industrie und des Arbeitskreises einschlägige Themen erörtern und nach harmonischen Lösungen suchen. Zu erwähnen sind als Beispiel für eine erfolgreiche Arbeit die Mustertexte für die Patienteninformation.

Als noch offene Probleme sind zu nennen der Umgang mit SUSARs sowie die Vielfalt der Gebühren. Die Gebühren werden von den Trägern der Ethik-Kommissionen – Ärztekammern oder Medizinische Fakultäten/Universitäten festgesetzt – und folgen landesrechtlichen Bestimmungen. Bemühungen des Arbeitskreises, die Konferenz der Gesundheitsminister und die Konferenz der Kultusminister zu einem einheitlichen Vorgehen anzuregen, scheiterten leider. Die beiden Konferenzen haben darauf hingewiesen, dass aus verfassungsrechtlichen Gründen die Gebühren nur nach Landesrecht festgesetzt werden könnten, sie im Übrigen aufgrund der tatsächlich vor Ort entstehenden Kosten zu kalkulieren seien.

In jüngster Zeit wurde diskutiert, ob Ethik-Kommissionen das Recht zum Widerruf oder zur Rücknahme einer zustimmenden Bewertung eingeräumt werden solle. Im Arbeitskreis überwog die Auffassung, die Rücknahme einer zustimmenden Bewertung müsse möglich sein, wenn sich z.B. im Lichte neuer Forschungsergebnisse zeige, dass Nutzen und Risiko nicht mehr in vertretbarem Verhältnis stünden. Der Arbeitskreis hat dabei klar hervorgehoben, dass Ethik-Kommissionen nicht die Aufgabe zum aktiven Monitoring einer laufenden Studie übertragen werden dürfe.

Unter Berücksichtigung dieser Vorgabe sieht die 15. Novelle des AMG, die derzeit das Gesetzgebungsverfahren durchläuft, die Möglichkeit des Widerrufs oder der Rücknahme einer zustimmenden Bewertung vor.

Zu erwähnen ist, dass die Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 15.000 Anträge bearbeiten. 53 % dieser Anträge betreffen die klinische Prüfung von Arzneimitteln, 47 % der Anträge stammen aus anderen Bereichen der Forschung. Diese Zahlen werden u.a. genannt als Beleg dafür, dass in der Bundesrepublik Deutschland, möglicherweise im Unterschied zu anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union, die medizinische Forschung nicht mit der Arzneimittelforschung gleichzusetzen ist.

Bei der Verabschiedung der 12. Novelle des AMG im Jahre 2004 hat der Deutsche Bundestag der Bundesregierung aufgetragen, nach Ablauf von 3 Jahren einen Bericht über die Erfahrungen mit dem etablierten System von Ethik-Kommissionen zur Beurteilung klinischer Prüfungen vorzulegen. In diesem Bericht der Bundesregierung<sup>1</sup> an den Deutschen Bundestag wurde eindeutig festgestellt, das System nach Landesrecht gebildeter Ethik-Kommissionen habe sich grundsätzlich bewährt, es bestehe kein substantieller Änderungsbedarf. Weiterhin werden aber in einzelnen Bereichen mangelnde Harmonisierung und fehlende Abstimmung bei Verfahren kritisiert.

---

<sup>1</sup> BT-Drucks. 16/7703; zugeleitet mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 19. Dezember 2007 gemäß Beschluss vom 2. April 2004 (BT-Drucks. 15/2849); Unterrichtung durch die Bundesregierung; Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen.



**Teil II**  
**Landesberichte**



# Landesbericht Deutschland

Gunnar Duttge\*

**Zusammenfassung** Der Forschung am Menschen im Allgemeinen und der Arzneimittelforschung im Besonderen ist stets eine schwierige Gratwanderung zwischen den Menschenrechten (insbes. Art. 2 II S. 1 GG) und dem Anliegen der Wissenschaftsfreiheit (Art. 5 III GG) inhärent, letzteres doppeifunktional sowohl auf das Gemeinwohlinteresse als auch auf das Recht jedes einzelnen Forschers bezogen. Das Recht ist dementsprechend vor die Herausforderung gestellt, beide wertbezogene Dimensionen einem möglichst schonenden Ausgleich zuzuführen. Medizinische Forschung kommt regelmäßig der Allgemeinheit zugute, während sie für den Probanden nicht selten erhebliche Risiken mit sich bringt. Solchen Risiken muss in besonders sorgfältiger Weise Rechnung getragen werden. Dieses Anliegen ist Grundlage der neuesten pharmarechtlichen Anforderungen. In diesem Zusammenhang ist ein wachsender Einfluss europäischer und internationaler Regularien auf das deutsche Arzneimittelrecht zu beobachten. Die Deklaration von Helsinki als (rechtlich unverbindliches) medizinethisches Dokument enthält in ihrer aktuellsten Fassung von Seoul die bemerkenswerte Grundwertung, dass dem Wohlbefinden der einzelnen Patienten stets vorrangiges Gewicht zukomme im Verhältnis zu allen anderen Interessen (Ziff. A, 6). Diese Forderung muss bei vulnerablen Gruppen wie etwa einwilligungsunfähigen Erwachsenen, Notfallpatienten, zwangsweise Untergebrachten sowie Kindern und älteren Menschen in besonders sensiblem Maße Beachtung finden. Gerade im Hinblick auf diese Probanden stellt sich die Frage, wann die Leitmaxime des „informed consent“ derart an ihre Grenzen stößt, dass der Proband mehr und mehr zum Objekt der Forschung wird. Dieses Spannungsfeld legt vor allem den (Prüf-)Ärzten eine hohe Verantwortung auf, wenngleich sie auch in erheblichem Maße Unterstützung von den Ethikkommissionen erfahren. Deren Aufgabe ist es

---

\* Der Verfasser schuldet seinen Mitarbeitern am Göttinger Zentrum für Medizinrecht großen Dank für ihre aufopferungsvolle Unterstützung: Frau *Mareike Götte*, Frau *Vera Miller*, Frau *Elena Rinke* und Herrn *Markus Kehrbaum, MLE*.

---

G. Duttge (✉)

Juristische Fakultät, Zentrum für Medizinrecht, Georg-August-Universität,  
Göbelerstraße 19, 37073 Göttingen, Deutschland  
E-Mail: [gduttge@gwdg.de](mailto:gduttge@gwdg.de)

ebenfalls, die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Probanden sicherzustellen. Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, wie weit die Kompetenzen der Ethikkommissionen reichen, um dieser Rolle auch tatsächlich gerecht werden zu können. Davon abgesehen sind im deutschen Arzneimittelrecht immer noch einige Begrifflichkeiten und Fragestellungen ungeklärt; diese Unklarheiten alsbald zu beseitigen würde sehr dazu beitragen, jenen der Arzneimittelforschung immanenten Konflikt zwischen medizinischem Fortschritt und unkalkulierbaren Risiken besser zu mediieren. Die Bemühungen sollten sich dabei nicht zuletzt auch darauf konzentrieren, die außerordentlich schwierigen Bewertungs- und Abgrenzungsfragen zwischen Eigen- und Fremdnutzen zu klären und darüber hinaus die ökonomischen und sozialpolitischen Aspekte der Arzneimittelforschung stärker zu erhellen.

## **1 Arzneimittelforschung am Menschen – Grundwerte, Rechtsquellen und Begrifflichkeiten**

### ***1.1 Wertprinzipien und Basisvoraussetzungen***

Die Forschung am Menschen im Allgemeinen und im Besonderen die Arzneimittelforschung beinhaltet stets schwierige Gratwanderung zwischen den Menschenrechten eines jeden einzelnen der in die Studie einbezogenen Probanden (vor allem Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG) und dem Anliegen der Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG), das doppelfunktional zugleich das Gemeinwohlinteresse am medizinischen Fortschritt wie auch das Recht des je einzelnen Forschers zum Inhalt hat. Das gesamte Arzneimittelrecht, also unter Einschluss aller Rechtsquellen zur „guten klinischen Praxis“, muss vor diesem Hintergrund als aufwendiger, regelungsintensiver Versuch begriffen werden, diesen zentralen, auf der Prinzipienebene nicht auflösbaren Wertekonflikt qua Spezifizierung<sup>1</sup> auf die bereichsspezifischen Anwendungsebenen „herunterzubrechen“ und durch Prozeduralisierung („Legitimation durch Verfahren“) einen Weg der wechselseitigen, proportionalen Optimierung zu finden. Selbst das Gelingen einer möglichst weitreichenden Verwirklichung beider Grundwerte hat jedoch auch eine Kehrseite: Kein Belang kann für sich das Maximum beanspruchen, sondern muss, solange nicht sein „Kernbereich“ betroffen ist, bis zu einem nicht abstrakt vorherbestimmbaren Grade Einbußen hinnehmen. Alle verfassungsrechtlichen oder medizinethischen Argumentationsweisen, die nur eine Seite ansprechen und etwa rechtliche Grenzziehungen generell als „Behinderung des medizinischen Fortschritts“ zu diskreditieren suchen, sind daher auf einem Auge blind und müssen, wenn sie das Bestehen eines Wertekonflikts gänzlich ignorieren, eine angemessene Lösung von Grund auf verfehlen. Denn ungeachtet der nicht bestreitbaren Notwen-

---

<sup>1</sup> Zur Methode der „Spezifizierung“ bei der Aufklärung und Entscheidung konkreter medizinethischer Konfliktlagen näher *Duttge*, in: *Duttge* (Hrsg.), *Perspektiven des Medizinrechts im 21. Jahrhundert*, 2007, S. 1 ff. m.w.N.

digkeit und Wichtigkeit einer sich stetig weiterentwickelnden Medizin (insbesondere in einer immer älter werdenden Gesellschaft) steht auch die Forschungsfreiheit unter dem Vorbehalt der Achtung hochrangiger anderer Güter von Verfassungsrang („verfassungsimmanente Schranken“),<sup>2</sup> zu denen nicht zuletzt Leben und Gesundheit der durch Forschung ggf. unmittelbar gefährdeten Menschen zählt. Dies gilt ungeachtet einer evtl. schon bestehenden (tödlichen) Erkrankung: Auch und gerade schwer erkrankte Personen haben ein höchstrangiges Recht, nicht zum Wohle des medizinischen Fortschritts (d.h. jenseits evtl. riskanter therapeutischer Bemühungen) vorzeitig ihres Lebens beraubt zu werden.

Medizinische Forschung, die – wie meist – Risiken für die einbezogenen Probanden mit sich bringt, ist also rechtfertigungsbedürftig. Was für den therapeutischen Kontext die „medizinische Indikation“ meint, ist im Forschungskontext die „ärztliche Vertretbarkeit“ von Risiken und Nutzen gem. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG: der objektive Grund, der einen Rahmen des „Vernünftigen“ markiert, innerhalb dessen medizinische Forschung auch aus Sicht der Gesellschaft verantwortet werden kann. Wo dabei genau die Grenze verläuft, ist auf der abstrakten Ebene der Wertprinzipien nicht vorentschieden. Hier herrscht prinzipielle Gleichrangigkeit, so wie auch die Medizinethik in ihrem heute vorherrschenden Grundverständnis keinen prinzipiellen Vorrang im Verhältnis von Nichtschädigung, Wohltun und Gerechtigkeit anerkennt.<sup>3</sup> Das Verabsolutierungsverbot hindert somit auch eine Haltung, die der medizinischen Forschung schon bei jedem gesundheitlichen Risiko Grenzen ziehen will; denn auf dieser Grundlage würde diese de facto unmöglich. Vielmehr kann insoweit lediglich eine komparative Regel mit dem Inhalt Geltung beanspruchen, dass die Anforderungen an die rechtfertigenden Gründe der medizinischen Forschung („Nutzen“) um so höher sind, je stärker und nachhaltiger diese die Grundrechte der involvierten Probanden gefährdet. Eine ganz andere Frage ist jedoch, ob auf der konkreten Anwendungsebene ein Vorrang des Forschungsinteresses gegenüber den Belangen der Probanden verlangt werden muss: Während die einschlägige rechtliche Regelung sich hier ganz bedeckt hält und mit dem Begriff der „ärztlichen Vertretbarkeit“ das Problem eher – natürlich nur innerhalb des weiten verfassungsrechtlichen Rahmens – an die Medizinethik delegiert, enthält die Deklaration von Helsinki auch in ihrer aktuellsten Fassung von Seoul 2008, jetzt sogar in noch schärferer Formulierung als zuvor, eine klare Vorgabe: „In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject *must*<sup>4</sup> take precedence over all other interests“ (Ziff. 6).<sup>5</sup>

Forschung am Menschen muss darüber hinaus – jenseits solcher „objektiven Vernünftigkeit“ – trotz aller insoweit unvermeidlichen Fremdnützigkeit stets die Subjektstellung der Probanden respektieren. Das Erfordernis der Einwilligung kraft Aufklärung („informed consent“) fungiert hier (vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3 lit. a), b), Abs. 2 AMG) nicht anders als im therapeutischen Kontext als Barriere gegen eine Fremd-

<sup>2</sup> Z.B. *BVerfGE* 47, 327; *BVerfG* NVwZ-RR 1998, 175.

<sup>3</sup> Dazu eingehend *Beauchamp/Childress*, *Principles of Biomedical Ethics*, 5. Aufl. (2001).

<sup>4</sup> Zuvor hieß es lediglich: „*should* take precedence ...“.

<sup>5</sup> Abrufbar auf der Internetseite der World Medical Association unter <http://wma.net/en/30publications/10politics/b3/index.html>.

bestimmung, die bei einwilligungsfähigen Personen den Kern des Autonomieprinzips verfehlt und letztlich mit der Menschenwürdegarantie (Art. 1 Abs. 1 GG) unvereinbar ist. Einwilligungsunfähige Personen, seien es psychisch Kranke, Notfallpatienten oder noch nicht einsichtsfähige Kinder, bilden unter diesem Gesichtspunkt der missbräuchlichen, ausnutzenden Fremdbestimmung daher eine besonders gefährdete und schutzbedürftige Gruppe von Probanden, so dass ihre Einbeziehung nur in nochmals engeren Grenzen und unter Wahrung besonderer Sicherungsmechanismen verantwortet werden kann. Hieran zeigt sich exemplarisch die zwischen objektiver und subjektiver Legitimation bestehende Wechselbeziehung ähnlich einem „beweglichen System“:<sup>6</sup> Die Anforderungen, die sich mit einer ordnungsgemäßen Aufklärung über mögliche Risiken und nachteilige Wirkungen verbinden, sind um so strenger, je geringer der Eigennutzen ist, den die Probanden zu erwarten haben; klinische Prüfungen, die demgegenüber weit weniger Altruismus fordern und den Teilnehmern einen eigenen Nutzen versprechen, gelten daher – soweit die Risikodimension verglichen mit dem erhofften Nutzen nicht überhandnimmt – als vergleichsweise unbedenklich.<sup>7</sup> Umgekehrt bedarf es, wenn besonders vulnerable Gruppen betroffen sind wie insbesondere Einwilligungsunfähige, einer deutlich strengeren Nutzenallokation, die reine Fremdnützigkeit (wenn weder Eigen- noch wenigstens ein Gruppennutzen besteht) ausschließt (vgl. §§ 40 Abs. 4, 41 Abs. 1–3 AMG). Folge dieser substantiellen Beschränkung ist allerdings ein Konflikt mit dem medizinethischen Prinzip der Gerechtigkeit: Denn je weniger medizinische Forschung auf Anwendungsgebieten, die diese Personengruppen betreffen, noch erlaubt wird, um so mehr fehlt es an neuartigen Therapeutika, so dass diese Gruppen, vom Blickwinkel der Verteilungsgerechtigkeit aus betrachtet, strukturell benachteiligt werden. Dieses Problem stellt sich insbesondere bei Kindern, da Arzneimittelforschung hier wegen der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen auf den kindlichen Organismus<sup>8</sup> besonders dringlich erscheint. Mit der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006<sup>9</sup> versuchen die Europäische Kommission und der Europäische Rat inzwischen dieser Gefahr durch Setzen von Anreizen für größere Anstrengungen bei der Entwicklung spezieller Kinderarzneimittel entgegenzuwirken.

## 1.2 Normative Grundlagen

Das Zusammenwirken von Juristen und Medizinerinnen, wie es den Bereich der Arzneimittelforschung ganz allgemein und besonders die Arbeitsweise der Ethik-Kom-

<sup>6</sup> Rechtstheoretisch: *Bydlinski*, in: *Bydlinski/Krejci/Schilcher/Steininger* (Hrsg.), *Das Bewegliche System im geltenden und künftigen Recht*, 1986, S. 21 ff.

<sup>7</sup> Siehe v. *Kielmansegg*, *PharmR* 2008, 517.

<sup>8</sup> *Bücheler/Schwoerer/Gleiter*, *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2003, 467.

<sup>9</sup> Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12.12.2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, zur Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 276/2004 (Kinderarzneimittelverordnung).

missionen prägt, offenbart immer wieder Unsicherheiten bzw. Meinungsverschiedenheiten über die Anwendbarkeit und ggf. Rangfolge (Hierarchie) normativer Quellen.<sup>10</sup> Aus arzneimittelrechtlicher Sicht ist jedoch unstrittig, dass als primäre Rechtsquelle das Arzneimittelgesetz (AMG) angesehen werden muss, ergänzt um die (deutsche) GCP-Verordnung<sup>11</sup> über die Brücke des § 42 Abs. 3 AMG. Darüber hinaus beanspruchen auch „europäische Rechtsquellen“ Beachtung, freilich nur entsprechend des ihnen europa- bzw. völkerrechtlich jeweils zukommenden Geltungsanspruchs. Europäische Richtlinien gelten danach grundsätzlich nicht unmittelbar, sondern trotz ihrer die Mitgliedstaaten bindenden Wirkung nur vermittelt ihrer jeweiligen Transformation in nationales Recht (vgl. Art. 249 Abs. 3 EGV „a.F.“, jetzt Art. 288 Abs. 3 S. 1 AEUV i.d.F. des Vertrages von Lissabon);<sup>12</sup> sie dienen damit nicht der Rechtsvereinheitlichung, sondern lediglich der Rechtsangleichung.<sup>13</sup> Für die Richtlinie 2001/20/EG (GCP-Richtlinie)<sup>14</sup> besteht allerdings die Besonderheit, dass die hierin näher entfaltenen „Grundsätze der guten klinischen Praxis“ von § 40 Abs. 1 S. 1 AMG ausdrücklich in Bezug genommen sind mit dahingehender Beachtungspflicht („einzuhalten“), adressiert an den Sponsor, die Prüfer und „alle weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen“ (zur allerdings beschränkten Befugnis der Ethik-Kommissionen, eine zustimmende Bewertung zu verweigern, vgl. § 42 Abs. 1 S. 7 AMG). Infolgedessen muss die GCP-Richtlinie jedenfalls in ihrem Kerngehalt,<sup>15</sup> soweit ihre Vorgaben nicht ohnehin schon in den §§ 40 ff. AMG und in der GCP-Verordnung ihren Niederschlag gefunden haben, kraft ausdrücklicher Inkorporation als Bestandteil der innerstaatlich geltenden Rechtsordnung betrachtet werden.

Daran fehlt es jedoch bei den ICH-Leitlinien, die de jure lediglich unverbindliche Empfehlungen aus der Feder von (nicht zur Rechtsetzung ermächtigten) Vertretern der nationalen Zulassungsbehörden und der Industrie<sup>16</sup> formulieren, mögen diese auch mittelbar – etwa über die GCP-Richtlinie oder durch Anerkennung mancher

<sup>10</sup> Insbesondere mit Blick auf die rechtliche Qualität der Deklaration von Helsinki, dazu näher *Hohnel*, Die rechtliche Einordnung der Deklaration von Helsinki, 2005, S. 91 ff.

<sup>11</sup> Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen v. 9.8.2004, BGBl. I, 2081; zuletzt geändert durch Verordnung v. 15.03.2006, BGBl. I, 542.

<sup>12</sup> Statt vieler etwa von *Groeben/Schwarze*, EGV/EUV, 3. Aufl. (2003), Art. 249 Rdnr. 38.

<sup>13</sup> Dazu jüngst eingehend *Sydow*, JZ 2009, 373 ff.

<sup>14</sup> Abrufbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF>.

<sup>15</sup> Nicht ganz klar ist die konkrete Reichweite der in Art. 1 Abs. 3 der GCP-Richtlinie benannten „Grundsätze der guten klinischen Praxis“, auf die § 40 Abs. 1 S. 1 AMG ausdrücklich verweist („Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG“): Zählen hierzu sämtliche Vorgaben der GCP-Richtlinie einschließlich der in Art. 1 Abs. 3 darüber hinaus erwähnten „ausführlichen Leitlinien, die diesen Grundsätzen entsprechen“, oder lediglich die Kernvorschriften der Art. 3 (Schutz von Prüfungsteilnehmern), Art. 4 (Minderjährige) und Art. 5 (nichteinwilligungsfähige Erwachsene)? Die Gesetzesmaterialien beziehen sich ausschließlich auf die erwähnten „Leitlinien“, vgl. BT-Drucks. 15/2109, S. 29 f.

<sup>16</sup> Offizielle Webseite der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) abrufbar unter: <http://www.ich.org>.

praktischer Aspekte klinischer Versuche – dennoch Einfluss auf das geltende Recht ausüben.<sup>17</sup> Ähnlich liegt es mit der Deklaration von Helsinki,<sup>18</sup> die sich in der Nachfolge des Nürnberger Kodex aus dem Jahr 1947<sup>19</sup> umfassend mit den ethischen Voraussetzungen und Grenzen humanmedizinischer Forschung befasst. Obgleich ihr mangels hoheitlicher Rechtssetzungsbefugnis des Weltärztebundes ebenfalls grundsätzlich nur empfehlender Charakter zukommt, haben die „Grundsätze“ de facto weltweit Beachtung erfahren und an Einfluss gewonnen.<sup>20</sup> Sie werden von der Ärzteschaft und den medizinischen Mitgliedern der Ethik-Kommissionen inzwischen als medizinethische „Grundnorm“ für den Bereich der humanmedizinischen Forschung betrachtet, wie nicht zuletzt auch ihre Inbezugnahme (in der jeweils aktuellsten Fassung entsprechend dem Selbstverständnis des Weltärztebundes) durch § 15 Abs. 4 der Musterberufsordnung (ebenso § 15 Abs. 4 der Berufsordnung der Landesärztekammer Niedersachsen) und damit ihre Verankerung als echte Berufspflicht belegt.<sup>21</sup> Die disziplinarrechtliche Sanktionierbarkeit von Verstößen ändert jedoch nichts an dem Umstand, dass der Deklaration in rechtlicher Hinsicht „Geltung“ nur insoweit zukommt, wie ihre Sachaussagen inhaltlich überzeugen können. Dementsprechend verlangen die Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern und Hochschulen in ihren Satzungen deutlich zurückhaltender lediglich ein „Berücksichtigen“ der Deklaration von Helsinki.<sup>22</sup>

## 1.2.1 Rechtsquellen

### 1.2.1.1 Arzneimittelgesetz

Bekanntlich bezweckt das Arzneimittelgesetz von 1976 ausweislich seiner historischen Genese und seiner in § 1 ausdrücklich formulierten Zielsetzung in erster Linie eine effektive Gefahrenabwehr gegenüber potentiell gesundheitsgefährdenden Arzneimittelwirkungen, indem das Inverkehrbringen und zuvor schon die Erprobung von Wirkstoffen der staatlichen Kontrolle unterworfen werden. Neben der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln soll hierdurch aber auch deren Qualität und Wirksamkeit im Interesse einer „ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung“ sichergestellt werden, was heute in Bereichen, in denen bereits geeignete Präparate vorhanden sind, mit

<sup>17</sup> Hervorzuheben sind insbesondere die Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH 135/95) und die Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH 291/95).

<sup>18</sup> In der aktuellsten Fassung abrufbar unter: [http://infomed.mdsev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/\\$FILE/DoH\\_6Rev\\_SEOUL\\_2008-10.pdf](http://infomed.mdsev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf).

<sup>19</sup> *Deutsch*, VersR 1999, 1 (2).

<sup>20</sup> Statt vieler nur *Hägele*, Arzneimittelprüfung am Menschen, 2004, S. 194.

<sup>21</sup> *Straßburger*, MedR 2006, 462 f.

<sup>22</sup> Z.B. § 2 Abs. 3 Satzung für die Ethik-Kommission der Universität Göttingen; § 2 Abs. 3 Satzung für die Ethik-Kommission der Ärztekammer Niedersachsen; siehe im Übrigen § 2 Abs. 3 der Mustersatzung für öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen (abrufbar unter: <http://www.ak-med-ethik-komm.de/dokumente/mustersatzung.pdf>) sowie etwa *Straßburger*, MedR 2006, 463 (464).

Blick auch auf die zunehmend knapper werdenden ökonomischen Ressourcen im Gesundheitssystem stärker als bisher beherzigt werden sollte. Soweit ersichtlich fehlt es bei der Genehmigung klinischer Studien bisher an einer (hinreichenden) Kontrolle des gesamtwirtschaftlichen Nutzens im Verhältnis zu den bereits verfügbaren Arzneimitteln (der in § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG bedeutsame „Nutzen“ ist ersichtlich auf die gesundheitlichen Auswirkungen bezogen und beschränkt); die Beantwortung dieser Frage – braucht die Gesellschaft auf jenem Sektor überhaupt noch ein neues Präparat – weiterhin wie bisher gänzlich der unternehmerischen Kalkulation kommerzieller Betreiber der Studien zu überlassen, kann der Gesellschaft aber buchstäblich teuer zu stehen kommen. Im Verhältnis zur wachsenden Bedeutung des Wirtschaftlichkeitsgebots nach §§ 12, 92 SGB V zeigt sich hier immer deutlicher eine Schwäche des geltenden Arzneimittelrechts, das keine Handhabe kennt, um eine gleichmäßige, möglichst flächendeckende Arzneimittelversorgung in den verschiedensten Bereichen der Medizin tatsächlich zu gewährleisten.<sup>23</sup> Die im Zuge der kürzlich verabschiedeten 15. Novelle zum AMG<sup>24</sup> geschaffene Bereitstellungs- und Sicherungspflicht für pharmazeutische Unternehmer und Betreiber von Arzneimittelgroßhandlungen (§ 52b AMG)<sup>25</sup> betrifft lediglich bereits zugelassene Arzneimittel.

Die in der Hauptsache auf die nötige Anpassung an die beiden europäischen Verordnungen über Kinderarzneimittel (Richtlinie 1901/2006/EG)<sup>26</sup> und über Arzneimittel für neuartige Therapien (d.h. im Bereich der Zell- und Molekularbiotechnologie, Richtlinie 1394/2007/EG) ausgerichtete Novelle<sup>27</sup> hat neben anlassbedingten Erweiterungen (vgl. §§ 4b, 21 Abs. 1 S. 1, 37 Abs. 1 AMG), einigen Klarstellungen (vorwiegend der besseren Lesbarkeit wegen) und begrifflichen Korrekturen oder Ergänzungen einschließlich der Arzneimitteldefinition, auf die nochmals zurückzukommen sein wird, aber noch eine Reihe weiterer, z. T. sehr bedeutsamer Veränderungen und Neuerungen mit sich gebracht. Hervorzuheben sind insbesondere die

- aus Gründen der Arzneimittelsicherheit vorgenommene Begrenzung der Ausnahmen vom Anwendungsbereich des AMG (insbesondere Streichung der Selbstherstellungsklausel des § 4a Nr. 3 AMG a.F., vgl. jetzt §§ 13 Abs. 2b, 20d AMG),
- Ausweitung der erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung im Rahmen von klinischen Prüfungen vorgesehen sind (§ 13 Abs. 2 S. 1 Nr. 1, 2 AMG),
- Begrenzung des „Compassionate-use“<sup>28</sup> auf das „kostenlose“ Zurverfügungstellen des Arzneimittels zwecks Vermeidung von Umgehungen der Zulassungs-

<sup>23</sup> Zu den aktuellen Bestrebungen, nicht-kommerzielle klinische Prüfungen durch Schaffung erleichterter Bedingungen zu fördern, näher unten bei Fn. 54 f.

<sup>24</sup> Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften v. 17.7.2009, BGBl. I, 1990.

<sup>25</sup> Zur Kritik näher *Broch/Diener/Klümper*, PharmR 2009, 149 (152 f.).

<sup>26</sup> Nähere Behandlung der Verordnung unter 2.4.6.

<sup>27</sup> Siehe im Einzelnen den Gesetzentwurf der Bundesregierung v. 16.3.2009, BT-Drucks. 16/12256.

<sup>28</sup> Zum Begriff *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, 6. Aufl. (2008), Rdnr. 957.

pflicht (§ 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG; siehe auch § 47 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 lit. i) AMG zur Verkürzung des Vertriebsweges),<sup>29</sup>

- explizite Beschränkung der Prüferqualifikation des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 5 AMG („mindestens zweijährige Erfahrung“) auf den leitenden Prüfer,
- Möglichkeit der Ersetzung des Schriftformerfordernisses bei der Einwilligung in die klinische Prüfung bzw. in die Datenerhebung und -verarbeitung (§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3 lit. b), c) AMG) bei Schreibunfähigen durch eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit eines unabhängigen Zeugen (§ 40 Abs. 1 S. 4 AMG),<sup>30</sup>
- Ergänzung der Versagungsgründe im Rahmen des Genehmigungsverfahrens vor der Bundesoberbehörde im Falle von Erkenntnissen (z.B. aus Inspektionen) über die mangelnde Eignung der Prüfstelle (§ 42 Abs. 2 S. 3 Nr. 4 AMG),
- Einfügung einer Rücknahme- bzw. Widerrufsmöglichkeit der zuvor erteilten zustimmenden Bewertung klinischer Prüfungen für Ethik-Kommissionen bei nachträglichen Erkenntnissen<sup>31</sup> bzw. nachträglichen Veränderungen relevanter Umstände, die einem positiven Votum entgegenstehen (§ 42 Abs. 4a AMG),<sup>32</sup>
- Beseitigung der bisher bestehenden doppelten Meldepflicht von Nebenwirkungen für Sponsoren, die zugleich pharmazeutische Unternehmer sind, bei Arzneimitteln, die in einer klinischen Prüfung zur Anwendung kommen (§ 63b Abs. 9 AMG),
- neu eingefügte Verpflichtung zur Vorlage eines „Beobachtungsplans“ bei der Anzeige sog. Anwendungsbeobachtungen (§ 67 Abs. 6 AMG),
- Klarstellung, dass weitergehenden Informationsansprüchen nach dem Informationsfreiheitsgesetz nicht der Auskunftsanspruch nach § 84a AMG entgegenstehen soll.

### 1.2.1.2 GCP-Verordnung

Von der in § 42 Abs. 3 AMG enthaltenen Ermächtigung zum Erlass konkreter Regelungen zwecks Gewährleistung einer ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung und der Erzielung wissenschaftlicher Erkenntnisse ist bekanntlich im Jahr 2004 mit der GCP-Verordnung<sup>33</sup> Gebrauch gemacht worden. Die Verordnung enthält im Wesentlichen verfahrensrechtliche Vorgaben zur Antragstellung (§ 7), zur

<sup>29</sup> Kritisch hierzu *Broch/Diener/Klümper*, PharmR 2009, 149 (151).

<sup>30</sup> Siehe auch schon Art. 2 lit. j) der Richtlinie 2001/20/EG und § 3 Abs. 2b der GCP-Verordnung.

<sup>31</sup> Ohne dass dadurch zusätzliche Ermittlungs- oder Überwachungspflichten ausgelöst werden sollen, vgl. BT-Drucks. 16/12256, S. 51. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hat hiergegen in seiner Stellungnahme zum Referentenentwurf verfassungsrechtliche Bedenken geltend gemacht, weil durch diese Begrenzung des Untersuchungsgrundsatzes die Gesetzmäßigkeit der Verwaltung und letztlich das Rechtsstaatsprinzip verletzt werde (abrufbar unter: <http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/2009-04-24-Protokoll-Jahrestagung08.pdf>).

<sup>32</sup> Wenn Anhaltspunkte für Widerrufsgründe vorliegen, die aber die Ethik-Kommission nicht zum Widerruf berechtigten, so kann sie die Bundesbehörde informieren, vgl. BT-Drucks. 16/12256, S. 51.

<sup>33</sup> Siehe oben bei Fn. 11.

Beteiligung der Ethik-Kommissionen (§ 8), zur Genehmigung durch die zuständige Behörde (§ 9) und zu Dokumentations- und Mitteilungspflichten (§§ 13 f.); darüber hinaus behandelt sie auch die Anforderungen an die Herstellung, Einfuhr und Kennzeichnung von Prüfpräparaten (§§ 4,5). Zweck der Verordnung ist gemäß § 1, bei der Durchführung klinischer Prüfungen im Sinne des § 4 Abs. 23 AMG zum Schutze der Probanden die Einhaltung der Regeln guter klinischer Praxis zu gewährleisten.<sup>34</sup> Der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen, ein freiwilliger Zusammenschluss der öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in vereinsrechtlicher Form, sucht um der Einheitlichkeit der Rechtsanwendung willen die Vorgaben der GCP-Verordnung weiter zu konkretisieren und durch Erarbeitung von Formulierungs- und Verfahrensvorschlägen rechtspraktisch zu unterstützen. In diesem Sinne sind zuletzt beispielsweise Mustertexte zur Probandeninformation und -einwilligung,<sup>35</sup> zu zusätzlichen Prüfstellen gemäß § 10 Abs. 4 GCP-V<sup>36</sup> oder zum Verfahren bei nachträglichen Änderungen im Sinne von § 10 GCP-V erarbeitet worden; gemeinsam mit dem Vorstand der Bundesärztekammer hat der Arbeitskreis darüber hinaus umfangreiche Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und zur Geeignetheit von Prüfstellen bei der Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen vorgelegt.<sup>37</sup>

### 1.2.1.3 Röntgen- und Strahlenschutzverordnung

Sollen im Rahmen einer klinischen Prüfung studienbedingt, d.h. jenseits der therapeutischen Routine („Standard“) Röntgen- bzw. ionisierende Strahlen oder radioaktive Stoffe eingesetzt werden, so müssen der erhöhten und spezifischen gesundheitlichen Risiken wegen hierfür besondere Anforderungen erfüllt sein. Im Einzelnen

- muss die Strahlenanwendung nach Art und Umfang (beim einzelnen Probanden wie hinsichtlich der Anzahl an Betroffenen) zur Durchführung des Forschungsprojekts unverzichtbar sein (Gedanke der Subsidiarität, § 28b Abs. 1 Nr. 1 RöntgenV, § 24 Abs. 1 Nr. 1 StrahlenschutzV; vgl. auch die gesonderte Grenze des § 28b Abs. 2 RöntgenV bzw. § 24 Abs. 2 StrahlenschutzV, wenn die Strahlenexposition nicht der Behandlung von Patienten dient),
- bedarf es hinreichender Sicherungsvorkehrungen in sachlich-technischer wie persönlicher Hinsicht (Gedanke der Qualitätssicherung, § 28b Abs. 1 Nr. 3, 4, 6, 7 RöntgenV, § 24 Abs. 1 Nr. 3, 4, 7, § 87 Abs. 4, 6, 7 StrahlenschutzV),
- sind gesonderte Anforderungen an die Aufklärung und Einwilligung der Probanden zu beachten (Gedanke der Selbstbestimmung, § 28c RöntgenV, § 87 Abs. 1, 3 StrahlenschutzV, siehe auch § 28d RöntgenV, § 88 StrahlenschutzV zu Anwendungsbeschränkungen bei besonders schutzwürdigen Personengruppen und insbesondere bei „geschäftsunfähigen Probanden“),

<sup>34</sup> Kloesel/Cyran, Kommentar zum AMG, Band 5, Stand: 94. Erg.-Lfg. (2005), Blatt 159 c.

<sup>35</sup> Vgl. <http://www.ak-med-ethik-komm.de/beschluesse.html>.

<sup>36</sup> Ebda.

<sup>37</sup> Dazu *Klinkhammer*, DÄBl. 2008, A-1528 f., B-1320 f., C-1288 f.

- muss Vorsorge im Falle evtl. Schadensersatzverpflichtungen getroffen sein (§ 28b Abs. 1 Nr. 5 RöntgenV, §§ 24 Abs. 1 Nr. 5, 91 StrahlenschutzV).

In verfahrensrechtlicher Hinsicht bedarf es vor Studienbeginn der behördlichen Genehmigung (§ 28a RöntgenV, § 23 StrahlenschutzV) und nach Studienende einer entsprechenden berichtsmäßigen Mitteilung (§ 28e Abs. 1 Nr. 2, Abs. 2 RöntgenV, § 89 Abs. 1 Nr. 2, Abs. 2 StrahlenschutzV); die Probanden müssen über diese Datenweitergabe zuvor aufgeklärt worden sein und ihr unwiderrufliches Einverständnis erklärt haben (§ 28c Abs. 2 RöntgenV, § 87 Abs. 2 StrahlenschutzV). Daneben hat auch die zuständige Ethik-Kommission – bei multizentrischen Studien nur eine<sup>38</sup> – den Studienplan mit allen erforderlichen Unterlagen nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten innerhalb von drei Monaten zu begutachten (§ 28g RöntgenV, § 92 StrahlenschutzV). Sie kann sich ihrer Pflicht zur gutachtlichen Stellungnahme nicht durch Verweis auf das behördliche Genehmigungserfordernis entledigen und muss ihre Fachkompetenz durch entsprechende Besetzung mit sachkundigen Mitgliedern oder ggf. Einholung externen Sachverständigen sicherstellen.

### 1.2.2 Einflüsse „europäischer Rechtsetzung“

Die Internationalisierung und Vernetzung der klinischen Forschung hat schon vor Jahren die Dringlichkeit einer stärkeren Harmonisierung der Rechtsregeln in Richtung eines gemeinsamen Rechtsrahmens deutlich offenbart. Unterschiedliche Anforderungen können nicht nur erhebliche Verzögerungen und Mehraufwendungen produzieren, sondern im Falle gegensätzlicher Vorgaben u.U. sogar die Teilnahme einzelner Forscher oder gar das Gesamtprojekt eines multinationalen Forscherteams verhindern. Mit der Zielsetzung, grenzüberschreitende Vorhaben und insbesondere Arzneimittelstudien durch Etablierung eines einheitlichen Standards zu erleichtern, haben Rechtsakte der Europäischen Union inzwischen erheblichen Einfluss auf das Arzneimittelrecht genommen.<sup>39</sup> Bei aller Berechtigung des Effizienzgedankens dürfen aber innerstaatliche Grundwertungen (z.B. zur Einbeziehung von Nichteinwilligungsfähigen oder zur Verfahrensweise einer stellvertretenden Einwilligung) nicht qua Europäisierung zur Quantité négligeable verkommen. Paradoxaerweise sind die organisatorischen Abläufe und formellen Erfordernisse gerade durch europäische Rechtsakte inzwischen derart erschwert, dass klinische Studien durch nicht-kommerzielle Betreiber immer seltener anzutreffen sind.<sup>40</sup>

Zu den wichtigsten europäischen Rechtsakten zählt selbstredend die am 4.4.2001 verabschiedete Richtlinie 2001/20/EG (GCP-Richtlinie).<sup>41</sup> Sie soll erklärtermaßen Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zur Guten

<sup>38</sup> Welche das sein soll, ist erstaunlicherweise nicht festgelegt.

<sup>39</sup> Dazu näher *Burgardt*, *Der Onkologe* 2006, 309 ff.; *Deutsch*, *NJW* 2001, 3361 ff.

<sup>40</sup> Zur Verteuerung klinischer Prüfungen siehe etwa *Burgardt*, ebda.

<sup>41</sup> Abrufbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF>.

Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen auf der Basis der anerkannten ethischen und wissenschaftlichen Anforderungen harmonisieren und vereinfachen. Neben ausführlichen Begriffsbestimmungen (z.B. „klinische Prüfung“, „nichtinterventionelle Prüfung“, „Sponsor“, „Prüfer“, „Prüfplan“ u.a., vgl. Art. 2) enthält sie zwecks Gewährleistung eines bestmöglichen Probandenschutzes nähere Festlegungen zu den unabdingbaren Voraussetzungen einer klinischen Prüfung am Menschen (Art. 3). Die hier im Einzelnen aufgeführten Erfordernisse (z.B. hinreichende Aufklärung, Widerrufsmöglichkeit, Versicherung) hat der deutsche Gesetzgeber mit der 12. AMG-Novelle<sup>42</sup> durch Änderung der §§ 40 ff. AMG und durch Einfügung einer Verordnungsermächtigung für weitere Konkretisierungen umgesetzt; § 40 Abs. 1 S. 1 AMG nimmt dabei sogar ausdrücklich Bezug auf die Richtlinie 2001/20/EG.<sup>43</sup> Hervorzuheben sind zudem Art. 4 und 5 der Richtlinie, die sich mit der klinischen Prüfung an besonders vulnerablen Probanden (Minderjährige und nichteinwilligungsfähige Erwachsene) befassen und die Vorschrift des § 41 AMG maßgeblich beeinflusst haben.<sup>44</sup> Die deutsche Regelung weicht allerdings von der Vorgabe der Richtlinie insofern ab, als § 41 Abs. 2 Nr. 2d AMG bei lediglich gruppennütziger Forschung mit Minderjährigen eine absolute Risiko- und Belastungsgrenze postuliert („darf ... nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein“), während in Art. 4 Buchstabe g) der Richtlinie lediglich eine proportionale und daher flexible Eingriffsgrenze („möglichst wenig Schmerzen, ... Risiken“) vorgesehen ist.<sup>45</sup> Auffällig ist des Weiteren, dass die Richtlinie keine Regelung zum Umgang mit Notfallpatienten enthält (siehe dagegen § 41 Abs. 1 S. 2, 3 AMG).<sup>46</sup> Hinsichtlich des verfahrensmäßigen Ablaufs rückt die Richtlinie anstelle des Arztes den „Sponsor“ (= verantwortliche Person, Institution oder Organisation, Art. 2 lit. e)) in den Vordergrund (Art. 9), der jetzt als „dominante Figur“<sup>47</sup> gilt (vgl. auch § 40 Abs. 1 Nr. 1 AMG). Darüber hinaus hat sich die Funktion der deutschen Ethik-Kommissionen innerhalb des Genehmigungsverfahrens grundlegend gewandelt (Artt. 6, 10 der Richtlinie), was seinen Niederschlag in § 42 AMG und zuletzt in der Ergänzung um einen neuen Absatz 4a gefunden hat.<sup>48</sup> Mit den Artt. 16 ff. der Richtlinie hat sich ein ausgedehntes Berichtswesen über (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse etabliert (vgl. auch §§ 12 Abs. 4–7, 13 GCP-V), das seine

---

<sup>42</sup> Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes v. 30.7.2004, BGBl. I, 2031.

<sup>43</sup> Der konkrete Bedeutungsgehalt dieser Inbezugnahme ist freilich unklar. Die wichtigsten Grundsätze zur klinischen Prüfung sind in §§ 40 Abs. 1 S. 3, Abs. 4, 41 AMG geregelt, die meisten hiervon in § 96 Nr. 10 AMG mit Strafe bewehrt, siehe *Kloesel/Cyran*, Kommentar zum AMG, Band 3, Stand: 107. Erg.-Lfg. (2007), § 40 Anm. 40.

<sup>44</sup> Vgl. *Wessler*, Notfall + Rettungsmedizin 2006, 363 (364).

<sup>45</sup> Bereits *Duttge*, in: FS Deutsch, 2009, S. 119 (121).

<sup>46</sup> Näher unter 2.4.5.

<sup>47</sup> *Laufs*, MedR 2004, 583 (587); siehe auch *Kloesel/Cyran*, Kommentar zum AMG, Band 3, Stand: 112. Erg.-Lfg. (2009), § 40 Anm. 41: „Gesamtverantwortung“.

<sup>48</sup> Dazu noch näher unter 2.2.5.

praktische Sinnhaftigkeit mit Blick auf eine rasche, zielgerichtete Reaktion (jetzt auch durch die Ethik-Kommission?)<sup>49</sup> noch unter Beweis stellen muss.<sup>50</sup>

Die Richtlinie 2003/94/EG<sup>51</sup> vom 8.10.2003 legt Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate fest. Sie stützt sich insbesondere auf die Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel; ferner verweist sie auf die Richtlinie 91/356/EWG zur Festlegung der Grundsätze der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel und auf Art. 13 der Richtlinie 2001/20/EG. Letztgenannte Vorschrift sieht vor, dass ausführliche Anleitungen erstellt werden, die bei der Bewertung von zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten im Hinblick auf die Freigabe und Kontrolle der Chargen in der Gemeinschaft zu berücksichtigen sind. Die Richtlinie 2003/94/EG hat somit die Erstreckung und Anpassung der Guten Herstellungspraxis für Prüfpräparate und die Ersetzung der Richtlinie 91/356/EWG der besseren Übersichtlichkeit wegen zum Ziel.<sup>52</sup> Eigens gefordert sind insbesondere auf Seiten des Herstellers ein wirksames pharmazeutisches Qualitätssicherungs- (Art. 6, 14) bzw. -kontrollsystem (Art. 11), eine umfassende Dokumentation (Art. 9) und effiziente Vorkehrungen für einen evtl. Rückruf des Produkts (Art. 13) sowie auf Seiten der mitgliedstaatlichen Behörden eine wirksame Kontrolle durch regelmäßige Inspektionen (Art. 3). Die Richtlinie 2005/28/EG<sup>53</sup> ergänzt die Grundsätze und Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate und legt weitere Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte fest. Insbesondere finden sich weitere Bestimmungen über die Aufgaben der Ethik-Kommissionen (Art. 6), über das Genehmigungsverfahren mit Blick auf das Herstellen, Abfüllen bzw. Abpacken und Aus- oder Einführen von Prüfpräparaten (Artt. 9 ff.) sowie über das Inspektionsverfahren (Artt. 23 ff.). Ferner werden Leitlinien zu nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen angekündigt, um für diese – ohne das Ziel des Probandenschutzes aus den Augen zu verlieren – erleichterte Bedingungen<sup>54</sup> zu schaffen (Erwägungsgrund 11). Mit der 14. AMG-Novelle<sup>55</sup> hat der deutsche

<sup>49</sup> Zur neu eingefügten Befugnis zur Rücknahme bzw. zum Widerruf einer zustimmenden Bewertung bereits oben bei Fn. 31 f.

<sup>50</sup> Siehe Beschluss 5 der 23. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, abrufbar unter: [http://www.ak-med-ethik-komm.de/dokumente/beschl\\_5\\_susars\\_12\\_11\\_05.pdf](http://www.ak-med-ethik-komm.de/dokumente/beschl_5_susars_12_11_05.pdf).

<sup>51</sup> Abrufbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:262:0022:0026:DE:PDF>.

<sup>52</sup> Vgl. Gründe 3 und 4 der Richtlinie.

<sup>53</sup> Abrufbar unter: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2005\\_28/dir\\_2005\\_28\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_de.pdf).

<sup>54</sup> Die Richtlinie spricht etwas verklausuliert von „spezifischen Modalitäten“ – der weitere Kontext lässt aber keinen Zweifel daran, dass es um die Frage geht, inwieweit die Anforderungen für diese Studien, deren Bedeutung schon die Richtlinie 2001/20/EG anerkannt hat, erleichtert werden können.

<sup>55</sup> Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes v. 29.8.2005, BGBl. I, 2570.

Gesetzgeber die wesentlichen Inhalte der Richtlinien 2003/94/EG und 2005/28/EG in das Arzneimittelgesetz eingearbeitet. Ohne Resonanz blieb allerdings bisher die in Erwägungsgrund 10 enthaltene Empfehlung, dass die „detaillierten Regeln“ der Mitgliedstaaten zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch auch Notfallpatienten einbeziehen „sollten“.<sup>56</sup>

Zu den „europäischen Einflüssen“ im weiteren Sinne ist auch die Biomedizin-konvention des Europarates vom 4.4.1997 zu zählen.<sup>57</sup> Die Konvention enthält keinen Wertekatalog im Sinne einer „Ethik“, sondern ist als Rechtsdokument zu verstehen, das – auf dem Fundament von Menschenwürde und Grundfreiheiten (Präambel) – einen menschenrechtlichen Mindeststandard im Zusammenhang mit der Anwendung biomedizinischer Verfahren aufstellt.<sup>58</sup> Im Schwerpunkt finden sich Leitsätze zur klinischen Forschung am Menschen (Artt. 15 ff.), zur Lebend-organspende und sonstigen Verwendung von Körperteilen (Artt. 19 ff.), zu prädik-tiven Gentests (Art. 12), zur Forschung an Embryonen in vitro (Art. 18) und zur Genthherapie (Art. 13). Auch zum Umgang mit Notfallpatienten enthält die Konvention eine – wenngleich längst nicht erschöpfende – Regelung: Danach darf selbst bei fehlender Einwilligung „jede Intervention, die im Interesse *der Gesundheit der betroffenen Person medizinisch* unerlässlich ist, umgehend erfolgen“ (Art. 8). Als völkerrechtlicher Vertrag bedarf die Biomedizinkonvention, damit sie innerstaat-liche Geltung beanspruchen kann, allerdings der Ratifikation und Transformation durch ein Zustimmungsgesetz; bekanntlich fehlt es daran bisher (insbesondere wegen der umstrittenen Regelung zur klinischen Forschung an Einwilligungsunfähigen, Art. 17)<sup>59</sup> für das deutsche Recht, so dass die Regelungen der Konvention hier somit lediglich die Qualität unverbindlicher Empfehlungen haben. Damit hängen auch die wichtigen Zusatzprotokolle, die inzwischen (auf der Grundlage von Artt. 31 f. der Konvention) ergangen sind,<sup>60</sup> für die deutsche Rechtsordnung gleichsam in der Luft und können nur als Quelle der Inspiration dienen. Von besonderer Bedeutung im hiesigen Kontext ist das im Jahre 2005 verabschiedete Zusatzprotokoll zur biomedizinischen Forschung,<sup>61</sup> das sich in seinem Art. 15 ein weiteres Mal mit der Forschung an Einwilligungsunfähigen auseinandersetzt; Absatz 2 enthält für Konstellationen eines bloßen Gruppennutzens eine strikte Begrenzung des erlaubten Bereichs („minimales Risiko und minimale Belastung“, vgl. auch Art. 17) und stellt klar, dass ein höheres Maß an Risiken oder Belastungen auch im Hinblick auf

<sup>56</sup> Zur Problematik der Arzneimittelprüfung an Notfallpatienten näher unter 2.4.5.

<sup>57</sup> Abrufbar unter: <http://www.bmj.bund.de/files/-/1137/Biomedizinkonvention.pdf>.

<sup>58</sup> Radau, Die Biomedizinkonvention des Europarates, 2006, S. 36.

<sup>59</sup> Dazu etwa Braun, DÄBl. 1994, A-1034; Helmchen, in: Honnefelder/Streffer (Hrsg.), Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, 1999, S. 127, 137 ff.; Laufs, NJW 1997, 776 f.; Zentrale Ethik-Kommission bei der BÄK, DÄBl. 1997, B-811 f.; krit. zur deutschen Haltung: Taupitz, DÄBl. 1995, A-1078.

<sup>60</sup> Zusatzprotokolle zum Klonen, zur biomedizinischen Forschung, zur Transplantation und zur Humangenetik, abrufbar unter: [http://www.bmj.bund.de/enid/Bioethik/Biomedizinkonvention\\_und\\_Zusatzprotokolle\\_19y.html](http://www.bmj.bund.de/enid/Bioethik/Biomedizinkonvention_und_Zusatzprotokolle_19y.html).

<sup>61</sup> Abrufbar unter: <http://www.bmj.de/files/-/1139/Zusatzprotokoll%20Biomedizinische%20Forschung.pdf>.

einen möglichen weiteren Nutzen der Forschung keinesfalls hingenommen werden darf. Der Grundkonflikt mit dem deutschen Arzneimittelrecht (vgl. § 41 Abs. 3 AMG) bleibt jedoch bestehen. Erstmals findet sich jetzt auch eine Regelung zur Forschung an Notfallpatienten: Art. 19 Abs. 2 sieht diese insbesondere nur als verantwortlich an, wenn ein unmittelbarer Nutzen für die Gesundheit der betroffenen Personen zu erwarten ist oder – im Falle eines bloßen (aber erheblichen) Gruppennutzens – die Forschung lediglich ein „minimales Risiko“ und eine „minimale Belastung“ mit sich bringt.<sup>62</sup>

### 1.2.3 Medizinethik

Auch wenn eine sich allein auf Überzeugung stützende Ethik in ihrer Durchsetzungskraft stets auf das Recht angewiesen sein wird als das hier und jetzt „wirklich Maßgebliche“,<sup>63</sup> gibt sie mit ihren systematischen, vertiefenden Reflexionen wertvolle Impulse für die Auslegung (innerhalb des vorgegebenen rechtlichen Rahmens) und Veränderung des Medizinrechts.<sup>64</sup> In diesem Sinne kommt für den Bereich der Forschung am Menschen insbesondere auch der Deklaration von Helsinki, wie schon erwähnt,<sup>65</sup> zwar keine unmittelbar formellrechtliche, wohl aber eine mittelbare, faktische Wirkung zu. Die aktuelle Fassung (Seoul 2008)<sup>66</sup> enthält neben der schon benannten (verbalen) Verschärfung der Zielbestimmung innerhalb des Grundkonflikts (Ziff. 6) und der Erweiterung der allgemeinen Schutzdimension um das Recht zur Selbstbestimmung und den Datenschutz (Ziff. 11) jetzt insbesondere eine Erhöhung der Anforderungen für die Einbeziehung vulnerabler Personen (vgl. Ziff. 17: explizite Begrenzung durch Erfordernis eines ernstlich zu erwartenden Gruppennutzens; Ziff. 27: insoweit Geltung einer absoluten Risiko- und Belastungsgrenze), den Anstoß zur Errichtung einer allgemeinen Registerdatenbank für klinische Studien (Ziff. 19) sowie eine neue – freilich eher generalklauselartige – Regelung für Forschungen an identifizierbarem menschlichen Gewebematerial bzw. unter Verwendung von identifizierbaren Daten (Ziff. 25). Für Diskussionen sorgte die in Art. 33 als Berechtigung der Patienten deklarierte Weiterbehandlung mit den studienbedingt bewährten Präparaten („post-study access“), was sich in der vorherigen Fassung (Ziff. 30) nur als Empfehlung („sollen“) formuliert fand. Die Sorge geht dahin, dass damit die Verpflichtung zur – kostenträchtigen – lebenslangen Versorgung der Probanden und – mit unklarer Reichweite – zum Angebot jedweder Vorteile („any benefits“) verbunden sein könnte, mit evtl. nachteiligen Folgen für künftige Forschung.<sup>67</sup> Eine sehr bedeutsame Veränderung hat schließ-

<sup>62</sup> Näher zur Problematik unter 2.4.5.

<sup>63</sup> *Ryffel*, Grundprobleme der Rechts- und Staatsphilosophie, 1969, S. 186.

<sup>64</sup> Näher *Duttge*, Ethik in der Medizin 2006, 331 ff.

<sup>65</sup> Siehe oben bei Fn. 20.

<sup>66</sup> Abrufbar unter: [http://infomed.mdsev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/\\$FILE/DoH\\_6Rev\\_SEOUL\\_2008-10.pdf](http://infomed.mdsev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf).

<sup>67</sup> Vgl. den Bericht von *Meyer*, DÄBl. 2008, A-2362; vertiefend *Wiesing/Parsa-Parsi*, Ethik in der Medizin 2009, 45 ff.

lich die Haltung der Deklaration zum Einsatz von Placebos erfahren:<sup>68</sup> Während der „klarstellende Kommentar“ zu Ziff. 29 (a.F.) seinem Wortsinn nach („oder“) Placebostudien selbst bei Bestehen einer erprobten Therapie noch ohne weitere Beschränkungen für „wissenschaftlich gut begründete“ Forschungen zuließ, verlangt Ziff. 32 jetzt den Nachweis, dass das Vorenthalten der Standardtherapie für die hiervon betroffenen Probanden keinerlei Risiko<sup>69</sup> eines ernstlichen oder gar irreversiblen Schadens mit sich bringen wird, und zudem die Anwendung höchster („extreme“) Sorgfalt, um einen Missbrauch effektiv zu verhindern. In der Tat wirft das Fehlen jedweden Eigennutzens und die aus objektiver Sicht damit rein wissenschaftlich-altruistisch geprägte Teilnahme der Placebogruppe bei Vorhandensein einer Standardtherapie ethisch wie rechtlich gravierende Bedenken auf.<sup>70</sup>

### 1.3 Wichtige arzneimittelrechtliche Begrifflichkeiten

In der Praxis begegnen erfahrungsgemäß immer wieder Unsicherheiten zum Bedeutungsgehalt zentraler Begrifflichkeiten des Arzneimittelrechts, deren Interpretation häufig eine geradezu weichenstellende Funktion für die Frage nach dem anwendbaren Recht zukommt. Dies gilt insbesondere für den Arzneimittelbegriff sowie für die Frage, was als „klinische Prüfung“ im Sinne der §§ 40 ff. AMG i.V.m. GCP-V verstanden werden muss. Einige weitere, in der Praxis gerne verwendete Begrifflichkeiten wie etwa „Anwendungsbeobachtung“, „Qualitätssicherungsmaßnahme“ oder „Therapieoptimierungsstudie“ scheinen Bereiche jenseits der §§ 40 ff. AMG zum Gegenstand zu haben; eine sichere rechtliche Beurteilung setzt jedoch eine genaue begriffliche Umgrenzung dieser Studientypen sowie eine sorgfältige Prüfung anhand der Legaldefinition des § 4 Abs. 23 AMG voraus. Es liegt dabei auf der Hand, dass erst eine präzise Analyse und nicht eine intuitive Zuschreibung für die nötige Rechtssicherheit sorgen kann.

Zum Begriff des Arzneimittels enthielt das AMG bis zu seiner jüngsten Neufassung in seinem § 2 Abs. 1 eine sehr weitgefasste Umschreibung, die im Wesentlichen die therapeutische, diagnostische oder prophylaktische Zweckbestimmung bei der Anwendung des Wirkstoffes am oder im Körper zum leitenden Kriterium erhob. Absatz 2 sah und sieht des Weiteren eine nochmalige Erweiterung um die sog. „fiktiven Arzneimittel“<sup>71</sup> vor. In der Rechtspraxis hat sich offenbar – in europarechtskonformer Auslegung mit Rücksicht auf Art. 1 Nr. 2 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel<sup>72</sup> – die Unterscheidung zwischen

<sup>68</sup> Vergleichende Analyse mit anderen internationalen Richtlinien bei *Ehni/Wiesing*, Ethik in der Medizin 2006, 223 ff.

<sup>69</sup> In der vorangehenden Version war noch – bezogen auf die weitere Option der Erprobung bei nicht schwer erkrankten Patienten – die Rede davon, dass diese keinem „zusätzlichen“ Risiko einer ersten oder irreversiblen Schädigung ausgesetzt werden dürften.

<sup>70</sup> Dazu näher v. *Kielmansegg*, PharmR 2008, 517 ff.; *Rittner*, Rechtsmedizin 2007, 225 (229).

<sup>71</sup> *Lippert*, in: *Deutsch/Lippert*, Kommentar zum Arzneimittelgesetz, 2. Aufl. (2007), § 2 Rdnr. 1.

<sup>72</sup> ABl. EG L 311 v. 28.11.2001, S. 67.

„Präsentations-“ (= der Bezeichnung nach) und „Funktionsarzneimitteln“ (= aufgrund der Wirkweise am Körper) durchgesetzt.<sup>73</sup> Selbst ein nur oberflächlicher Blick in die jüngere Rechtspraxis verdeutlicht jedoch, dass diese Begriffsbestimmung offensichtlich zu weit gefasst ist und auffällig häufig rechtliche Auseinandersetzungen nach sich zieht, zumeist im Kontext der in § 2 Abs. 3 AMG enthaltenen Ausnahmen („Antidefinitionen“)<sup>74</sup> für Lebensmittel, Kosmetika, Tabak, Reinigungs- und Pflegemittel. Zuletzt konzentrierte sich die Diskussion vor allem auf den Sonderbereich der sog. Nahrungsergänzungsmittel.<sup>75</sup> Solange aber in letzter Konsequenz die physiologischen Wirkungen des jeweiligen Präparats in ihrem konkreten Ausmaß den Ausschlag geben sollen (wenn diese also über dasjenige, was eine Nahrungsaufnahme im menschlichen Körper auslösen würde, hinausgehen),<sup>76</sup> ist das Fortbestehen der Unsicherheiten<sup>77</sup> und vor allem das Streben nach praktischer Instrumentalisierung der Ausnahmetatbestände zwecks faktischem Reduzieren des arzneimittelrechtlichen Anwendungsbereiches vorprogrammiert. Die augenblickliche Rechtslage erschöpft sich unterhalb der generalklauselartigen Legaldefinition weitestgehend in einer kaum noch überschaubaren Einzelfalljudikatur – geht es gerade um „Red Rice“, Zimtextrakt oder Johanniskraut? – und kann so die dringend benötigte Rechtssicherheit zu einer ersichtlich ganz zentralen Frage nicht herstellen.

Mit der 15. AMG-Novelle<sup>78</sup> hat es der Gesetzgeber leider versäumt, die Lage substanziell zu verbessern. Die Neufassung des § 2 Abs. 1 AMG übernimmt zwar die richtliniengemäße Differenzierung zwischen Präsentations- und Funktionsarzneimitteln; dadurch hat sich aber der Anwendungsbereich nicht verändert.<sup>79</sup> Im Gegenteil: Mit der Übernahme der „Zweifelsfall-Regelung“ aus Art. 2 Abs. 2 der Richtlinien 2001/83/EG und 2001/82/EG im neuen § 2 Abs. 3a AMG gelten nun ausdrücklich – freilich ebenfalls schon im Sinne der jüngeren Rspr.<sup>80</sup> – auch sol-

<sup>73</sup> Z.B. *BVerwG NVwZ* 2008, 439 ff.; *OLG Hamm PharmR* 2008, 162 ff.; *OLG Frankfurt/Main PharmR* 2008, 550 ff.; *VGH Baden-Württemberg PharmR* 2008, 340 ff.; *OVG Nordrhein-Westfalen PharmR* 2008, 291 ff.

<sup>74</sup> *Lippert*, in: *Deutsch/Lippert* (o. Fn. 71), § 2 Rdnr. 8.

<sup>75</sup> Siehe z.B. *EuGH EuZW* 2009, 219 (Red Rice); *BGH PharmR* 2008, 425 (430); *BVerwG LMRR* 2007, 36; *OLG Frankfurt PharmR* 2008, 550; *HansOLG Hamburg PharmR* 2008, 392; *OLG Stuttgart PharmR* 2008, 386; zahlreiche weitere Nachweise bei *Rehmann, A&R* 2009, 58, 59 Fn. 16-18; umfassender Überblick bei *Marauhn/Ruppel* (Hrsg.), *Vom Arzneimittel zum Lebensmittel? Zur Abgrenzung von Arznei- und Lebensmitteln im europäischen und deutschen Recht*, 2009.

<sup>76</sup> Vgl. *EuGH GRUR* 2008, 271; *BGH PharmR* 2008, 425 (429): weil dann die Beanspruchung der körperlichen Funktionen typischerweise eher zu gesundheitlichen Gefahren führt als bei Nichtvorliegen dieser Wirkung; tendenziell gegenläufig aber *EuGH PharmR* 2009, 334: kein Funktionsarzneimittel trotz möglicher Gesundheitsgefährdung, wenn der Wirkstoff nicht die physiologischen Funktionen wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen kann.

<sup>77</sup> Siehe exemplarisch *OLG Stuttgart PharmR* 2008, 386 hinsichtlich der Frage, ob das Mittel „Lactrase“, das im Wesentlichen aus dem Enzym Laktase besteht und bei Laktoseintoleranz eingenommen wird, ein Arzneimittel darstellt (nach Ansicht des OLG Stuttgart nicht).

<sup>78</sup> Siehe oben bei Fn. 24.

<sup>79</sup> Davon ist auch der Gesetzgeber ausgegangen, siehe BT-Drucks. 16/12256, S. 41: „aus Gründen der Arzneimittelsicherheit“.

<sup>80</sup> Vgl. *BVerwG LMR* 2006, 72; *NVwZ* 2008, 439 ff.

che Produkte als Arzneimittel, die alle erforderlichen Merkmale einer an sich vom Anwendungsbereich ausgeschlossenen Produktgruppe (Lebensmittel, Medizinprodukt, Biozide oder kosmetische Mittel) erfüllen. Sofern aber zugleich die begrifflichen Voraussetzungen eines Arzneimittels zweifelsfrei vorliegen, soll im Sinne einer „Auffangmöglichkeit“ das AMG als *sedes materiae* gelten.<sup>81</sup> Der Sinn dieser Sichtweise liegt auf der Hand: Der arzneimittelrechtliche Sicherheitsstandard soll nicht dadurch unterlaufen werden können, dass gezielt „Grenzprodukte“ hergestellt werden, die sich dann trotz vergleichbarer Gesundheitsrisiken unter erleichterten Bedingungen als Lebensmittel o.ä. in den Verkehr bringen lassen. Die beiden Richtlinien 2004/27/EG und 2004/28/EG enthalten in ihrem jeweiligen Erwägungsgrund 7 entsprechende Überlegungen, stellen jedoch zugleich – vom deutschen Gesetzgeber offenbar übersehen<sup>82</sup> – fest: „Fällt ein Produkt eindeutig unter die Definition anderer Produktgruppen, insbesondere von Lebensmitteln ..., *sollte diese Richtlinie nicht gelten*“<sup>83</sup> – also im Sinne einer Zweifelsregelung gerade gegen teiligen Inhalts! Es kommt hinzu, dass mit einer Zweifelsregelung gleich welchen Inhalts kaum etwas gewonnen sein dürfte, wenn die Kriterien unbekannt bleiben, wann überhaupt von einem Zweifelsfall ausgegangen werden darf.<sup>84</sup> Schließlich empfehlen die beiden Richtlinien explizit, den Arzneimittelbegriff so zu ändern, dass Zweifelsfälle nach Möglichkeit nicht mehr (so häufig) auftreten. Dies gelingt aber nicht, wenn der Anwendungsbereich zur Vermeidung von Schutzlücken von Gesetzes wegen möglichst weit gefasst wird, um der Rspr. sodann das Herausfiltern „unpassender“ Einzelfälle zu überlassen. Es ist vielmehr Aufgabe des Gesetzgebers, eine Begriffsbestimmung vorzunehmen, die sachgerecht ist und die nötige Rechtssicherheit gewährleistet. Die im jüngsten Gesetzgebungsverfahren erteilten Hinweise auf Abgrenzungsschwierigkeiten<sup>85</sup> hat er bisher überhört.

Ähnlich liegt es zum nicht weniger bedeutsamen Begriff der „klinischen Prüfung“, der in Abgrenzung zur sog. „nichtinterventionellen Prüfung“ (§ 4 Abs. 23 S. 3 AMG) Unsicherheiten hervorruft und in der Praxis offenbar – leicht erkennbar durch die beliebte Verwendung extralegalen Begriffe zur Bezeichnung (tatsächlicher oder vermeintlicher) Ausnahmetatbestände – ebenfalls als zu weitgehend aufgefasst wird. Im Rahmen des jüngsten Gesetzgebungsverfahrens hat deshalb der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen vorsichtig angeregt, als nichtinterventionelle Prüfung auch Studien jenseits der §§ 40 ff. AMG zu akzeptieren, die „mit allenfalls minimalen zusätzlichen Risiken und Belastungen verbunden“ sind. Darüber hinaus gab er zu bedenken, dass „epidemiologische Studien zu zugelassenen Arzneimitteln mit strukturierter Diagnostik und Beobachtung, in denen kein Einfluss auf die Verordnung genommen wird, nicht unter den Begriff der klinischen

---

<sup>81</sup> Begründung des Gesetzentwurfs, BT-Drucks. 16/12256, S. 41.

<sup>82</sup> Der Gesetzgeber hat zur Rechtfertigung der Zweifelsfall-Regelung dezidiert auch auf diese beiden Richtlinien Bezug genommen.

<sup>83</sup> Jeweils vorletzter Satz des Erwägungsgrundes 7.

<sup>84</sup> Siehe auch *Rehmann*, A&R 2009, 58 (59).

<sup>85</sup> So insbesondere die Stellungnahme des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen (o. Fn. 31), allerdings beschränkt auf das Sonderproblem der Nahrungsergänzungsmittel.

Prüfung fallen“ sollten.<sup>86</sup> Der Gesetzgeber hat sich mit seiner Neufassung des Satzes 3 von § 4 Abs. 23 AMG jedoch auf die sprachliche Klarstellung beschränkt, dass eine nichtinterventionelle Prüfung „auch die Beobachtung von Wirkungen solcher Arzneimittel einschließen kann, für deren Inverkehrbringen keine Zulassung oder Genehmigung nach § 21a vorgeschrieben ist“.<sup>87</sup> Die eigentlich entscheidende Frage ist doch aber vielmehr, ob im Rahmen des Einsatzes zulassungspflichtiger Präparate das Vorliegen einer klinischen Prüfung wirklich strikt und ausnahmslos davon abhängig bleiben soll, dass die Behandlung nicht „ausschließlich der ärztlichen Praxis“ entsprechend, sondern „einem vorab festgelegten Prüfplan“ gemäß erfolgt. So einleuchtend der hierfür leitende Gedanke im Ansatz auch erscheint, dass also jede Abweichung vom individuell Gebotenen das gesundheitliche Risiko der Patienten erhöhen könnte: Wird nicht die befürchtete Abweichung in bestimmten Konstellationen (homogene Patientengruppe, engeres Dosis- bzw. Behandlungsspektrum, engmaschige Kontrolle) zu einer nur noch virtuellen Größe, wenn man zugleich bedenkt, dass die ärztliche Verordnungspraxis doch ebenfalls sehr stark von generalisierten Erfahrungen getragen ist und daher nur in begrenztem Maße individuell geprägt<sup>88</sup> sein kann. Die geltende Rechtslage führt de facto dazu, dass schon das Vorliegen eines Prüfplans als unwiderlegbares Indiz dafür angesehen wird, dass die Interventionen nicht der ärztlichen Praxis, sondern diesem Behandlungsschema entsprechend erfolgen werden (obgleich das Gesetz nicht schon das Vorliegen eines Prüfplans, sondern allein die danach ausgerichtete „Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung“ als maßgeblich bezeichnet).<sup>89</sup> Ohne strukturierte Planung wird man aber wohl kaum seriöse Wissenschaft betreiben können, so dass die geltende Gesetzeslage nur seltene Fälle einer „nichtinterventionellen Prüfung“ anerkennen kann und deshalb zu Umgehungsversuchen geradezu herausfordert.

„Reine Anwendungsbeobachtungen“, die sich also strikt auf das systematische Festhalten und epidemiologische Aufbereiten der Auswirkungen einer „nach ärztlicher Praxis“ erfolgenden Arzneimittelgabe beschränken und – gesichert – keinerlei Einfluss auf die Verordnung haben, sind danach unproblematisch *keine* klinischen Studien.<sup>90</sup> Liegt der „Beobachtung“ allerdings ein Prüfplan mit schematisierter Zuordnung der Patienten in verschiedene Gruppen (Studienarme) zugrunde, so zeigt dies deutlich die dezidiert wissenschaftliche Zielrichtung und legt nach aktueller Gesetzeslage die Annahme einer klinischen Prüfung nahe. Schließlich darf nicht vergessen werden, dass auch Phase-IV-Studien (Produktbeobachtung nach Zulas-

<sup>86</sup> Stellungnahme des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen v. 16.1.2009 (o. Fn. 31), S. 1 f.

<sup>87</sup> Begründung des Gesetzentwurfs, BT-Drucks. 16/12256, S. 42.

<sup>88</sup> Zur Evidence based medicine als Zeichen einer Verwissenschaftlichung der Medizin näher *Hart*, *MedR* 2000, 1 ff.; siehe weiterhin *Antes*, *Der Internist* 1998, 899 ff.; *Sackett/Rosenberg/Gray/Haynes/Richardson*, *British Medical Journal* 1996, 71 f.

<sup>89</sup> Das Dogma der individuellen Therapie auf die „Behandlung“ i.e.S. zu beschränken unter Ausklammerung der – standardisierten/strukturierten – „Diagnostik und Beobachtung“ (so der Vorschlag des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, bei Fn. 86), erweckt den Anschein des Willkürlichen und setzt nicht am Kern des Problems an.

<sup>90</sup> Wie auch *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnrn. 963, 1299, 1364 a.E.

sung), die der Klärung weiterer Fragen (Arzneimittelinteraktionen, Sicherheit der Therapie, Erforschung seltener Nebenwirkungen, weitere Bestätigung der Wirkung) dienen,<sup>91</sup> inzwischen um des Probandenschutzes willen unstrittig als Arzneimittelstudien gelten.<sup>92</sup> Von dem konkreten Einfluss eines Prüfplans auf die Vorgehensweise wird auch die rechtliche Klassifizierung sog. „Dosisfindungs-“ oder „Therapieoptimierungsstudien“ abhängen; hier verbietet sich also jede pauschalisierende, rein begrifflich orientierte Beurteilung. Dies gilt um so mehr für sog. „Qualitätssicherungsstudien“, hinter denen sich sehr Unterschiedliches verbergen kann. „Pilotstudien“ zeichnen sich dadurch aus, dass sie keine Kontrollgruppe aufweisen und lediglich einen kleinen, überschaubaren Kreis von nach medizinischen Gesichtspunkten ausgewählter Personen einbeziehen: Sie dienen eher der Vorbereitung wissenschaftlich aussagekräftiger klinischer Studien,<sup>93</sup> fallen aber wegen des prüfplangemäßen Vorgehens gleichwohl unter die Vorschriften der §§ 40 ff. AMG. Gerade hieran fehlt es jedoch beim individuellen „Heilversuch“,<sup>94</sup> der ohne wissenschaftliche Zielsetzung (d.h. allein therapeutisch motiviert) die versuchsweise Erprobung einer neuartigen medizinischen Behandlungsmethode am Menschen (meist bei „austherapierten Patienten“) zum Gegenstand hat.<sup>95</sup> Kommt jedoch eine wissenschaftliche Zwecksetzung hinzu, ist wiederum die Methode der Arzneimittelgabe das entscheidende Abgrenzungskriterium: Liegt ihr somit ein abstraktes Verordnungsschema (Prüfplan) zugrunde, so handelt es sich um einen sog. „therapeutischen Versuch“ bzw. – besser – um eine „Therapiestudie“,<sup>96</sup> die nach geltendem Recht dem Anwendungsbereich der §§ 40 ff. AMG unterfällt (arg. § 41 Abs. 2, 3 AMG). Die Anwendung eines überhaupt noch nicht zugelassenen Arzneimittels als sog. „Compassionate-use“ (vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG)<sup>97</sup> bildet lediglich einen Sonderfall des Heilversuchs.<sup>98</sup> Ihm liegt ebenso wie dem sog. „Off-label-use“ (= die Anwendung eines bereits zugelassenen Arzneimittels jenseits der vom Hersteller vorgegebenen Indikation<sup>99</sup> bzw. des Zulassungsbereichs,<sup>100</sup> besonders häufig bei Kindern anzutreffen) eine ausschließlich therapeutische Zielrichtung zugrunde, so dass selbst dann, wenn es sich um eine generelle Vorgehensweise und nicht lediglich um eine Einzelmaßnahme handelt,

---

<sup>91</sup> *Johne/Gerloff/Mai*, Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2005, 397 (398).

<sup>92</sup> Vgl. *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 1308.

<sup>93</sup> *Deutsch*, VersR 2005, 1009 (1012).

<sup>94</sup> Vertiefend *Deutsch*, VersR 2005, 1009 ff.; siehe auch *Bender*, MedR 2005, 511 ff.; *Saame*, PharmR 2004, 309, (309 ff., 314).

<sup>95</sup> *Hägele*, Arzneimittelprüfung am Menschen, 2004, S. 113.

<sup>96</sup> *Duttge*, in: FS *Deutsch*, 2009, S. 119 (131).

<sup>97</sup> Bsp.: *Cancer Chemother Pharmacol* 2009, 1097; *Breast Cancer Res Treat* 2007, 97.

<sup>98</sup> So auch *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 957.

<sup>99</sup> *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 1287; *Quaas/Zuck*, *Medizinrecht*, 2. Aufl. (2008), § 53 Rdnr. 19.

<sup>100</sup> Zu den gleichwohl bestehenden begrifflichen Unsicherheiten näher *Plate/Nies/Behles/Schweim*, A&R 2008, 261 ff.; siehe auch *Fritze*, *Versicherungsmedizin* 2004, 61 ff.; *Schimmelpfeng-Schütte*, *MedR* 2004, 655 ff. sowie *BSGE* 89, 184 ff. zur Frage der Erstattungspflicht aus der GKV.

niemals die §§ 40 ff. AMG zur Anwendung kommen können (und dementsprechend auch keine Vorlage an die Ethik-Kommission erforderlich ist).

Der nun folgende Blick auf die Basisvoraussetzungen einer „klinischen Prüfung“, den Gang des Verfahrens und die wichtigsten Beteiligten soll verdeutlichen, welche Fragen derzeit im Mittelpunkt der wissenschaftlichen und/oder anwendungspraktischen Debatte stehen und noch klärungsbedürftig sind. In diesem Zusammenhang interessieren natürlich im Besonderen auch jene Probleme, die sich mit der Arzneimittelforschung an vulnerable Probanden (z.B. Psychatriepatienten, zwangsweise Untergebrachte oder Notfallpatienten) verbinden.

## 2 Klinische Prüfung – Verfahren, Beteiligte und Voraussetzungen

### 2.1 Grundvoraussetzungen

Arzneimittelforschung zielt auf eine *künftig* bessere Versorgung<sup>101</sup> mit wirksameren und weniger riskanten bzw. belastenden Wirkstoffen, bedeutet jedoch in der *Gegenwart* die gesundheitliche Gefährdung jener, die zur Erprobung der neuen, denkbare noch nicht hinreichend getesteten Wirkstoffe an klinischen Prüfungen teilnehmen. Deren Durchführung unterliegt daher in sämtlichen Prüfphasen der Maxime besonderer Vorsicht, die nicht durch die Hoffnung auf wichtige Erkenntnisse (bei aller Hochwertigkeit des medizinischen Fortschritts) oder den Glauben, den Wirkstoff bereits aus anderen Kontexten zu kennen, unterlaufen werden darf. Deshalb verlangt das Gesetz als objektiven, insoweit nicht disponiblen (d.h. nicht durch Aufklärung und Einwilligung ersetzbaren) Legitimationsgrund<sup>102</sup> ein „ärztlich vertretbares“ Abwägungsergebnis bei einem Vergleich der „vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die ... betroffene Person und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde“ (§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG).

#### 2.1.1 Nutzen-Risiko-Abwägung

Nach Vorstellung des Gesetzgebers kann die erforderliche „Vertretbarkeit“ der klinischen Prüfung – da mit dem Zusatz „ärztlich“ versehen – nur von einem Arzt festgestellt werden, der dabei jedoch die bestehenden (medizin-)ethischen Maßstäbe zugrunde legen müsse.<sup>103</sup> Die damit nahe liegende Orientierung an den Vor-

<sup>101</sup> Zur ethischen Fragwürdigkeit sog. Nichtunterlegenheitsstudien („non-inferiority trials“), sofern sie nicht dezidiert der „Deeskalation“ (weniger Belastungen bei gleicher Wirkung) dienen, näher *Garattini/Bertelè*, *Lancet* 2007, 1875 ff.; *Meyer*, *DÄBL* 2008, A-2268 f.

<sup>102</sup> Vgl. auch *Taupitz*, in: *Lippert/Eisenmenger* (Hrsg.), *Forschung am Menschen*, 1999, S. 13, 19 und 24.

<sup>103</sup> Siehe BT-Drucks. 7/3060, S. 54.

gaben der Deklaration von Helsinki lässt sich aber auch kritisch betrachten, wenn- gleich aus höchst unterschiedlichen Gründen: Man kann sich zum einen an der recht strengen und in der Neufassung nochmals verschärft formulierten Grundhaltung in Ziff. 6<sup>104</sup> stören<sup>105</sup> oder aber daran, dass der Deklaration gar keine (unmittelbare) rechtliche Geltung zukommt<sup>106</sup> und deshalb die in § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG be- gegnenden Rechtsbegriffe allesamt nach rechtlichen Maßstäben auszulegen sind.<sup>107</sup> Im Ergebnis wird sich im Sinne einer allgemeinen Leitlinie aber wohl sagen lassen, dass im Rechtsbegriff der „ärztlichen Vertretbarkeit“ die implizite Zuweisung einer Einschätzungsprärogative an die Ärzteschaft nicht nur in medizinischer, sondern auch in ethischer Hinsicht („Vertretbarkeit“) enthalten ist, deren Beurteilung jedoch in einem zweiten Schritt der rechtlichen Plausibilitätskontrolle unterliegt. Denn eine rechtliche Zulassungsvoraussetzung kann, auch wenn das Ausfüllen ihres In- halts gleichsam outgesourct und in sachkundige Hände jenseits des Rechtssystems gelegt worden ist, am Ende nur in einer Deutung Anerkennung finden, die innerhalb des rechtlichen Rahmens liegt und mit den grundlegenden rechtlichen Prinzipien vereinbar ist. In rechtlicher Hinsicht sollte allerdings kein Zweifel daran bestehen, dass die Risiken und möglichen Belastungen der Prüfung selbst bei einer noch so hohen Nutzenerwartung in einem überschaubaren, nicht überhandnehmenden Aus- maß bleiben müssen, dass also die Probanden nicht dem Streben nach wissenschaft- licher Erkenntnis und medizinischem Fortschritt geopfert werden dürfen. Deshalb vermag selbst die hohe Wahrscheinlichkeit eines großen Nutzens nicht das nahe liegende Risiko einer erheblichen Schädigung der Probanden oder gar tödlichen Wirkung zu rechtfertigen.<sup>108</sup>

Die verbleibenden Unsicherheiten sind aber noch immer erheblich und bestehen nicht nur in der Kompetenzfrage bzw. den Modalitäten des Zusammenwirkens zwi- schen ärztlicher und rechtlicher Expertise, sondern ebenso zur Frage der Gewichtung der in § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG benannten Abwägungskriterien. Bekanntlich kann auf rationale Weise nur gemessen werden, wenn es überhaupt einen Maßstab gibt; bezogen auf die Leitbegriffe „Risiken“, „Nachteile“ und „Nutzen“ fehlt es jedoch (bisher) an einer gemeinsamen „Währung“, die ein wechselseitiges Quantifizieren und genaueres Ermessen der jeweiligen Betroffenheit im konkreten Fall erst ermög- lichte. Die bisherige Praxis erschöpft sich augenfällig in grobem, eher von Intuition getragennem Abschätzen und ist daher zwangsläufig anfällig, den Versuchungen der Fortschrittshoffnungen nachzugeben und u.U. selbst erhöhte Risiken um des „guten Zweckes“ willen in Kauf zu nehmen. Gewiss nennt das Gesetz – zu Recht – auch die „voraussichtliche Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde“ als relevanten Abwägungsbelang. Das Gesetz lässt jedoch die Frage gänzlich offen, mit welchem Gewicht dieser Belang in die Abwägung einzustellen ist. Auch die von *Deutsch* vor-

<sup>104</sup> Dazu schon oben bei Fn. 4 f. und 66.

<sup>105</sup> Gerne wird dann ein Ausweg im Verweis auf forschungsfreundliche Aussagen der Deklaration oder allgemein im Herausstellen der Dringlichkeit des medizinischen Fortschritts gesucht.

<sup>106</sup> In diesem Sinne die Argumentation bei *Quaas/Zuck* (o. Fn. 99), S. 733 Rdnr. 26.

<sup>107</sup> Tendenziell *Deutsch*, in: *Deutsch/Lippert* (o. Fn. 71), § 40 Rdnr. 6: enthalten rechtliche Wertungen.

<sup>108</sup> *Duttge*, in: FS *Deutsch*, 2009, S. 119 (121).

geschlagene Kompromisslösung, wonach die Bewertung gleichsam durch den „Zwischenraum zwischen individuellem Schutz und allgemeinem Fortschritte hindurchführen“ müsse,<sup>109</sup> kann allenfalls eine erste Annäherung sein.<sup>110</sup> Und nicht weniger schwierig sind die notwendigen Binnendifferenzierungen, etwa bei der näheren Bestimmung des Risikos: Ist etwa eine schwere, aber sehr fernliegende Möglichkeit der Schädigung ebenso vertretbar wie ein mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwartender, aber weit weniger schwerer Nachteil? Wer das jeweilige Risiko eher bagatellisieren wollte, könnte im ersteren Fall stets auf die Unwahrscheinlichkeit des Schadenseintritts und im letzteren auf die weit geringere Schadensdimension verweisen und im Ergebnis immer ein positives Abwägungsergebnis behaupten. In gleicher Weise wäre auf der Seite des „Nutzens“ etwa zu fragen, wie sehr ein direkter Eigennutzen wirklich ernstlich möglich und innerhalb welchen zeitlichen Rahmens erwartbar sein muss, um als gewichtiger Abwägungsbelang gelten zu können. Und inwieweit trifft es tatsächlich zu, dass der vom Gesetz bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen u.U. für ausreichend befundenen „Gruppennutzen“ (vgl. § 41 Abs. 2 Nr. 2 AMG) tatsächlich von größerer Wertigkeit ist als die reine Fremdnützigkeit?<sup>111</sup>

Es ist von großem Verdienst, dass sich inzwischen ein hochrangig zusammengesetzter Forschungsverbund mit diesen Fragen erstmals systematisch und analytisch befasst.<sup>112</sup> Die hieraus bisher entwickelten Analyseschemata eröffnen die Möglichkeit einer weit differenzierteren und rationaleren Abschätzung der jeweiligen „Nutzenchancen“ und „Schadensrisiken“. In diesem Zusammenhang findet sich zu Recht auch ein weiteres, im Gesetz freilich nicht erwähntes Kriterium eingehend diskutiert: die Equipoise. Ihr Grundgedanke geht dahin, dass jedem an der Studie teilnehmenden Patienten die bestmögliche Behandlung gewährleistet werden müsse, und zwar sowohl innerhalb der konkreten Studie mit Blick auf die einzelnen Studienarme (d.h. nur bei echter Unentschiedenheit hinsichtlich der Vorzugswürdigkeit der Zuordnung zu dem einen oder anderen Studienarm) als auch aus externer Sicht, bezogen auf die bereits allgemein vorhandenen Therapieoptionen.<sup>113</sup> Der zu erwartende Nutzen im Rahmen einer klinischen Prüfung hätte dann also der Standardbehandlung mindestens ebenbürtig zu sein.<sup>114</sup> Der vorgelegte Zwischenbericht macht deutlich, dass hier wie insgesamt zur Risiko-Nutzen-Abwägung noch eine Vielzahl von Einzelfragen unbeantwortet sind. Arzneimittelrechtliche Interpretation wie

<sup>109</sup> *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 1317. – Der weitere Vorschlag, § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG im Lichte von Art. 2 lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG „berichtigend“ so zu lesen, dass die „voraussetzliche Bedeutung für die Heilkunde“ schon für sich evtl. Risiken kompensieren könne, ist nicht nur methodisch, sondern auch aufgrund seiner kollektivistischen Grundwertung zweifelhaft.

<sup>110</sup> Problematisch ist diese Annäherung insofern, als auf diese Weise ein Gleichgewicht zwischen individuellen und Gemeinwohlinteressen postuliert wird – eine Annahme, die sich jedenfalls nicht von selbst versteht!

<sup>111</sup> Zur These, dass in jedem Gruppennutzen auch ein („kleiner“) Eigennutzen stecke, näher (und mit Recht ablehnend) *Magnus/Merkel*, in: *Boos/Merkel/Raspe/Schöne-Seifert* (Hrsg.), *Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen: Abwägung, Equipoise und normative Grundlagen*, 2008, S. 109, 115 f.

<sup>112</sup> Erster Zwischenbericht veröffentlicht in: *Boos u.a.* (o. Fn. 111).

<sup>113</sup> *Hoffmann*, in: *Boos u.a.* (o. Fn. 111), S. 9.

<sup>114</sup> *Hoffmann/Schöne-Seifert*, in: *Boos u.a.* (o. Fn. 111), S. 60.

Rechtspraxis wären gut beraten, diese verdienstlichen Klärungsbemühungen sorgfältig zu beobachten und ihre Ergebnisse aufzugreifen.

### 2.1.2 Aufklärung und Einwilligung

Gemäß § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3 lit. a), b), Abs. 2 AMG ist eine Arzneimittelstudie in der Regel<sup>115</sup> nur dann erlaubt, wenn die Versuchsperson ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt über „Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung“ aufgeklärt worden ist und dadurch die nötige Entscheidungskompetenz erlangt hat.<sup>116</sup> Der menschenrechtlich gebotene Respekt gegenüber dem Probanden gebietet es, ihn in die Lage zu versetzen, über seine Teilnahme „frei“ entscheiden zu können („informed consent“): Die zustimmende Ausübung seines Selbstbestimmungsrechts verschafft der klinischen Prüfung somit – innerhalb des objektiv „Vertretbaren“ (oben 1.) – die erforderliche „subjektive Legitimation“.<sup>117</sup> Das Arzneimittelgesetz entspricht damit auch den Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG: Gemäß Art. 3 Abs. 2 lit. b) darf eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden, wenn der Prüfungsteilnehmer „Gelegenheit hatte, sich in einem vorherigen Gespräch mit dem Prüfer ... ein Bild von den Zielen der Prüfung, ihren Risiken und Nachteilen und den Bedingungen ihrer Durchführung zu machen, und er außerdem über sein Recht informiert wurde, seine Teilnahme ... jederzeit zu beenden“. Die Deklaration von Helsinki thematisiert die Frage der Freiwilligkeit nach „ausreichender Aufklärung“ ebenfalls sehr ausführlich (Nr. 20 und 22) und verlangt ausdrücklich eine Unterrichtung der Probanden auch „über ... Geldquellen, eventuelle Interessenkonflikte und institutionelle Verbindungen des Forschers“. Darüber hinaus gebietet sie „besondere Zurückhaltung“ beim Einholen der Einwilligung, „wenn die Person in einem Abhängigkeitsverhältnis zu dem Arzt steht“; in einem solchen Fall sollte die Einwilligung besser „durch einen gutunterrichteten Arzt eingeholt werden, der mit diesem Forschungsvorhaben nicht befasst ist“ (Nr. 23).

Die Einwilligungserklärung bedarf grundsätzlich der Schriftform, die sich zum Zwecke der Dokumentation und des späteren Nachweises ohnehin empfiehlt.<sup>118</sup> Mit der jüngsten AMG-Novelle<sup>119</sup> lässt das Gesetz nun aber auch eine mündliche Erklärung zu, wenn diese in Anwesenheit eines unabhängigen Zeugen (= kein Mitglied der Prüfgruppe oder an der Prüfstelle Beschäftigter) abgegeben wird, der zuvor bereits bei der Aufklärung zugegen war; die mündlich erteilte Einwilligung muss im Anschluss schriftlich dokumentiert, datiert und von dem Zeugen unterschrieben werden (§ 40 Abs. 1 S. 4–6 AMG). Mit dieser Ergänzung hat der Gesetzgeber eine

<sup>115</sup> Zur klinischen Prüfung mit Einwilligungsunfähigen näher unter 2.4.1.

<sup>116</sup> Sog. Einwilligungsfähigkeit näher *Amelung*, ZStW 104 (1992), 525 ff. (Teil 1) und 821 ff. (Teil 2).

<sup>117</sup> Zur Legitimationsfrage bereits oben 1.1.

<sup>118</sup> *Taupitz*, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial*, 2005, S. 139 ff., 146.

<sup>119</sup> Siehe oben bei Fn. 24.

Verfahrensweise anerkannt, die ebenfalls schon in der GCP-Richtlinie (vgl. Art. 2 lit. j) und Art. 3 lit. d)) und in der Deklaration von Helsinki (Nr. 22 a.E.) vorgesehen war. An den Regelerfordernissen der Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit (nicht: zivilrechtliche Geschäftsfähigkeit, i.d.S. noch § 40 Abs. 2 Nr. 1 AMG i.d.F. bis 30.7.2004)<sup>120</sup> hat sich dadurch aber nichts geändert.

Die der Einwilligung notwendig vorausgehende Aufklärung muss dem Probanden hinreichend Gelegenheit geben, sich in Kenntnis der Ziele der klinischen Prüfung und der ihr immanenten Risiken, Belastungen und realistischen Nutzenerwartungen über die Bedeutung einer evtl. Teilnahme hieran für das eigene, persönliche Schicksal klar zu werden. Dazu ist ihm eine ausreichende Bedenkzeit einzuräumen, deren Mindestmaß sich an jenen Grundsätzen orientieren kann, die von der Rspr. zum ärztlichen Heileingriff entwickelt worden sind. Ähnliches gilt auch für die Reichweite der geforderten Aufklärung, was also mit „Wesen, Bedeutung und Tragweite“ gemeint ist. Angesichts der spezifischen Gefahren und des notwendig fremdnützigen Anteils muss die Aufklärung bei der Arzneimittelprüfung mindestens so weit gehen wie bei der Arzneimitteltherapie.<sup>121</sup> In der Praxis führt dies allerdings mitunter dazu, dass die Probandeninformation eher einem fachwissenschaftlichen Artikel gleicht, der medizinische Laien zwar beeindruckt, aber die relevanten Inhalte nicht verständlich vermitteln kann. Auf die nötige Gemeinverständlichkeit ist daher unbedingt zu achten, ebenso wie eine Aufklärung im Übermaß nicht verlangt, sondern im Gegenteil sinnwidrig ist.<sup>122</sup> Die unverzichtbare Freiwilligkeit der Teilnahme muss die gesamte Aufklärung von Beginn an prägen.<sup>123</sup> Die Pflicht zum Aushändigen einer schriftlichen Darstellung ändert nichts an der Priorität der mündlichen, persönlichen Aufklärung: Die eigens für die klinische Prüfung entwickelten und der Ethik-Kommission vorzulegenden (vgl. § 7 Abs. 3 Nr. 9 GCP-V) Aufklärungsbögen haben somit lediglich unterstützende Funktion; sie können dem Prüf- arzt nicht das persönliche Gespräch zu den Kerninhalten der Studie abnehmen.<sup>124</sup>

### 2.1.3 Persönliche und sachliche Voraussetzungen

Eine ordnungsgemäße Aufklärung wie überhaupt die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung setzt eine hinreichende Fachkompetenz und Qualifikation der Prüfärzte sowie eine geeignete sachliche Ausstattung der jeweiligen

<sup>120</sup> Zur alten Rechtslage vgl. *BayObLG*, Urt. v. 12.12.1989, NStZ 1990, 288.

<sup>121</sup> *Schreiber*, Notwendigkeit und Grenzen rechtlicher Kontrolle der Medizin (Göttinger Universitätsreden Nr. 71), 1984, S. 46; siehe auch *Staa/Uhlenbruck*, MedR 1984, 177 (182).

<sup>122</sup> *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 780.

<sup>123</sup> In der Praxis begegnen immer wieder Probandeninformationsbögen, die mit einer breiten Präsentation der Studie in fachwissenschaftlicher Hinsicht beginnen und erst an späterer Stelle – mehr oder minder versteckt – den Hinweis auf die Freiwilligkeit der Teilnahme enthalten. Diese Reihenfolge verkennt den Sinn der Aufklärung: Sie ist kein Werbemittel zur Beförderung des medizinischen Fortschritts, sondern die notwendige Grundlage für eine eigene, informierte, unabhängige Entscheidung der Probanden!

<sup>124</sup> Vgl. *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 779; *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, 2001, S. 123.

Prüfstelle voraus. Die „Angemessenheit der vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des ... zur Verfügung stehenden Personals“ und das Vorhandensein hinreichender „Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen“ sind der Ethik-Kommission bei der Antragstellung nachzuweisen und von dieser zu prüfen (vgl. § 7 Abs. 2 Nr. 8 GCP-V). § 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG sieht darüber hinaus explizit eine „zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“ als persönliches Qualifikationserfordernis vor; die 15. AMG-Novelle bezieht diese Voraussetzung jedoch nur (noch) auf diejenige Person, die die klinische Prüfung „leitet“. Da die weiteren Prüfer eines Teams nicht einmal zwingend Ärzte sein müssen (was nach § 7 Abs. 2 Nr. 6 GCP-V allerdings rechtfertigungspflichtig ist; siehe auch Art. 2 lit. f) der GCP-Richtlinie), wird man nach den Grundsätzen der vertikalen Arbeitsteilung<sup>125</sup> aber besondere Anforderungen an die Ausübung dieser Leitungsbefugnis seitens des Hauptprüfers stellen müssen.

## 2.2 Verfahren

### 2.2.1 Antragstellung

Um eine Arzneimittelstudie beginnen zu können, benötigt der Sponsor (= verantwortliche Person oder Institution)<sup>126</sup> gem. § 40 Abs. 1 S. 2 AMG sowohl die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission als auch die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde. Bei beiden Kontrollgremien muss deshalb zu diesem Zweck gem. § 7 Abs. 1 GCP-V jeweils ein entsprechender Antrag eingereicht werden, ergänzt um die zur Prüfung erforderlichen Unterlagen in Papier wie auch in elektronischer Form. Der nähere Inhalt bestimmt sich für beide Anträge nach § 7 Abs. 2 GCP-V; der Ethik-Kommission sind zusätzlich die in § 7 Abs. 3 GCP-V benannten Dokumente und Erklärungen vorzulegen, für den Antrag bei der Bundesoberbehörde jene nach Absatz 4. Die Präventivkontrolle („Verbot mit Erlaubnisvorbehalt“) zeichnet sich damit durch ein parallel laufendes zweispuriges Verfahren aus, in dem sich die beiden, trotz teilweise sich überlappenden Prüfkompetenz voneinander unabhängigen Einzelentscheidungen hinsichtlich Beginn der klinischen Prüfung und Modifikationen ihrer Durchführung gleichwohl gegenseitig bedingen.<sup>127</sup> Hierdurch wird, dem Umstand der besonderen Risikoträchtigkeit solcher Studien Rechnung tragend, im Sinne einer Bündelung allen Sachverstands gleichsam das „Mehraugenprinzip“ auf die institutionelle Ebene gehoben. Es darf deshalb nicht dadurch unterlaufen werden, dass etwa im Zusammenhang mit klärungsbedürftigen Fragen, die in die eigene Prüfzuständigkeit fallen, auf die Sachkunde des jeweils anderen Gremiums verwiesen wird.

---

<sup>125</sup> Dazu eingehend *Deutsch*, in: *Duttge* (Hrsg.), *Perspektiven des Medizinrechts im 21. Jahrhundert*, 2007, S. 69 ff.; *Duttge*, *GMS (German Medical Science) Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2007, Vol. 2 (2): Die infizierte Problemwunde (auch online zugänglich: <http://www.egms.de/en/journals/dgkh/2007-2/dgkh000063.shtml>).

<sup>126</sup> Siehe bereits oben bei Fn. 47.

<sup>127</sup> Vgl. etwa *Doppelfeld*, *MedR* 2008, 645 (647); *Pestalozza*, *NJW* 2004, 3374 (3378).

Zu den Antragsunterlagen hat der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen 2008 eine Reihe wichtiger Änderungsvorschläge formuliert, die bei der in Aussicht genommenen Novellierung der GCP-V Beachtung finden sollten.<sup>128</sup> Von besonderer Bedeutung ist, künftig ggf. auch das pädiatrische Prüfkonzept und die Stellungnahme des Pädiatrieausschusses der EMEA zwingend einsehen zu können. Darüber hinaus wird vorgeschlagen, die Vorlagepflicht des § 7 Abs. 3 Nr. 16 GCP-V auf „Verträge mit Dritten“ zu erweitern, um Vereinbarungen zu Geldflüssen, Einblick in personenbezogene Daten und Verwertung von Forschungsergebnissen transparent zu machen. Die geforderten Qualifikationsnachweise für Prüfer beschränken sich in der Praxis wohl nicht selten auf die Vorlage lediglich eines „mehr oder weniger aussagekräftigen Lebenslaufes“, was entsprechende Aufwendungen beim Nachfordern spezieller Nachweise zur Folge hat. Zu Recht moniert der Arbeitskreis die hierfür ursächliche defizitäre Formulierung des § 7 Abs. 3 Nr. 6 GCP-V („oder“); damit dieselben Nachweise aber nicht stets aufs Neue eingereicht werden müssen, soll außerdem die Möglichkeit geregelt werden, bei wiederholter Antragstellung auf bereits eingereichte Unterlagen Bezug nehmen zu können. Zu den „Informationen und Unterlagen“, die den Probanden ausgehändigt werden (§ 7 Abs. 3 Nr. 9 GCP-V), zählen auch Studienausweis, Tagebücher, Fragebögen und studienspezifisches Werbematerial. Da solche Unterlagen offenbar nicht regelhaft vorgelegt werden, wird auch insoweit eine klarstellende Ergänzung empfohlen.

### 2.2.2 Verfahren vor der Bundesoberbehörde

Die Genehmigung durch die Bundesoberbehörde erfolgt nach Maßgabe des § 42 Abs. 2 AMG, der durch § 9 GCP-V konkretisiert wird. Letzterer bestimmt, damit das Verfahren zum Wohle der Arzneimittelforschung möglichst effizient und zügig vorstattengehen kann, dass der Eingang eines vollständigen, formell ordnungsgemäßen Antrages binnen 10 Tagen bestätigt oder durch Benennung der noch zu behebenden Formmängel beantwortet werden muss (Absatz 1). Für deren Behebung ist dem Sponsor eine Frist von 14 Tagen vorgegeben. Der Antrag gilt gem. § 42 Abs. 2 S. 4 AMG als genehmigt, wenn dem Antragsteller binnen maximal 30 Tagen ab Eingang des Antrages keine begründeten Einwände zugehen. Im Falle des Bestehens von Einwänden hat dieser gem. § 42 Abs. 2 S. 5 AMG i.V.m. § 9 Abs. 2 S. 1 GCP-V nochmals (einmalig) die Möglichkeit, seinen Antrag binnen 90 Tagen zu korrigieren; anderenfalls gilt der Antrag als abgelehnt. Abweichungen hiervon bestehen für Phase-I-Prüfungen, die auf ein bereits genehmigtes Entwicklungsprogramm aufbauen: Hier verkürzt sich die jeweilige Frist auf 14 Tage, § 9 Abs. 3 S. 1 GCP-V. Bei einer klinischen Prüfung von Arzneimitteln, die aus einem genetisch veränderten Organismus bestehen, ist die Frist dagegen auf 90 Tage verlängert, soweit Sachverständige einzubinden sind, sogar auf 180 Tage (§ 9 Abs. 4 GCP-V).

---

<sup>128</sup> Die Vorschläge resultieren aus Beschlüssen des Arbeitskreises in seiner 9. Sommertagung 2008.

### 2.2.3 Verfahren vor der Ethik-Kommission

Ganz nach diesem Vorbild sind auch den Ethik-Kommissionen auf Beschleunigung zielende Fristen vorgegeben, obgleich es ihnen mit ihren meist ehrenamtlichen Mitgliedern und einem i.d.R. recht schmalen organisatorischen Unterbau ungleich schwerer fallen muss, die anfallende Arbeitslast binnen kürzester Zeit zu bewältigen: Ebenfalls schon innerhalb von 10 Tagen nach Eingang des Antrags hat gem. § 8 Abs. 1 GCP-V auch die zuständige Ethik-Kommission eine Vollständigkeitsprüfung vorzunehmen und dem Sponsor den ordnungsgemäßen Eingang zu bestätigen oder eine 14-tägige Korrekturfrist zu setzen. Bei Monocenterstudien<sup>129</sup> ist spätestens 30 Tage nach ordnungsgemäßer Antragstellung gem. § 8 Abs. 3 GCP-V die Zustimmung zu erteilen oder zu verweigern; bei Multicenterstudien<sup>130</sup> verlängert sich diese Frist auf den in § 42 Abs. 1 S. 9 AMG benannten längstmöglichen Zeitraum von 60 Tagen, freilich bezogen auf die Stellungnahme der federführenden Ethik-Kommission, so dass den weiteren am Verfahren beteiligten Kommissionen weniger Entscheidungszeit verbleibt. Noch stärker vom Gedanken der Beschleunigung geprägt ist die starre Begrenzung des § 8 Abs. 2 S. 2 GCP-V auf ein einmaliges Nachfordern zusätzlicher Informationen: Denn bei verbleibenden Unklarheiten, die durchaus auch in der Sphäre des Sponsors liegen können, ist den Ethik-Kommissionen die Möglichkeit genommen, ihrem Auftrag zur sorgfältigen und gewissenhaften Prüfung der Anträge nachzukommen, ggf. ergänzend im Wege einer persönlichen Anhörung des Leiters der klinischen Prüfung; die dann eigentlich unausweichliche Abgabe einer ablehnenden Bewertung dürfte überdies wohl kaum im Interesse der Antragsteller liegen. Gemessen an dem heute etablierten, effizienten Wirken der Ethik-Kommissionen<sup>131</sup> ist unerfindlich, wie sich das in § 8 Abs. 2 S. 2 GCP-V zum Ausdruck kommende Misstrauen des Verordnungsgebers rechtfertigen lassen sollte. Auf eine offensichtliche Regelungslücke hat schließlich der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen aufmerksam gemacht, die Antwort des Sponsors auf ein Mängelschreiben der Ethik-Kommission betreffend: Im Unterschied zu § 9 Abs. 1 GCP-V ist hier im Verfahren vor der Ethik-Kommission keine Frist vorgegeben, was der sonst so hoch bewerteten Verfahrensökonomie eklatant zuwiderläuft.<sup>132</sup>

### 2.2.4 Prüfungskompetenz

In der Sache prüft die Ethik-Kommission das beantragte Vorhaben auf seine ethische und rechtliche Unbedenklichkeit.<sup>133</sup> § 3 Abs. 2c GCP-V konkretisiert diesen Auftrag wortgleich mit Art. 2 lit. k) der Richtlinie 2001/20/EG dahin, dass sie „den

<sup>129</sup> Klinische Prüfung, die an einer einzigen Prüfstelle durchgeführt wird.

<sup>130</sup> Klinische Prüfung, die in mehr als einer Prüfstelle auf der Basis eines einzigen Prüfplans erfolgt und daher von mehr als einem Prüfer vorgenommen wird, vgl. § 3 Abs. 1 GCP-V.

<sup>131</sup> Zum inzwischen erreichten Grad an Professionalisierung näher *Just*, MedR 2008, 640 ff.

<sup>132</sup> Oben Fn. 128.

<sup>133</sup> Statt vieler z.B. *Doppelfeld*, MedR 2008, 645 (647).

Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen“ der Probanden „zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen“ habe; dies solle dadurch geschehen, dass sie „unter anderem (!) zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt“. Probandenschutz (in klinischer wie ethisch-rechtlicher Hinsicht)<sup>134</sup> und Wissenschaftlichkeit bilden also die beiden Fixpunkte des Prüfungsauftrags,<sup>135</sup> letzteres vor dem Hintergrund, dass die Unwissenschaftlichkeit einer Studie die Gefährdung der betroffenen Menschen sinnlos werden lässt, was ebenso unethisch wie rechtswidrig ist.<sup>136</sup> Während in letztgenannter Hinsicht im Verhältnis zur Bundesoberbehörde eine doppelte Beurteilung stattfindet (vgl. § 42 Abs. 1 S. 7 Nr. 2 bzw. Abs. 2 S. 3 Nr. 2 AMG), kommt der Ethik-Kommission mit Blick auf die Probandeninformation und -einwilligung die alleinige Kontrollverantwortung zu (vgl. § 42 Abs. 1 S. 7 Nr. 3 i.V.m. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3, Abs. 2, Abs. 2a AMG; § 7 Abs. 3 Nr. 9, 15 GCP-V).<sup>137</sup> Auch die Qualifikation der Prüfer und die Eignung der Prüfstelle fallen in die ausschließliche Beurteilungskompetenz der Kommission und stehen ebenso wie der Versicherungsschutz nach Maßgabe des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 8, Abs. 3 AMG ganz im Lichte des Probandenschutzes. Die Versagungsgründe sind in § 42 Abs. 1 S. 7 AMG abschließend benannt; das sollte jedoch, am Selbstverständnis einer Ethik-Kommission<sup>138</sup> gemessen, der evtl. Feststellung sonstiger Rechtsverstöße (z.B. gegen Art. 5 Abs. 3 GG bei Publikationsklauseln, die einem Veröffentlichungsverbot gleichkommen)<sup>139</sup> nicht entgegenstehen, selbst wenn das Votum hierauf nur im Sinne eines Appells an die ohnehin fortbestehende Verantwortung der Antragsteller hinweisen kann.

Die in den letzten Jahren exorbitant gestiegene Arbeitsbelastung der Ethik-Kommissionen scheint jedoch vor allem bei multizentrischen Prüfungen (vgl. § 3 Abs. 1 GCP-V)<sup>140</sup> einer Neigung Vorschub zu leisten, sich – sofern die Kommission nicht federführend, sondern „nur“ beteiligt ist – auf das minimale Prüfprogramm (hier: im Sinne des § 8 Abs. 5 S. 2 GCP-V) zu beschränken. Gewiss kann eine beteiligte Ethik-Kommission ihre Monita nur im Innenverhältnis zur federführenden Kommission geltend machen und hat selbst insoweit keine Durchsetzungsmacht, weil das im Außenverhältnis ergehende Votum allein von letzterer verantwortet wird (§ 42 Abs. 1 S. 1 AMG, § 8 Abs. 5 S. 1 GCP-V). Wiederum wäre es jedoch mit dem

<sup>134</sup> Gemeint: Schutz der Gesundheit und des Selbstbestimmungsrechts, letzteres sowohl hinsichtlich der Teilnahme an der Studie als auch in datenschutzrechtlicher Hinsicht („informationelle Selbstbestimmung“).

<sup>135</sup> Felder, PharmR 2007, 226 (227).

<sup>136</sup> Explizit: Raspe/Hüppe/Steinmann (Hrsg.), Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen, 2005.

<sup>137</sup> Vgl. auch Deutsch, MedR 2006, 411 (414).

<sup>138</sup> Dazu sogleich im Anschluss näher unter 2.2.5 und 2.3.3.

<sup>139</sup> Dazu näher unter 2.5.

<sup>140</sup> Hierzu näher Baldus, MedR 2006, 202 ff.

Selbstverständnis einer Ethik-Kommission schlechthin unvereinbar, würde sie „sehenden Auges“ eine rechtswidrige Arzneimittelstudie tatenlos passieren lassen. Für eine strengere Interpretation spricht nicht zuletzt auch die Systematik des § 8 Abs. 5 GCP-V: Während Satz 2 die Prüfung der ortsgebundenen Faktoren (Prüferqualifikation und Eignung der Prüfstelle) aufgrund der insoweit bestehenden besonderen Orts- und Sachnähe in die alleinige Verantwortung der jeweils beteiligten Ethik-Kommission legt, an deren Stellungnahme die federführende Kommission (ausnahmsweise) gebunden ist,<sup>141</sup> bildet Gegenstand von Satz 1 die Studie im Ganzen, bei deren Beurteilung die Hinweise der beteiligten Ethik-Kommissionen keinerlei bindende Wirkung haben. Denn die Herstellung des „Benehmens“ erfolgt schon durch die Verfahrensbeteiligung als solche, ohne dass es zu einem *Einvernehmen* kommen muss.<sup>142</sup> Gerade die „Benehmens“-Klausel impliziert jedoch im üblichen Verständnis als gutachtliche Anhörung<sup>143</sup> eine Prüfung und Stellungnahme jenseits der Minimalia des Satzes 2, weil es bei einer dahingehenden Beschränkung gar keiner Regelung mehr über die Wertigkeit der seitens der beteiligten Kommission abgegebenen Einschätzung bedürfte. Im Übrigen wird sich die Eignung der Prüfstelle kaum ohne ein Eintreten in die Begutachtung des Gesamtantrages beurteilen lassen. Auch unter Berücksichtigung der besonderen Komplexität der Aufgabe lässt sich Satz 1 daher nur in dem Sinne verstehen, dass die örtlich zuständige Kommission sich mit dem Antrag vollumfänglich auseinandersetzen und evtl. Bedenken oder sonstige Anregungen der federführenden Ethik-Kommission mitzuteilen hat, auch wenn es letztlich in deren Verantwortung steht, ob sie sich selbige im Außenverhältnis gegenüber dem Antragsteller zu eigen machen will. Schon der nicht ausgeschlossene haftungsrechtliche Regress<sup>144</sup> sollte vor zu großer Zurückhaltung bei der Begutachtung zurückschrecken lassen.

### 2.2.5 Meldungen an die Ethik-Kommission

Über jeden Verdachtsfall eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (vgl. § 3 Abs. 8 GCP-V) ist der zuständigen Ethik-Kommission „unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen“ eine entsprechende Mitteilung seitens des Sponsors zuzuleiten (§ 13 Abs. 2 GCP-V); bei Verdacht einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (vgl. § 3 Abs. 7–9 GCP-V), die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist, verkürzt sich der maximale Zeitraum auf sieben Tage (§ 13 Abs. 3 GCP-V). Absatz 4 von § 13 GCP-V führt mehrere Konstellationen an, die eine erneute Prüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung i.S.d. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG erforderlich machen; über entsprechende Sachverhalte ist ebenfalls spätestens innerhalb von

<sup>141</sup> Baldus, MedR 2006, 202 (203).

<sup>142</sup> Schiller, NZS 1994, 401 (402), vgl. auch Hansmann, in: Landmann/Rohmer (Hrsg.), Umweltrecht, 2008, § 6 BImSchV Rdnr. 15.

<sup>143</sup> BVerwG NVwZ 1993, 890 (891), Bonk/Neumann, in: Stelkens/Bonk/Sachs (Hrsg.), Verwaltungsverfahrensgesetz, 7. Aufl. (2008), § 74 Rdnr. 242.

<sup>144</sup> Dazu näher Fischer, in: FS Deutsch, 2009, S. 151 ff.

15 Tagen zu berichten; nach Absatz 6 besteht zudem die Pflicht zur regulären Erstattung eines Jahresberichts über alle während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen und über die Sicherheit der Probanden; zugleich findet sich hierin die Befugnis der Ethik-Kommission, jederzeit eine entsprechende Liste zu verlangen. Diese erhält schließlich auch von der Bundesoberbehörde Kenntnis über Tatsachen, die auf eine nicht ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung schließen lassen, sofern es dadurch gem. § 42a Abs. 5 AMG zur Anordnung von Abhilfemaßnahmen kommt (§ 14 Abs. 1 GCP-V).

Für die Ethik-Kommissionen stellt sich jedoch die Frage, ob und mit welcher Wirkung sie auf diese Mitteilungen reagieren kann. § 42a Abs. 2 S. 3 AMG ließe sich bei entsprechender Lesart so verstehen, dass vielleicht auch Ethik-Kommissionen eine Überwachungsaufgabe zukomme; andere Regelungen wie etwa § 42a Abs. 5 S. 2 AMG, § 14 Abs. 1, 2 GCP-V trennen dagegen deutlich zwischen Überwachungsbehörden und Ethik-Kommissionen; in seiner schon erwähnten Stellungnahme warnt der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen „nachdrücklich vor jeder Verpflichtung der Ethik-Kommissionen zur systematischen Überwachung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln“.<sup>145</sup> Welcher Sinn soll dann aber den in der Praxis zahlreich auch den Ethik-Kommissionen zugehenden Informationen zukommen, jenseits der bloßen Aufbewahrung und Ablage?<sup>146</sup> Das VG Berlin hat in seinem vieldiskutierten Urteil vom 27.3.2008<sup>147</sup> die Auffassung vertreten, dass die Ethik-Kommissionen „dadurch im Hinblick auf ihre Zuständigkeit für künftige Anträge und Prüfplanänderungen auf dem Laufenden gehalten werden“<sup>148</sup> (Gedanke der Informationsvorsorge); außerdem ergebe sich dadurch eine erhöhte Transparenz und die Möglichkeit, der Gefahr vorzubeugen, „dass an anderer Stelle eingegangene SUSAR-Meldungen vernachlässigt werden“. Die Zuweisung von Überwachungsaufgaben ergänzend zu der hierfür eigens ermächtigten Bundesoberbehörde bedürfte einer hinreichend bestimmten Regelung, „sowohl wegen der gebotenen Effizienz der Kontrolle, die durch eine unklare Überlagerung von Zuständigkeiten eher gefährdet sein kann, als auch im Hinblick auf die damit verbundene Verantwortung der betreffenden Stelle einschließlich einer daran ggf. anknüpfenden Haftung“;<sup>149</sup> an einer solchen fehlt es jedoch bisher.

Zwar nicht unmittelbar hierauf bezogen, aber mittelbar hat sich die Rechtslage mit der 15. AMG-Novelle<sup>150</sup> inzwischen in einem entscheidenden Punkt geändert: Die Rechtsauffassung des VG Berlin war nicht zuletzt auch von der Annahme ge-

---

<sup>145</sup> Oben Fn. 86.

<sup>146</sup> Mit Recht betont *Hübner*, MedR 2009, 168: „Wenn die Ethik-Kommission diesbezüglich keine Kompetenz hätte, bräuchte sie zumindest die zahlreichen SUSARs nicht zu sichten, sondern nur aufbereitete und zusammengefasste Informationen über aufgetretene Nebenwirkungen.“

<sup>147</sup> *VG Berlin*, Urt. v. 27.03.2008 – 14 A 81.06, MedR 2009, 163 ff. m. Anm. *Hübner*.

<sup>148</sup> In diesem Sinne auch v. *Kielmansegg*, Die Verrechtlichung des Verfahrens der Ethik-Kommissionen, Referat vor dem Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen, 2006, S. 6 (abrufbar unter: [http://ak-med-ethik-komm.de/dokumente/sommertagung06\\_06/kielmannseck.pdf](http://ak-med-ethik-komm.de/dokumente/sommertagung06_06/kielmannseck.pdf)).

<sup>149</sup> *VG Berlin* MedR 2009, 163 (166).

<sup>150</sup> Oben Fn. 24.

tragen, dass Ethik-Kommissionen ihre einmal erteilte zustimmende Bewertung mangels (spezial-)gesetzlicher Grundlage nicht widerrufen bzw. zurücknehmen können.<sup>151</sup> Wenn das im Außenverhältnis ergangene Votum aber tatsächlich unverrückbar bestehen bleiben müsste, läge die Schlussfolgerung nahe, dass sich der Aufgabenbereich einer Ethik-Kommission von vornherein auf das Verfahrensstadium bis zum Erlass der zustimmenden Bewertung beschränke. Hiergegen ist allerdings bereits vor der jüngsten Gesetzesnovelle mit beachtlichen Gründen der (auch vom VG Berlin nicht bestrittene) Rechtscharakter des Ethik-Votums als Verwaltungsakt hervorgehoben worden, verbunden mit dem weiteren Gedanken, dass die Gesetzmäßigkeit des Verwaltungshandelns (Art. 20 Abs. 3 GG) dem Fortbestand eines rechtswidrigen oder aufgrund neuer Tatsachen nicht mehr vorstellbaren Verwaltungsakts entgegensteht.<sup>152</sup> In Gestalt des neuen § 42a Abs. 4a AMG findet sich jetzt ausdrücklich eine gesetzliche Befugnis zur Rücknahme bzw. zum Widerruf der zustimmenden Bewertung implementiert; die zuständige Ethik-Kommission kann in dringlichen Fällen sogar die sofortige Unterbrechung der klinischen Prüfung anordnen (§ 42a Abs.4a S. 2 i. V.m. Abs. 3 S. 3 AMG). Nächstliegender Anlass hierfür sind jedoch die Mitteilungen über Verdachtsfälle schwerwiegender Ereignisse bzw. Nebenwirkungen, die somit zwingend geprüft und bewertet werden müssen. Der etwas kryptische Hinweis des Gesetzgebers, wonach den Ethik-Kommissionen dadurch keine zusätzlichen Ermittlungs- und Überwachungsaufgaben überantwortet werden sollten,<sup>153</sup> lässt sich in diesem Lichte leicht dahin verstehen, dass Aufklärungsbemühungen nur aufgrund entsprechender Anhaltspunkte und nicht gleichsam als ständige Routineaufgabe veranlasst sind. Dass dies freilich deutlich klarer und konkreter hätte geregelt werden sollen (in Ergänzung zu § 42a Abs. 5 AMG), diesen Vorwurf wird man dem Gesetzgeber kaum ersparen können. Mit Blick auf die Überwachungsaufgabe der Bundesoberbehörde dürfte es sich meist empfehlen, diese nicht erst nach Erlass eines Widerrufs oder einer Rücknahme zu informieren (vgl. § 42a Abs. 4a S. 3 AMG), sondern schon nach Auswertung der Mitteilungen bei Bedenken gegen die Fortführung einer Studie zu kontaktieren.

## 2.3 *Beteiligte*

### 2.3.1 **Antragsteller bzw. Sponsor**

Die Verantwortung nicht nur für die Finanzierung, sondern für die gesamte Organisation der Durchführung einer klinischen Prüfung beim Menschen einschließlich

---

<sup>151</sup> Das VG Berlin sah § 42a AMG als abschließende Sonderregelung an.

<sup>152</sup> Hierzu wie zu den weiteren Argumenten näher v. *Dewitz/Luft/Pestalozza* (Hrsg.), *Ethik-Kommissionen in der medizinischen Forschung, Gutachten im Auftrag der Bundesrepublik Deutschland für die Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages*, 2004, S. 221 ff.; *Sträter/Wachenhausen*, *PharmR* 2007, 95 (100).

<sup>153</sup> Vgl. BT-Drucks. 16/12256, S. 51.

der Antragstellung trägt gem. § 4 Abs. 24 AMG der sog. Sponsor. Ihm obliegt es, als natürliche oder juristische Person, insbesondere, auf die Wahrung aller rechtlichen Voraussetzungen und der im Genehmigungs- bzw. Bewertungsverfahren erteilten Hinweise zu achten. Wie schon skizziert<sup>154</sup> sind ihm im Rahmen seiner Überwachungs- und Sicherungsaufgabe ggf. auch Meldepflichten auferlegt. Besonderes Augenmerk wird er schon bei der Vorbereitung des Antrages auf den Schutz der Probanden richten, eingeschlossen die Beachtung der Grundsätze zum informed consent und zum Datenschutz; für evtl. Notfälle hat er zugleich Vorsorge für eine sofortige Entblindung, Identifizierung und ggf. Rücknahme des Prüfpräparats zu tragen (§ 6 GCP-V). Seine Einrichtungen und Unterlagen sind ggf. auch Gegenstand einer behördlichen Inspektion (vgl. §§ 3 Abs. 5, 15 Abs. 3 GCP-V) oder zuvor schon einer Kontrollüberprüfung zur Vorbereitung der behördlichen Entscheidung über den Antrag auf Genehmigung (vgl. § 9 Abs. 5 GCP-V).

### 2.3.2 Bundesoberbehörde

Zuständig für die Erteilung der Genehmigung ist gem. § 40 Abs. 1 S. 2 AMG die „Bundesoberbehörde“, d.h. gem. § 77 Abs. 1 AMG i.d.R. das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Auf der Grundlage der nach § 7 Abs. 2, 4 GCP-V vorzulegenden Unterlagen liegt der Schwerpunkt der Prüfung auf dem Aspekt der Produktsicherheit. Obgleich die Genehmigung unabhängig ist von der zustimmenden Bewertung der Ethik-Kommission (arg. § 42 Abs. 2 S. 3 AMG), darf dennoch gem. § 40 Abs. 1 S. 2 AMG mit der klinischen Prüfung erst begonnen werden, wenn dem Sponsor sowohl die Genehmigung als auch die zustimmende Bewertung vorliegen. Dieses doppelte Legitimationserfordernis hat der Gesetzgeber mit Einfügung des § 42a Abs. 4a AMG nunmehr dahin komplettiert, dass nicht nur der Beginn, sondern auch die Durchführung der klinischen Prüfung bis zu ihrem Abschluss vollumfänglich vom Fortbestand der ursprünglichen „Freigabe“ abhängig ist. Die begriffliche Unterscheidung zwischen „Genehmigung“ und „zustimmender Bewertung“ ist heute daher irreführend und nur aus der historischen Entwicklung des Arzneimittelrechts begrifflich.<sup>155</sup>

### 2.3.3 Ethik-Kommission

Das Gremium, das unter dieser Bezeichnung die rechtliche und ethische Unbedenklichkeit eines Prüfvorhabens zu bewerten hat, ist nach Landesrecht gebildet, interdisziplinär besetzt und unabhängig (§ 42 Abs. 1 AMG, § 3 Abs. 2c GCP-V).<sup>156</sup> Die

---

<sup>154</sup> Vorausgehend 2.2.5.

<sup>155</sup> Zu dieser etwa *Deutsch*, MedR 2006, 411 (412).

<sup>156</sup> Statt vieler insbesondere *Deutsch*, MedR 2006, 411 (413); *Pestalozza*, NJW 2004, 3374 (3378); *Rosenau*, in: *Deutsch/Taupitz* (Hrsg.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki*, 2000, S. 63, 76.

von einer Ethik-Kommission abgegebene Bewertung war in ihrer rechtlichen Qualität lange Zeit umstritten; seit der 12. AMG-Novelle hat sich jedoch die heute kaum noch bezweifelte Auffassung durchgesetzt, dass es sich nicht mehr um schlichtes Verwaltungshandeln bzw. um eine Art antizipiertes Sachverständigengutachten,<sup>157</sup> sondern um die auf unmittelbare Außenwirkung gerichtete Regelung eines Einzelfalls auf dem Gebiet des öffentlichen Rechts und damit um einen Verwaltungsakt i.S.d. § 35 S. 1 VwVfG handelt.<sup>158</sup> Damit hat sich die Ethik-Kommission endgültig von einem rein berufsrechtlichen, lediglich beratenden Gremium zu einer „Patientenschutzinstitution mit Behördencharakter“ gewandelt.<sup>159</sup> Als solche muss sie jetzt aber ihr Verfahren an den allgemeinen Grundsätzen eines Verwaltungsverfahrens orientieren, insbesondere zu Ausschluss oder Ablehnung befangener Personen (vgl. §§ 20 f. VwVfG), zur Bestimmtheit, Begründung und Bekanntgabe eines Verwaltungsakts sowie zu einem evtl. Wiederaufgreifen des Verfahrens<sup>160</sup> nach Eintritt der Bestandskraft (§§ 37 Abs. 1, 39, 41, 51 VwVfG). Mit Rücksicht auf § 70 Abs. 2 i.V.m. § 58 Abs. 2 VwGO dürfte sich bei Bekanntgabe der Bewertung, sofern sie nicht antragsgemäß ausfällt (also entweder nicht zustimmend oder mit Auflagen<sup>161</sup> versehen ist), außerdem die Beifügung einer Rechtsbehelfsbelehrung dringend empfehlen.

### 2.3.4 Probanden und Teilnehmer

Probanden sind die in eine klinische Prüfung einbezogenen Personen, an denen das Prüfpräparat angewendet wird. Im Gegensatz zu den sonstigen Beteiligten (s.o.) ist der Begriff des Probanden oder Teilnehmers nicht im AMG definiert; die GCP-V spricht eher undeutlich von der „betroffenen Person“ (§ 3 Abs. 2a). In der Sache können Probanden jedoch als die Gruppe der gesunden Versuchsteilnehmer verstanden werden; Teilnehmer sind hingegen Patienten, die aufgrund ihres Krankheitsbildes von den Einschlusskriterien der betreffenden Studie erfasst werden. Die Rechte des Teilnehmers bzw. Probanden spiegeln sich in den Pflichten der anderen Beteiligten an der klinischen Prüfung wider: Hervorzuheben ist insbesondere der informed consent als Gewähr für die Achtung des Selbstbestimmungsrechts, ohne

---

<sup>157</sup> Vgl. dazu v. *Dewitz/Luft/Pestalozza* (o. Fn. 152), S. 189; *Rosenau* (o. Fn. 156), S. 78; *Sobota*, AöR 121 (1996), 229 (241), jew. m.w.N.

<sup>158</sup> Jetzt ausdrücklich auch der Gesetzgeber, vgl. BR-Drucks. 171/09, S. 84; weiterhin *VG Berlin MedR* 2009, 163 (167); *Deutsch*, *MedR* 2006, 411 (415); *Kern*, *MedR* 2008, 631 (632); v. *Kielmansegg*, *VerwArch* 2008, 401 (402); *Schlette*, *NVwZ* 2006, 785; *Sträter/Wachenhausen*, *PharmR* 2007, 95 (100); a.A. *Lippert*, in: *FS Laufs*, 2006, S. 973 (982).

<sup>159</sup> BT-Drucks. 15/2109, S. 32; siehe auch *Doppelfeld*, *MedR* 2008, 645 (647).

<sup>160</sup> Dazu im arzneimittelrechtlichen Kontext näher *Taupitz/Rösch*, in: *FS Deutsch*, 2009, S. 647 (656 ff.).

<sup>161</sup> Zur Zulässigkeit von Nebenbestimmungen (vgl. § 36 VwVfG) näher v. *Dewitz/Luft/Pestalozza* (o. Fn. 152), S. 214 ff.

den eine Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht möglich ist.<sup>162</sup> Diese Einwilligung kann ohne Nachteile jederzeit widerrufen werden, so dass aus der einmal erteilten Zustimmung niemals ein Zwang erwachsen kann. Lediglich die Einwilligung in die Datenerhebung und -verarbeitung ist aus Gründen des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns wie auch des Probandenschutzes<sup>163</sup> unwiderruflich (vgl. § 40 Abs. 2a S. 2 Nr. 2 AMG).

## 2.4 *Arzneimittelforschung mit vulnerablen Personengruppen*

### 2.4.1 *Nichteinwilligungsfähige Erwachsene*

Im Lichte des Grunderfordernisses einer zweifachen Legitimation klinischer Prüfungen am Menschen – die Wahrung ärztlicher Vernunft *und* die Anerkennung der betroffenen Personen als Subjekte des Geschehens<sup>164</sup> – muss die Einbeziehung Nichteinwilligungsfähiger unweigerlich als besonders heikel erscheinen. Schon der Nürnberger Codex<sup>165</sup> deklarierte die freiwillige Zustimmung des Probanden – wenngleich ohne rechtliche Bindungswirkung<sup>166</sup> – als oberste Maxime für die Forschung am Menschen. Von solcher „Freiwilligkeit“ kann aber nur dann ernstlich gesprochen werden, wenn die betreffende Person fähig ist, einen bestimmten Sachverhalt zu verstehen, diese Informationen angemessen zu verarbeiten, nachvollziehbar und nicht durch Krankheit oder geistige Unreife verzerrt zu bewerten und auf dieser Grundlage den eigenen Willen zu bilden.<sup>167</sup> Die Deklaration von Helsinki fordert, dass in dieser oder anderer Hinsicht „Benachteiligten“ besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht werden müsse (Ziff. 8) und ihre Einbeziehung sich allenfalls dann rechtfertigen lasse, wenn „die Forschung ... für die Förderung der Gesundheit der Population, der sie angehören, erforderlich [ist] und ... nicht mit voll geschäftsfähigen Personen durchgeführt werden“ könne (Ziff. 24). Die Biomedizinkonvention des Europarates<sup>168</sup> betont ebenfalls das Subsidiaritätsgebot (Art. 17 Abs. 1 lit. iii)), lässt aber in gleicher Weise ausnahmsweise einen „Gruppennutzen“ genügen, sofern sich mit der Forschung die berechtigte Erwartung einer „wesentlichen Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses“ verbindet und „für die

<sup>162</sup> Zu den Besonderheiten bei einwilligungsunfähigen Personen siehe im Text sogleich im Anschluss.

<sup>163</sup> Dazu *Rehmann*, AMG-Kommentar, 3. Aufl. (2008), § 40 Rdnr. 13.

<sup>164</sup> Näher bereits oben 1.1.

<sup>165</sup> *Nürnberger Codex*, NJW 1949, 377; auch abgedruckt in: *Deutsch*, Das Recht der klinischen Forschung am Menschen, 1979, S. 176 f.

<sup>166</sup> *Rosenau* (o. Fn. 156), S. 80.

<sup>167</sup> So die instruktive Ausdifferenzierung des Begriffs „Einsichtsfähigkeit“ durch die Zentrale Ethik-Kommission der Bundesärztekammer, in: *Stellungnahme – Zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung*, DÄBl. 1997, A-1011 ff.

<sup>168</sup> Oben Fn. 57.

betroffene Person nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung“ zu befürchten ist (Art. 17 Abs. 2); das Zusatzprotokoll des Europarates v. 25.1.2005<sup>169</sup> enthält noch die Ergänzung, dass „Erwägungen im Hinblick auf einen möglichen weiteren Nutzen der Forschung nicht herangezogen werden [dürfen], um ein höheres Maß an Risiken oder Belastungen zu rechtfertigen“ (Art. 15 Abs. 2 lit. ii)).

Nach deutschem Recht bedarf es demgegenüber stets eines unmittelbaren Eigennutzens und ist die Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen gem. § 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG nur zulässig, wenn sie dazu dient, das Leben der jeweils Betroffenen zu retten, deren Gesundheit wiederherzustellen oder deren Leiden zu lindern. Erlaubt sind daher allein therapeutische Studien, so dass eine Forschung an gesunden Einwilligungsunfähigen gänzlich ausgeschlossen ist, soweit es sich um volljährige Personen handelt (zu Minderjährigen siehe dagegen §§ 40 Abs. 4, 41 Abs. 2 AMG).<sup>170</sup> Der Gesetzgeber hat sogar vorsichtshalber noch den Zusatz angebracht, dass die klinische Prüfung nur durchgeführt werden darf, „wenn die begründete Erwartung besteht, dass der Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates für die betroffene Person die Risiken überwiegt oder keine Risiken mit sich bringt“ (§ 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG, letzter Satz). Letzterenfalls brauchen, sofern die Risikoeinschätzung auf realistischer Basis erfolgt ist,<sup>171</sup> an die Nutzenerwartung keine überhöhten Ansprüche gestellt werden. In der Anwendungspraxis sind die Grenzen zwischen einer *auch* fremdnützigen und einer *rein* fremdnützigen Forschung jedoch häufig fließend.<sup>172</sup> Dies gilt insbesondere bei Probanden,<sup>173</sup> die aufgrund ihrer geringen Lebenserwartung von dem Prüfpräparat voraussichtlich nicht mehr substantiell profitieren können. Zwar handelt es sich auch insoweit nicht um eine rein fremdnützige Forschung; der Fokus liegt aber ersichtlich eher auf dem Gruppennutzen und der Hoffnung auf Erkenntnisgewinn. Häufig wird dieser „Mehrwert“ zu rechtfertigen versucht mit der Erwägung, dass auch eine nicht mehr einwilligungsfähige Person nicht schlechthin aus allen Pflichten gegenüber der Gesellschaft entlassen sei.<sup>174</sup> Diese Argumentation verkennt jedoch, dass auf dem Boden der freiheitlichen Verfassungsordnung des GG niemand verpflichtet ist, sich selbst zwecks Beförderung des medizinischen Fortschritts zur Verfügung zu stellen. Diese grundlegende Wertentscheidung darf nicht dadurch unterlaufen werden, dass ad hoc neue „Gemeinwohlverpflichtungen“ ausgerechnet für jene postuliert werden, die aufgrund ihrer Lebenssituation besonders schutzwürdig sind. Bei ihnen muss daher mit aus-

<sup>169</sup> Arbeitsübersetzung des Bundesministeriums der Justiz, abrufbar unter: <http://www.bmj.de/files/-/1139/Zusatzprotokoll%20Biomedizinische%20Forschung.pdf>.

<sup>170</sup> Näher unter 2.4.6.

<sup>171</sup> Mit Recht sieht *Spickhoff* für diese Alternative einen nur kleinen Anwendungsbereich, vgl. *Spickhoff*, MedR 2006, 707 (709): „... weil die Verabreichung eines zu prüfenden Arzneimittels nur selten vollkommen risikolos ist, sondern allenfalls risikoarm“.

<sup>172</sup> *Taupitz*, in: *Brudermüller/Hauck/Lücker/Seelmann/Westhofen* (Hrsg.), *Forschung am Menschen*, 2005, S. 127.

<sup>173</sup> Hier und im Folgenden im Sinne aller Versuchsteilnehmer gemeint.

<sup>174</sup> *Eck*, *Die Zulässigkeit medizinischer Forschung mit einwilligungsunfähigen Personen und ihre verfassungsrechtlichen Grenzen*, 2005, S. 196; fernliegend ist auch die Argumentation mit Hilfe der §§ 34, 323c StGB, so aber *Magnus/Merkel*, in: *Boos* u.a. (o. Fn. 111), S. 118 f.

gesuchter Sorgfalt geprüft werden, ob und inwieweit ihnen eine Teilnahme an der klinischen Prüfung tatsächlich noch einen eigenen Nutzen verspricht. Ist dieser sehr begrenzt, und sei es auch mit Blick auf die Lebensperspektive aller oder einzelner Probanden, so kann er zusätzliche Belastungen von Gewicht, die sich mit der Einnahme des Prüfpräparats voraussichtlich verbinden, nicht mehr rechtfertigen. Hier steht auch kein Imstichlassen der Patienten im Raum, weil der Handlungsspielraum stets auf das rechtlich Zulässige begrenzt ist; die individuelle ärztliche Versorgung, ggf. auch im Wege eines Heilversuchs,<sup>175</sup> bleibt davon ohnehin unberührt.

Das infolge der Einwilligungsunfähigkeit des Probanden bestehende Legitimationsdefizit wird außerdem dadurch abgemildert, dass § 41 Abs. 3 Nr. 2 AMG die Einwilligungserklärung durch den gesetzlichen Vertreter (d.h. den Betreuer, §§ 1896 ff. BGB) oder durch einen Bevollmächtigten verlangt; die nach § 40 Abs. 2 AMG erforderliche Aufklärung muss in diesem Falle ihm gegenüber erfolgen. Leitender Maßstab für die Einwilligungserklärung des Vertreters ist der mutmaßliche Wille des Einwilligungsunfähigen (§ 41 Abs. 3 Nr. 2 S. 2 i. V. m. § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 2 AMG); sein Inhalt bestimmt sich danach, wie sich der individuell Betroffene entscheiden würde, wenn er sich zum Entscheidungszeitpunkt in einsichtsfähigem Zustand befände und selbst entscheiden könnte („individuell-hypothetischer Wille“).<sup>176</sup> Die Ermittlung des mutmaßlichen Willens ergibt sich dementsprechend aus einer Gesamtschau aller verfügbaren Informationen über den Patienten. Hierzu zählen insbesondere dessen individuelle Wertvorstellungen, Wünsche und Bedürfnisse sowie dessen persönliche Lebensumstände; was hingegen als gemeinhin „vernünftig“ oder „normal“ gilt, hat – wie aus der Debatte um die Patientenverfügung hinlänglich bekannt – keine (eigenständige) Bedeutung.<sup>177</sup> Frühere mündliche oder schriftliche Äußerungen des Betroffenen können nicht im Sinne einer antizipierten Einwilligungserklärung, als „Forschungsverfügung“, die erforderliche Einwilligung im Entscheidungszeitpunkt ersetzen;<sup>178</sup> aus ihnen können sich jedoch wichtige Indizien für das evtl. noch immer mutmaßlich Gewollte ergeben, u.U. vermittelt über die Angaben der Familienangehörigen oder sonst nahe stehender Personen,<sup>179</sup> sofern angenommen werden kann, dass der Zustand künftiger Einwilligungsunfähigkeit und die sich dann einstellende konkrete Situation für den Betroffenen hinreichend voraussehbar war.<sup>180</sup> Dem Stellvertreter als „verlängertem Arm“ im Außenverhältnis und zugleich im Innenverhältnis als „Treuhänder“ des Einwilligungsunfähigen obliegt jedoch die schwierige Aufgabe, diese Angaben und Hinweise kritisch zu prüfen und im Wege einer Gesamtschau bis zu jenem Punkt zu

<sup>175</sup> Dazu oben bei Fn. 94.

<sup>176</sup> Instruktiv *Lohmann*, Informed Consent und Ersatzmöglichkeiten bei Einwilligungsunfähigkeit in Deutschland – Ein Überblick, 2007, S. 17.

<sup>177</sup> Grundlegend *BGHSt* 40, 257 (263).

<sup>178</sup> Z.B. *Eck* (o. Fn. 174), S. 89.

<sup>179</sup> Siehe etwa *Wachenhausen*, Medizinische Versuche und klinische Prüfung am Einwilligungsunfähigen, 2000, S. 79.

<sup>180</sup> Zum Zeitpunkt der ärztlichen Aufklärung und zur Frage nach einer antizipierten Einwilligung des Patienten auch *Deutsch*, NJW 1979, 1905 ff.

führen, an dem auf bestmöglicher Informationsgrundlage der unvermeidliche „klassifikatorische Schnitt“<sup>181</sup> gezogen, d.h. eine bestmöglich begründete Entscheidung getroffen werden kann. Je weniger eindeutig sich allerdings der mutmaßliche individuelle Wille ermitteln lässt, um so mehr tritt unvermeidlich die Frage nach dem objektiven Interesse in den Vordergrund.<sup>182</sup> Aus Sicht des einzelnen Probanden ist die Antwort hierauf stets von der Höhe des erwartbaren Eigennutzens im Verhältnis zu den absehbaren Risiken und Belastungen abhängig.

Gleichsam als zusätzliche Sicherungsmaßnahme und zugleich Ausdruck des Respekts gegenüber jeder – auch einwilligungsunfähigen – Person fordert das Gesetz neben der Einwilligungserklärung des Vertreters zusätzlich eine „Meinungsprobe“ gegenüber dem Betroffenen selbst: Im Wege einer patientenadäquaten Aufklärung ist nach Möglichkeit in Erfahrung zu bringen, ob der natürliche Wille des Einwilligungsunfähigen auf eine Teilnahme gerichtet ist oder nicht; bringt dieser verbal oder nonverbal zum Ausdruck, dass er nicht mitwirken will, so verlangt § 41 Abs. 3 Nr. 2 S. 2 i.V.m. § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 2 AMG die „Beachtung“ dieses Willens. Entgegen anderslautenden Interpretationsversuchen lässt diese Formulierung kein Raum für eine Abwägung, die am Ende dann zu einer Entscheidung führt, die dieser Willensbekundung zuwiderläuft;<sup>183</sup> denn dadurch würde diese ja gerade nicht „beachtet“. Ungenau ist mitunter auch die Rede vom Erfordernis einer zweiten „Einwilligung“, die neben jener des Betreuers oder Bevollmächtigten trete;<sup>184</sup> in Wahrheit genügt jedoch auf Seiten des Einwilligungsunfähigen, der gar keine rechtswirksame Einwilligung abgeben kann, die widerspruchsfreie Hinnahme nach entsprechender Aufklärung.

#### 2.4.2 Psychatriepatienten

Soll dem Bereich der psychiatrischen Heilkunde eine fortlaufende Verbesserung der Therapieoptionen nicht gänzlich verschlossen bleiben, so darf die Durchführung von Arzneimittelstudien mit psychisch Kranken nicht von vornherein unzulässig sein. Schließlich würden Versuche mit gesunden Menschen oder gar an Tieren niemals zu denselben Aufschlüssen führen. Im Mittelpunkt des Interesses stehen seit längerem die degenerativen Erkrankungen (Alzheimer, Morbus Parkinson, Demenz);<sup>185</sup> daneben besteht wohl vor allem auf dem Gebiet der Epilepsie und Schizophrenie

<sup>181</sup> Rechtstheoretisch: *Kuhlen*, ARSP-Beiheft 45 (1992), 101 (120).

<sup>182</sup> Statt vieler etwa *Lohmann* (o. Fn. 176), S. 18.

<sup>183</sup> So aber *Kloesel/Cyran*, Kommentar zum AMG, Band 3, Stand: 101. Erg.-Lfg. (2006), § 40 Anm. 111, offensichtlich die Begriffe „beachten“ und „berücksichtigen“ miteinander verwechselnd.

<sup>184</sup> *Eck* (o. Fn. 174), S. 93.

<sup>185</sup> Vgl. *Helmchen/Lauter*, Dürfen Ärzte mit Demenzkranken forschen?, 1995; *Holzhauser*, NJW 1992, 2325 ff.; *Leidinger*, KritV 1998, 88 ff.; *Spickhoff*, in: *Radebold/Hirsch/Kipp* u.a. (Hrsg.), Depressionen im Alter, 1997, S. 238 ff.

beständiger Forschungsbedarf.<sup>186</sup> Klinische Studien an Psychatriepatienten sind jedoch insofern heikel, als zum einen meist die Einwilligungsfähigkeit in Frage steht und zum anderen bei stationärer Behandlung eine spezifische Situation der Abhängigkeit begegnet, die – auch wenn das für zwangsweise Untergebrachte<sup>187</sup> geltende Verbot des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG nicht greift – zu besonderer Zurückhaltung und Vorsicht (z.B. bei der Aufklärung) mahnt. Hinzu kommt noch der weitere Aspekt, dass in diesem Kontext meist sehr persönliche und innerpsychische Angelegenheiten den Gegenstand des ärztlichen Wirkens bilden, die in persönlichkeitsrechtlicher Hinsicht einen besonders sensiblen Umgang erfordern.<sup>188</sup> Schließlich muss bei bestimmten Patientengruppen auch auf mögliche Gefährdungen Dritter geachtet werden, was Placebostudien, sofern dadurch notwendige Medikamente vorenthalten werden, nur in sehr eng begrenzten Ausnahmefällen (engmaschige Sicherungsmaßnahmen, die für die Patienten dennoch zumutbar sind; keine erheblichen Belastungen oder Schädigungen durch unterlassene Medikamenteneinnahme) noch vertretbar erscheinen lässt. Art. 23 des Zusatzprotokolls 2005<sup>189</sup> untersagt das Vorenthalten oder Verzögern medizinisch notwendiger Therapie oder Diagnostik und erlaubt den Einsatz von Placebos nur dann, „wenn es keine erwiesenermaßen wirksamen Methoden gibt oder wenn die Beendigung oder Aussetzung solcher Methoden keine unannehmbaren Risiken oder Belastungen darstellt“.

Kann die Einwilligungsfähigkeit, die im jeweils konkreten Zweifelsfall je nach Krankheitsbild eigenständig zu prüfen ist, nicht sicher festgestellt werden, so beurteilt sich die klinische Prüfung nochmals strenger wiederum am Maßstab des § 41 Abs. 3 AMG.<sup>190</sup> Wissenschaftliche Versuche, die also für die Teilnehmer keinen Eigennutzen erwarten lassen wie etwa für die Kontrollgruppe bei klinisch kontrollierten Studien, sind damit unzulässig. Soweit hiergegen eingewandt wird, dass es sich „im weiteren Sinne“ doch um eine „therapeutische Erprobung handelt und Teile des Patientenkollektivs möglicherweise durch den Versuch gesundheitlich gefördert werden“,<sup>191</sup> liegt dem eine kollektivistische Auffassung zugrunde, die der Sichtweise und Vorgabe des Gesetzgebers („Nutzen ... für die betroffene Person“) widerspricht. Auch der mutmaßliche Wille, der die Entscheidung des Betreuers leitet, ist individualisierend auf den hypothetischen Willen gerade dieses Patienten zu beziehen;<sup>192</sup> sofern nicht ausnahmsweise deutliche Anhaltspunkte dahin bestehen (z.B. ausdrückliche frühere Erklärung, „zum Wohle der Allgemeinheit“ die Teilnahme an einem

---

<sup>186</sup> Siehe zum Forschungsbedarf auch *Fromberger/Müller* (Hrsg.), *Forensische Psychiatrie, Psychologie, Kriminologie* 2007, 276 ff.

<sup>187</sup> Zu diesen näher unter 2.4.4.

<sup>188</sup> Zum Datenschutz und zur ärztlichen Schweigepflicht im hiesigen Kontext näher *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnrn. 835 ff.

<sup>189</sup> Oben Fn. 169.

<sup>190</sup> Dazu schon vorausgehend 2.4.1.

<sup>191</sup> *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 839 a.E.

<sup>192</sup> Bereits oben bei Fn. 176.

Humanexperiment billigen zu wollen),<sup>193</sup> wird man aber einem behandlungsbedürftigen Psychatriepatienten nicht unterstellen dürfen, dass er trotz fehlendem oder unsicherem Eigennutzen gleichwohl in einen medizinischen Versuch einwilligen würde. Daran ändert weder eine ggf. gleichwohl erteilte Einwilligung des Vertreters etwas, da diese den erlaubten Rahmen überschreiten würde,<sup>194</sup> noch eine widerstandslose Hinnahme des Einschlusses in die Studie durch den Betroffenen i.S.d. § 41 Abs. 3 Nr. 2 S. 2 i.V.m. § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 3 AMG. Denn der natürliche Wille des Psychatriepatienten kann die gesamte Legitimationslast der klinischen Prüfung allein nicht tragen.

### 2.4.3 Patienten im fortgeschrittenen Alter

Die Zahl an Patienten im fortgeschrittenen Alter wächst in Deutschland stetig.<sup>195</sup> Sollen auch diese bestmöglich versorgt werden, bedarf es hier nicht anders als bei Kindern einer spezifischen, gerade auf ihre Situation und ihre Bedürfnisse hin ausgerichteten beständigen Forschung. Jene Krankheiten, die vorwiegend im Alter auftreten, sowie die oft schlechtere körperliche Verfassung dieser Patientengruppe erfordern es daher, spezielle Medikamente für ältere Menschen herzustellen bzw. zuzulassen. Auf diese Weise ließe sich in Zukunft noch weit effektiver den Gefahren begegnen, die sich daraus ergeben, dass ältere Patienten aufgrund der Komplexität ihrer Krankheitsbilder und ihrer zunehmenden Multimorbidität oft gleichzeitig mit den verschiedensten Präparaten behandelt werden, ohne dass die Wechselwirkungen dieser Medikamente in allen Facetten vorausgesehen und die daraus resultierenden Risiken vollständig beherrscht werden. Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, dass Arzneimittelprüfungen im geriatrischen Bereich (nicht anders als im pädiatrischen) an der jeweiligen Patientengruppe selbst durchgeführt werden müssen.

Selbstredend handelt es sich bei dieser Patientengruppe aber zugleich um besonders schutzbedürftige Menschen, die sich in einer Situation zunehmender Abhängigkeit und Hilfsbedürftigkeit befinden. In einer solchen Situation steigt das Risiko, das Bewusstsein der Eigenständigkeit und die Fähigkeit zur unbeeinflussten Willensbestimmung sukzessive zu verlieren und sich mehr und mehr den Erwartungen der Umgebung zu ergeben, um die lebenswichtige Hilfe in bedrängter Lage nicht aufs Spiel zu setzen. In Fällen einer beabsichtigten Arzneimittelstudie ist daher mit besonderer Sorgfalt zu prüfen, ob und inwieweit hiervon die einbezogenen Patienten wirklich einen unmittelbaren Eigennutzen erwarten können. Ein solcher ist bei verloren gegangener Einwilligungsfähigkeit wiederum wegen § 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG ohnehin unverzichtbar, wird jedoch auch dann, wenn evtl. noch von einem Mindest-

<sup>193</sup> Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft solcher früherer Erklärungen bei *Holzauer*, NJW 1992, 2325 (2330).

<sup>194</sup> Wie hier auch *Höfling/Demel*, MedR 1999, 540 (543); anders aber *Elzer*, MedR 1998, 122 (126); *Taupitz/Fröhlich*, VersR 1997, 911 (917).

<sup>195</sup> Statt vieler z.B. *Kuhlmei*, in: *Kuhlmei/Schaeffer* (Hrsg.), *Alter, Gesundheit und Krankheit*, 2008, S. 85 ff.: „Menschen über 80 Jahre stellen den am schnellsten wachsenden Teil der Bevölkerung dar; ihr Anteil wird sich in den nächsten Jahrzehnten verdreifachen ...“.

maß an Kapazitäten des Verstehens ausgegangen werden kann, zum Schutze dieser Patientengruppe regelmäßig gefordert werden müssen. Denn aller Erfahrung nach ergreifen Menschen in bedrohter Lebenslage meist jeden Strohalm, der sich ihnen bietet, und nehmen u.U. jedes Risiko in Kauf, das sie in konsolidierter Lebenssituation niemals akzeptiert hätten. In solcher Lage, die vom unbedingten Überlebenswillen geprägt ist, kann schlecht – bei Studien mit fraglichem Eigennutzen – zugleich ein Altruismus zur Beförderung des medizinischen Fortschritts unterstellt werden. Eine gleichwohl gebilligte Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit zweifelhaftem Eigennutzen setzt daher die gesicherte Feststellung zweifelsfreier Einwilligungsfähigkeit und eine sorgfältige, umfassende und ausgewogene Aufklärung der Patienten voraus. Da mögliche Diskriminierungseffekte mit Blick auf die u.U. nur noch geringe Lebenserwartung nicht von vornherein auszuschließen sind (sei es auf der Handlungsebene durch die Vorstellung, dass diese Menschen wegen ohnehin fehlender Lebensqualität nicht mehr geschädigt werden können [vulgo: „ohnehin bald sterben werden“] oder auf der Theorieebene durch das Postulieren von „Gemeinwohlverpflichtungen“, wenn sie nur diese Patientengruppe treffen sollen),<sup>196</sup> sollten zwecks Absicherung der Freiwilligkeit besondere organisatorische Vorkehrungen getroffen werden (z.B. Aufklärung durch einen anderen als den behandelnden Arzt;<sup>197</sup> Etablieren einer unabhängigen Ansprechperson [„Patientenvertreter“]<sup>198</sup> u.a.m.).

Auch im Hinblick auf die im Alter zunehmend fraglicher werdende Einwilligungsfähigkeit scheinen Patienten im fortgeschrittenen Lebensstadium bisher noch nicht als eigene, vulnerable Gruppe erkannt zu sein. Die Praxis behilft sich offenbar mit der Maxime, dass ältere Patienten nicht „entmündigt“ werden dürfen und deshalb so lange vom Fortbestehen hinreichender Einwilligungsfähigkeit ausgegangen werden müsse, wie ihr Fehlen nicht überdeutlich zu erkennen ist. Auf diese Weise werden aber im breiten Graubereich einer jedenfalls erheblich herabgesetzten Verstehens- und Urteilsfähigkeit Patienten systematisch als einwilligungsfähig betrachtet, bei denen eine solche Annahme ohne nähere Untersuchung nur noch eine Unterstellung ist. Ohne systematische und ggf. wiederholte Klärung dieser Frage (wegen des häufig wechselhaften Verlaufs zwischen „luziden Intervallen“ und Zuständen einer „Dämmerung“) wird der richtige Zeitpunkt, in dem die Bestellung eines Betreuers angeregt werden sollte, regelmäßig verpasst. Hiergegen erhobene arbeitsökonomische Einwände sind für sich überaus verständlich; sie müssen jedoch durch eine Verbesserung der Personalausstattung und der organisatorischen Abläufe behoben werden und dürfen nicht „aus Effizienzgründen“ einem Szenario

---

<sup>196</sup> Dazu schon oben bei Fn. 174; siehe auch *Illhardt*, Medizinische Ethik, 1985, S. 147: ein Sich-Aufopfern für die Gemeinschaft kann von keinem Patienten verlangt werden.

<sup>197</sup> In diesem Sinne auch Ziff. 23 der Deklaration von Helsinki: „Beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung ... muss der Arzt besonders zurückhaltend sein, wenn die Person in einem Abhängigkeitsverhältnis zu dem Arzt steht (...). In einem solchen Fall muss die Einwilligung nach Aufklärung durch einen gutunterrichteten Arzt eingeholt werden, der ... keine Beziehung zu den Personen hat, die in diesem Abhängigkeitsverhältnis stehen“.

<sup>198</sup> Vgl. § 11e des österreichischen Krankenanstalten- und Kuranstaltengesetzes.

das Wort reden, in dem sich wehrlose Patienten der Medizin letztlich auf Gedeih und Verderb ausliefern. Mit der zu erwartenden weiteren Zunahme an Patienten mit degenerativen Erkrankungen wird diese Frage in Zukunft an praktischer Relevanz noch erheblich gewinnen.<sup>199</sup>

#### 2.4.4 Zwangsweise Untergebrachte

Der Missbrauch von Gefangenen für Experimente während der Zeit des Nationalsozialismus war ausschlaggebender Grund dafür, dass die Durchführung klinischer Prüfungen an zwangsweise Untergebrachten<sup>200</sup> heute in Deutschland strikt untersagt ist (§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG). Das Kernproblem liegt, wie der Gesetzgeber unmissverständlich zum Ausdruck gebracht hat, in der fraglichen Freiwilligkeit einer Studienteilnahme: „Bei Personen, die auf Grund einer gerichtlichen oder behördlichen Anordnung verwahrt werden, wird unterstellt, dass wegen des bestehenden Gewaltverhältnisses eine freie Willensentscheidung nicht möglich ist.“<sup>201</sup> In der Tat begründet das soziale Umfeld eines „Lebens in der totalen Institution“<sup>202</sup> wegen der zwangsläufigen „Erpressbarkeit“<sup>203</sup> oder Verführbarkeit des Gefangenen erhebliche Zweifel an der nötigen Freiverantwortlichkeit von Willensentschlüssen, die nicht ausschließlich eigennützige Ziele verfolgen. In *Amelungs* Typologie kann eine u.U. selbstgefährdende Teilnahme an medizinischen Forschungsvorhaben (1) motiviert sein durch die Hoffnung, dadurch früher die Freiheit wiederzuerlangen oder (2) haftinterne Erleichterungen zu erreichen bzw. befürchteten Repressalien zu entgehen; (3) kann die erteilte Einwilligung auch durch eine von vornherein defizitäre psychische Widerstandsfähigkeit infolge der Haftsituation bedingt oder (4) Resultat einer „speziellen haftpsychologischen Krisensituation“ (z.B. „Haftchock“ zu Beginn einer Untersuchungshaft) sein.<sup>204</sup> Selbst eine tatsächlich erteilte Einwilligung der Probanden zieht daher keine rechtliche Wirkung nach sich, weil das Verbot des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG nicht disponibel ist.

Diese „Radikallösung“<sup>205</sup> sieht sich freilich schon seit längerem beachtlicher Kritik ausgesetzt: Beanstandet wird insbesondere die Erstreckung des Verbots

<sup>199</sup> Zu den neuropsychiatrischen Erkrankungen im Alter näher *Riepe*, in: *Kuhlmey/Schaeffer* (o. Fn. 195), S. 97 ff.; speziell zur Altersdemenz siehe die Beiträge der Jahrestagung des Nationalen Ethikrates 2005; zur Notwendigkeit einer sorgfältigen Feststellung im jeweiligen Einzelfall auch *Neubauer/Wetterling/Neubauer*, *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 62 (1994), 306 (308 f.).

<sup>200</sup> Zu möglichen Anwendungsfällen näher *Almer*, *Zwangsweise Unterbringung und medizinische Forschung*, 2005, S. 88 f.: z.B. Justizvollzugsanstalt, Erziehungs- oder psychiatrische Anstalt, abgeschlossene Anstalt für Fürsorge oder abgeschlossene Krankenhausanstalt.

<sup>201</sup> BT-Drucks. 7/3060, S. 54.

<sup>202</sup> *Almer* (o. Fn. 200), S. 164.

<sup>203</sup> Dazu etwa *Sigusch*, Beilage zu: *Jahrbuch für kritische Medizin*, Bd. 2, Sonderband 17, 1977, S. 17.

<sup>204</sup> *Amelung*, *ZStW* 95 (1983), 1 ff., insbes. 9; siehe zum Ganzen auch *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 699.

<sup>205</sup> *Almer* (o. Fn. 200), S. 87.

auch auf „therapeutische Studien“, wodurch diesen Patienten gleichheitswidrig Lebensrettungs- und Heilungschancen entzogen würden.<sup>206</sup> Zudem entstehe – der gesetzgeberischen Absicht zuwider – ein therapeutisches Defizit gerade hinsichtlich solcher Präparate, mit deren Hilfe der Grund der Verwahrung, etwa eine Gewalttätigkeit, beseitigt werden könnte.<sup>207</sup> Um den Probanden solche spezifischen Heilungschancen nicht vorenthalten zu müssen, bedürfe es einer teleologischen Reduktion des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG.<sup>208</sup> Im Hinblick auf die allgemeine Gesundheitsversorgung lasse sich die Einbeziehung in klinische Prüfungen, soweit der Behandlungszweck im Vordergrund stehe, durch § 34 StGB rechtfertigen.<sup>209</sup> Teilweise werden die Voraussetzungen eines rechtfertigenden Notstandes (im hiesigen Kontext: lebensbedrohliche oder erhebliche Krankheit, klinischer Versuch als letzte Rettungsmöglichkeit)<sup>210</sup> jedoch als zu eng angesehen; dann ist in diesem Zusammenhang zwecks Gewinnung eines erweiterten Anwendungsbereiches auch gerne von einem „übergesetzlichen Notstand“ die Rede.<sup>211</sup>

Die sehr konkret und unmissverständlich formulierte Verbotsnorm des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG lässt jedoch solche Durchbrechungen im Gewande der Auslegung nicht zu. Hiergegen spricht auch die Systematik des Gesetzes, da § 41 AMG für den Bereich der therapeutischen Studien lediglich Modifikationen der in § 40 AMG enthaltenen allgemeinen Voraussetzungen enthält („unvollständige Spezialisierung“),<sup>212</sup> die somit auch insoweit Geltung beanspruchen, als § 41 AMG – wie im Fall des hier in Frage stehenden Verbots – keine Abweichungen enthält („mit folgender Maßgabe“). Der Verweis auf die Notwendigkeit einer möglichst umfassenden Gesundheitsfürsorge erscheint nur auf den ersten Blick bestechend, weil individuelle Heilversuche von der Verbotsregelung des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG gar nicht erfasst werden (zum Begriff der „klinischen Prüfung“ vgl. § 4 Abs. 23 AMG);<sup>213</sup> damit relativiert sich die Sorge vor einer gesundheitsbezogenen Benachteiligung erheblich. Zudem darf das spezifische Anliegen des Gesetzgebers nicht übersehen werden, das die bestehenden Zweifel an der Freiwilligkeit einer Studienteilnahme und die Gefahr einer Instrumentalisierung der Probanden zum Gegenstand hat. Diese Gefahr besteht aber nicht nur bei rein wissenschaftlichen, sondern auch

<sup>206</sup> So Bork, NJW 1985, 654 (659); Fischer, Medizinische Versuche am Menschen, 1979, S. 67; Hägele, Arzneimittelprüfung am Menschen, 2004, S. 614; Sander, Kommentar zum AMG, Stand: 44. Lfg. (August 2007), § 40 Erl. 24.

<sup>207</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff (o. Fn. 28), Rdnr. 1322.

<sup>208</sup> So Fischer (o. Fn. 206), S. 68; Hägele (Fn. 206), S. 615; siehe auch Deutsch, in: Deutsch/Lippert (o. Fn. 71), § 40 Rdnr. 47; Wachenhausen, Medizinische Versuche und klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, 2001, S. 169.

<sup>209</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff (o. Fn. 28), Rdnr. 929; Hägele (o. Fn. 206), S. 614.

<sup>210</sup> Näher Stock, Der Probandenschutz bei der medizinischen Forschung am Menschen, 1998, S. 64.

<sup>211</sup> Siehe Bork, NJW 1985, 656; Wachenhausen (o. Fn. 208), S. 168; noch anders Fischer (o. Fn. 206), S. 68: teleologische Reduktion.

<sup>212</sup> Deutsch, in: Deutsch/Lippert (o. Fn. 71), § 41 Rdnr. 1.

<sup>213</sup> Näher oben nach Fn. 85. Wie hier auch Deutsch, PharmR 2001, 202; ders., VersR 2005, 1009 (1010 f.); Deutsch/Spickhoff (o. Fn. 28), Rdnrn. 932, 958 a.E., 1299.

bei therapeutischen Arzneimittelstudien und bildet gerade den sachlichen Unterschied zu Probanden, die nicht zwangsweise untergebracht sind. Oder anders formuliert: Unter dem Blickwinkel der Entscheidungsfreiheit der Betroffenen verläuft die Trennlinie nicht zwischen den verschiedenen Studientypen, sondern allenfalls zwischen Probanden, die zwangsweise untergebracht sind und solchen, die „in Freiheit“ ihre Zustimmung zur Teilnahme erteilen.

Wie der Gesetzgeber jedoch selbst zu erkennen gegeben hat, ist die Annahme mangelnder Befähigung zur freien Willensbildung in Fällen des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG letztlich eine pauschalisierende „Unterstellung“.<sup>214</sup> Die befürchteten prägenden Einflüsse der äußeren Lebensbedingungen auf die Entscheidungsfreiheit der Unterbrachten mögen noch so naheliegend erscheinen; sie sind es aber keineswegs per se und unausweichlich. Nichts schließt von vornherein die Möglichkeit aus, durch entsprechende Verfahrensgestaltung auch in Situationen äußerer Unfreiheit die Grundbedingung einer (objektiven wie subjektiven) „Haftneutralität“<sup>215</sup> der Entscheidungsfindung her- bzw. sicherzustellen. Bezogen auf diesen „überschießenden“ Anteil einer u.U. doch ausnahmsweise bestehenden Freiwilligkeit enthält das strikte Verbot des § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG einen Gefährdungstatbestand, der nicht die tatsächliche Situation im konkreten Fall, sondern in abstracto mögliche Missbräuche vor Augen hat,<sup>216</sup> die nach dem Willen des Gesetzgebers durch eine klare (rechtssichere)<sup>217</sup> Regelung vorsorglich ausgeschlossen werden sollen. Diese normativ erzwungene Gleichbehandlung auch in solchen Fällen, die sich in jenem vom Gesetzgeber selbst als entscheidend bezeichneten Wertaspekt (hier: Freiwilligkeit der Probanden) gerade abheben, wirft jedoch verfassungsrechtliche Bedenken auf; denn der Unbedingtheit einer solchen (noch dazu strafbewehrten, vgl. § 96 Nr. 10 AMG) Verbotsregelung steht die Unverhältnismäßigkeit geradezu auf die Stirn geschrieben. Eine verfassungskonforme Neuregelung hätte der Möglichkeit Rechnung zu tragen, dass bei einer „selbstbestimmungsfreundlichen“ Verfahrensstruktur auch zwangsweise Unterbrachte nicht immer ihrer Befähigung zur Selbstbestimmung beraubt sein müssen.<sup>218</sup>

#### 2.4.5 Notfallpatienten

Das Vorhandensein der nach Möglichkeit wirksamsten und besten Heilmittel ist insbesondere dort von herausragender Wichtigkeit, wo das Leben der Patienten akut ge-

<sup>214</sup> Siehe oben bei Fn. 201.

<sup>215</sup> *Amelung*, ZStW 95 (1983), 1 (13).

<sup>216</sup> Deutlich in diesem Sinne auch *Bork*, NJW 1985, 654 (659); *Elzer*, Allgemeine und besondere klinische Prüfungen an Einwilligungsunfähigen, 1998, S. 58; *Hägele* (o. Fn. 206), S. 613; *Stock* (o. Fn. 210), S. 64.

<sup>217</sup> Hierauf abstellend: *Holzhauser*, NJW 1992, 144 ff.

<sup>218</sup> Dazu näher *Duttge*, in: FS Deutsch, 2009, S. 119 (135 ff.).

fährdet ist. Notfallpatienten, die also aufgrund einer Notfallsituation<sup>219</sup> auf effektive medizinische Hilfe dringend angewiesen sind,<sup>220</sup> haben daher einen existentiellen Anspruch auf eine nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft bestmögliche lebenserhaltende Intervention. Soweit dabei die Gabe spezieller Medikamente in Frage steht, ist also auch hier die ständige Erprobung neuer Wirkstoffe unabdingbar. Sofern die Zeichen nicht trügen, hat sich in den letzten Jahren das Forschungsinteresse der Intensiv- und Rettungsmedizin nochmals merklich verstärkt. Soweit ersichtlich sind solche klinischen Prüfungen von den Ethik-Kommissionen auch nicht abgelehnt worden, sofern sie dezidiert therapeutisch motiviert und medizinisch dringend geboten waren und zudem (bzw. deshalb) dem mutmaßlichen Willen der Patienten entsprachen.<sup>221</sup>

Die besondere rechtliche und ethische Problematik der Einbeziehung von Notfallpatienten in Arzneimittelstudien resultiert zum einen natürlich aus der im aktuellen Zeitpunkt bestehenden Einwilligungsunfähigkeit, die sich in der Praxis häufig nicht durch rechtzeitige Betreuerbestellung oder vormundschaftsgerichtliche Eilanordnung (§ 1908i i.V.m. § 1846 BGB) de jure kompensieren lässt. Zum anderen stellt sich die nicht weniger wichtige Frage, wie weit der Raum des objektiv Vertretbaren überhaupt reicht, wenn es sich nicht um die Standardbehandlung, sondern um die Erprobung noch nicht zugelassener Arzneimittel handelt. Die Komplexität der Fragestellung wird noch dadurch gesteigert, dass sich in § 41 Abs. 1 S. 2 AMG durchaus eine spezielle Regelung findet, die einerseits gerade Notfallsituationen zum Gegenstand hat, andererseits jedoch sehr großzügig auf eine Einwilligungserklärung zum Zeitpunkt der Intervention gänzlich verzichtet und das nachträgliche Einholen einer „Einwilligung zur weiteren Teilnahme“ als ausreichend bezeichnet, „sobald dies möglich und zumutbar ist“. In sachlicher Hinsicht lässt sie es außerdem genügen, dass die Behandlung ohne Aufschub erforderlich ist, „um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern“. Dass die Vorschrift ihrer systematischen Stellung nach nur auf (grundsätzlich) einwilligungsfähige Personen Anwendung finden kann (arg. e contrario § 41 Abs. 2, 3 AMG),<sup>222</sup> hindert ihre Heranziehung im Kontext der Notfallpatienten freilich nicht: Denn in der großen Mehrzahl wird es sich bei ihnen um an sich einwilligungsfähige Personen handeln, die erst infolge des Notfalls und der damit meist (aber nicht notwendig)<sup>223</sup> verbunde-

<sup>219</sup> Die Notfallsituation findet sich gesetzlich nicht näher definiert. Allgemein verbinden sich mit ihr die Aspekte der Überraschung, der Plötzlichkeit, des Unvorbereitetseins und der Unvorhersehbarkeit, siehe dazu auch *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 483.

<sup>220</sup> Vgl. § 2 Abs. 2 S. 2 Rettungsdienstgesetz des Landes Sachsen-Anhalt v. 21.3.2006, GVBl. LSA, S. 84: „Notfallpatienten sind Verletzte oder Kranke, die sich in Lebensgefahr befinden, und solche, bei denen schwere gesundheitliche Schäden zu befürchten sind, wenn sie nicht unverzüglich medizinische Hilfe erhalten.“

<sup>221</sup> So auch die Beobachtung von *Spickhoff*, vgl. *Spickhoff*, MedR 2006, 707 (710).

<sup>222</sup> Unstreitig, vgl. etwa v. *Dewitz*, A&R 2006, 243 (245); im Grundsatz auch *Spickhoff*, MedR 2006, 707 (710), der freilich im Ergebnis aus Gründen der Gleichbehandlung für eine entsprechende Anwendung auch auf dauerhaft einwilligungsunfähige und minderjährige Notfallpatienten eintritt; ebenso *Deutsch*, NJW 2001, 3361 (3363).

<sup>223</sup> Zutreffend *Köhler*, NJW 2002, 853 (854).

nen gravierenden körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen vorübergehend nicht hinreichend bewusstseinsklar *und* ansprechbar sind.

Die Ungereintheit, die sich mit einem buchstäblichen Verständnis von § 41 Abs. 1 S. 2 AMG verbindet, resultiert vor allem aus dem Umstand, dass der Einschluss von einwilligungsunfähigen Personen nach geltendem Arzneimittelrecht sonst weitergehenden Beschränkungen unterworfen ist: Auch nur vorübergehend einwilligungsunfähige Personen sind im relevanten Zeitpunkt der Intervention aber in gleicher Weise einwilligungsunfähig. Art. 41 Abs. 3 AMG verlangt neben der allgemeinen therapeutischen Zielsetzung (insoweit wortgleich mit Absatz 1 Satz 2) dezidiert einen unmittelbaren Bezug der Forschung zu jenem konkret vorliegenden lebensbedrohlichen Zustand des Patienten und eine besonders vorsichtige Abwägung zwischen Nutzen und Risiken bzw. Belastungen („möglichst wenig ...“); das Einwilligungserfordernis wird zudem auf den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten bezogen.<sup>224</sup> Für die Konstellation der Notfallpatienten kann man dem natürlich entgegenhalten, dass eine rechtzeitige Vertreterbestellung meist gar nicht realisierbar sein wird und im Hinblick auf die erwähnten objektiven Begrenzungen die spezifische Notfallsituation womöglich Erleichterungen rechtfertigt. Demgegenüber sind lebensbedrohliche Situationen und die Intention des „Retten“ jedoch auch in § 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG benannt, der gleichwohl die schon erwähnten weiteren Anforderungen stellt. Mit Blick auf das Einwilligungserfordernis hat das Recht zur Selbstbestimmung im deutschen Recht ein so hohes Gewicht, dass einer mutmaßlichen Einwilligung in ärztlicher Deutungshoheit nur ein eng begrenzter Anwendungsbereich in strenger Subsidiarität zur Option einer vertretungsweisen Einwilligung zukommt.

Diese Skepsis steigert sich noch bei einem Blick in die GCP-Richtlinie,<sup>225</sup> die in ihrem Art. 5 (nichteinwilligungsfähige Erwachsene) eben jene eher strengen Voraussetzungen aufstellt, die der deutsche Gesetzgeber in § 41 Abs. 3 AMG umgesetzt hat. Eine richtlinienkonforme Auslegung des § 41 Abs. 1 S. 2 AMG könnte daher einer großzügigeren Lesart dieser Vorschrift entgegenstehen. *Spickhoff* hat jedoch einleuchtend ins Feld geführt, dass die GCP-Richtlinie (und wohl auch § 41 Abs. 1 S. 2 AMG) die spezifische Gruppe der Notfallpatienten gar nicht vor Augen hatte.<sup>226</sup> Diese Annahme wird nachdrücklich dadurch belegt, dass der europäische Gesetzgeber in Erwägungsgrund 10 der Richtlinie 2005/28/EG<sup>227</sup> die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Notfallpatienten inzwischen gleichsam „nach-schiebend“ erwähnt und dabei zu erkennen gegeben hat, dass er hierzu selbst noch keine Regelungen erlassen hat. Denn er verweist hierin auf die „von den Mitgliedstaaten nach Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG<sup>228</sup> erlassenen detaillierten

---

<sup>224</sup> Dazu näher oben 2.4.1.

<sup>225</sup> Oben Fn. 14.

<sup>226</sup> *Spickhoff*, MedR 2006, 707 (710).

<sup>227</sup> Oben Fn. 53.

<sup>228</sup> Hierin wird den Mitgliedstaaten aufgegeben, unter Beachtung der nachfolgend genannten Mindestbedingungen „detaillierte Regelungen zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch“ zu erlassen.

Regelungen zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch“, die „auch Personen umfassen“ sollen, welche, „wie in Notsituationen, vorübergehend nichteinwilligungsfähig sind“. Damit ist zweierlei gesagt: Zum einen fallen Arzneimittelprüfungen an Notfallpatienten nicht einfach in den Anwendungsbereich der GCP-Richtlinie (Art. 5) und damit auch nicht per se in den Regelungsgehalt der deutschen Umsetzungsnorm, also § 41 Abs. 3 AMG; zum anderen bedarf es aus europarechtlicher Sicht jedoch sehr wohl eines hinreichenden rechtlichen Schutzes auch der Notfallpatienten „vor Missbrauch“, den zu gewähren bisher in der Verantwortung der mitgliedstaatlichen Rechtsordnungen liegt.

Bei fehlender Einwilligungsfähigkeit sieht das deutsche Recht jedoch regelhaft die Ersetzung der höchstpersönlichen (aufgeklärten) Zustimmung durch eine Stellvertreterentscheidung vor, die bei Gefahr des Todes oder eines schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schadens zusätzlich – Eilfälle freilich ausgenommen – der vormundschaftsgerichtlichen Vorabgenehmigung bedarf (§ 1904 Abs. 1 S. 1, 2 BGB). Die im amerikanischen Recht für Ausnahmefälle gebilligte Rechtsfigur des „waiver of consent“ (wörtlich: Verzicht auf eine Einwilligung, die dann i.d.R. durch einen [unabhängigen] Arzt gegeben wird)<sup>229</sup> ist dem deutschen Recht fremd, das ganz im Gegenteil der ärztlichen Vernunft bzw. dem Anliegen der medizinischen Forschung stets das Selbstbestimmungsrecht des Patienten/Probanden zwecks Sicherung seiner Subjektstellung gegenüberstellt; kann dieses nicht von dem Betroffenen oder einem Vertreter wahrgenommen werden, so übernimmt notfalls das Vormundschaftsgericht in Form einer Eilanordnung die Beurteilung des mutmaßlich Gewollten selbst, d.h. orientiert an den Wünschen und am Wohl des Einwilligungsunfähigen (vgl. § 1901 Abs. 2, 3 BGB). Allerdings ist im rein therapeutischen Kontext ganz und gar unstrittig, dass der Notfallpatient mit der Standardtherapie im Regelfall stets mutmaßlich einverstanden sein wird und insoweit das medizinisch Notwendige sogleich ohne jeden Zeitverzug getan werden darf (und muss). Fehlt es an einer Standardtherapie oder verspricht diese im konkreten Fall keinen Erfolg, so kann auf der Grundlage der mutmaßlichen Einwilligung auch ein Heilversuch gerechtfertigt sein, sofern dieser als aussichtsreichster Weg der Lebenserhaltung anzusehen ist.<sup>230</sup> Mit dieser Erweiterung lässt sich nun aber auch die Einbeziehung in eine klinische Prüfung nicht mehr apodiktisch zurückweisen. Unverzichtbare Voraussetzung ist jedoch, dass der Patient „in seiner Lage durch die Erprobung nicht verlieren, sondern mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nur gewinnen kann“.<sup>231</sup> Mit anderen Worten muss die Wirkweise des neuen Präparats schon so gut bekannt

<sup>229</sup> 45 Code of Federal Regulations (CFR) 46.116 (d) established four criteria for waiving consent: 1. The research involves no more than minimal risk; 2. The waiver or alteration will not adversely affect the rights and welfare of the subjects; 3. The research could not practicably be carried out without the waiver or alteration; 4. Whenever appropriate, the subjects will be provided with additional pertinent information after participation. – Dazu näher und kritisch: *Wildhaber*, in: *Deutsch/Taupitz* (Hrsg.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki*, 2000, S. 196 ff.

<sup>230</sup> Siehe etwa *Spickhoff*, *MedR* 2006, 707 (713).

<sup>231</sup> *Köhler*, *NJW* 2002, 853 (855).

sein, dass auch bei einer selbstkritischen Einschätzung realistischerweise ein mindestens ebenso großer Nutzen wie bei der Wahl der Standardbehandlung oder (bei deren Fehlen) der im konkreten Fall aussichtsreichsten sonstigen Vorgehensweise erwartet werden kann.<sup>232</sup> In diesem Sinne lässt sich § 41 Abs. 1 S. 2 AMG restriktiv auslegen und – aus Gleichheitsgründen – mit diesem Inhalt zugleich die Regelungslücke in § 41 Abs. 2 bzw. 3 AMG bei dauerhaft einwilligungsunfähigen und minderjährigen Notfallpatienten schließen.<sup>233</sup>

Die verbleibende Frage ist, ob sich eine klinische Prüfung mit Notfallpatienten jenseits dieses (eng begrenzten) Bereiches auch dann rechtfertigen lassen kann, wenn die jeweils Betroffenen hiervon nicht selbst und unmittelbar profitieren. Art. 19 Abs. 2 des Zusatzprotokolls des Europarates 2005<sup>234</sup> erkennt einen solchen stärker dem Forschungsinteresse zugewandten Bereich des Erlaubten grundsätzlich an und lässt unter bestimmten Bedingungen auch einen „Gruppennutzen“ ausreichen, wenn (1) durch die Forschung das wissenschaftliche Verständnis des Zustands, der Krankheit oder der Störung wesentlich erweitert werden soll, (2) keine ablehnende Äußerung des jeweiligen Patienten bekannt und (3) Forschung von vergleichbarer Wirksamkeit an anderen Personen nicht möglich ist, (4) die klinische Prüfung von der „zuständigen Stelle“ eigens mit Blick auf Notfallsituationen gebilligt worden ist und (5) voraussichtlich „nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung“ mit sich bringt. Die gedankliche Prämisse dieser Erweiterung lässt sich dahin zusammenfassen, dass von einer mutmaßlichen Einwilligung der Notfallpatienten – vorbehaltlich gegenteiliger früherer Äußerungen – auch dann ausgegangen werden dürfe, wenn lediglich Personen mit derselben Erkrankung einen Nutzen aus dem Ergebnis der Studie ziehen können und die zu erwartenden Risiken und Belastungen als geringfügig einzuschätzen sind. Selbst wenn man diese Bagatellschwelle aber tatsächlich so restriktiv wie normtextlich eigentlich vorgegeben auffasst und ernst nimmt (vgl. Art. 17 des Zusatzprotokolls),<sup>235</sup> kann die Zustimmung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung selbst bei fehlender Nutzenerwartung für die eigene Person nicht als allgemeine Haltung unterstellt werden. Dies dürfte um so mehr gelten, wenn sich die Erwartung im Falle eines klinisch kontrollierten Versuchs auf die bloße Chance reduziert, der Testgruppe zugeschlagen zu werden und damit zugleich die Möglichkeit besteht, in der Kontrollgruppe die an sich vor-

<sup>232</sup> Dem Normtext nach großzügiger § 43a Abs. 1 öAMG, der lediglich eine allgemeine Risiko-Nutzen-Klausel enthält (Nr. 4) und schon auf dieser Basis – wenig plausibel – eine Regelvermutung zugunsten der Arzneimittelstudie postuliert (Nr. 1); diese Regelung dürfte kaum europarechtskonform sein, so grundsätzlich auch *Bernat*, in: *Bernat/Kröll* (Hrsg.), *Recht und Ethik in der Arzneimittelforschung*, 2003, S. 60, 78 f., der jedoch zwecks Vermeidung der Unvereinbarkeit für eine „großzügige“ Interpretation der GCP-Richtlinie plädiert.

<sup>233</sup> Im Ergebnis auch *Spickhoff*, *MedR* 2006, 707 (710).

<sup>234</sup> Oben Fn. 169.

<sup>235</sup> Minimales Risiko: „wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird“. – Minimale Belastung: „wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden“.

handene Therapie bzw. den ansonsten möglichen Heilversuch nicht zu erhalten. Von einer mutmaßlichen Einwilligung lässt sich dann nur noch in jenen seltenen Konstellationen ausgehen, in denen weder eine Standardtherapie noch ein halbwegs aussichtsreiches sonstiges Vorgehen ersichtlich sind und deshalb allein die Chance, der Testgruppe zugeteilt zu werden, schon den maximalen Nutzen verheißt.<sup>236</sup> Die Teilnahme an einem rein wissenschaftlichen Experiment wird (vorbehaltlich eindeutig gegenteiliger Äußerungen und konkreter Anhaltspunkte) niemals mutmaßlich konsentiert sein.<sup>237</sup>

#### 2.4.6 Kinder und Jugendliche

Nirgendwo dürfte das schon hinlänglich vertraute Spannungsfeld zwischen unverzichtbarer Arzneimittelforschung und Probandenschutz wohl schärfer zutage treten als im Kontext des Strebens nach bestmöglicher Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Eine kürzlich vorgestellte Erhebung auf der Basis von Routinedaten einer gesetzlichen Krankenkasse hat noch einmal bestätigt, dass ein signifikant hoher Anteil der verordneten Arzneimittel im pädiatrischen Bereich nicht oder jedenfalls nicht für diese Altersgruppe zugelassen ist,<sup>238</sup> was erhebliche Sorgen mit Blick auf die Behandlungssicherheit weckt.<sup>239</sup> Der behandelnde Arzt wird sich meist vor die Entscheidung gestellt sehen, ein krankes Kind entweder mit ausgetesteten, aber möglicherweise weniger wirksamen, veralteten Medikamenten zu versorgen oder aber Präparate zu verordnen, deren korrekte Dosierung und Risiken/Nebenwirkungen er bestenfalls vage abschätzen kann. So dringlich daher die Aufgabe ist, in verstärktem Maße Anstrengungen zu unternehmen, damit Kindern und Jugendlichen in vermehrtem Umfang eine auf sie abgestimmte, erfolgversprechende und sichere Medikation zur Verfügung gestellt werden kann, muss im Rahmen der auch hier schlechthin unvermeidbaren und notwendigen Durchführung von Arzneimittelstudien zugleich und im besonderen Maße auf die körperliche und psychische Integrität der minderjährigen Probanden sorgfältigst geachtet werden. In diesem Sinne betont auch die GCP-Richtlinie,<sup>240</sup> dass „Kinder eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe [bilden], die sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen ... [grundlegend unterscheidet], so dass zum Wohle dieser Bevölkerungsgruppe Forschungen wichtig sind, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen“ (Erwägungsgrund 3).

<sup>236</sup> Ähnlich wie hier wohl auch *Spickhoff*, MedR 2006, 707 (714): wenn man davon ausgehen kann, dass „die Möglichkeit einer Verbesserung angesichts der vergleichbaren Unsicherheit der Behandlungen generell in seinem Interesse liegt“.

<sup>237</sup> Vgl. *Fischer*, in: FS Deutsch, 1999, S. 545 (556 f.); *Köhler*, NJW 2002, 853 (856); *Spickhoff*, MedR 2006, 707 (714); *Taupitz*, in: *Brudermüller/Hauck/Lücker/Seelmann/Westhofen* (Hrsg.), *Forschung am Menschen. Ethische Grenzen medizinischer Machbarkeit*, 2005, S. 127.

<sup>238</sup> Näher *Mühlbauer/Janhsen/Pichler/Schoettler*, DÄBl. 2009, A-25 ff.; siehe auch *Kramer/Heinemann*, PharmR 2006, 22 (23).

<sup>239</sup> Dazu auch *Hart/Mühlbauer*, ZEFQ 102 (2008), 37.

<sup>240</sup> Oben Fn. 14.

Das breite Fehlen von geeigneten, in diesem Sinne spezifischen Kinderarzneimitteln hat nicht zuletzt auch ökonomische Gründe: Der gestiegenen Kosten wegen, die u.a. auch Folge der erhöhten Anforderungen an Studienqualität und Patientenschutz in der Arzneimittelentwicklung sind, werden Kinder aus der klinischen Arzneimittelforschung vielfach ausgeschlossen.<sup>241</sup> Die Europäische Kommission hat auf diese Entwicklung mit der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006<sup>242</sup> reagiert, deren Ziel es ist, „die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu erleichtern und zu gewährleisten, dass die zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verwendeten Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden“.<sup>243</sup> Nach U.S.-amerikanischem Vorbild soll die Kinderarzneimittelverordnung spezifische Anreize für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder setzen.<sup>244</sup> Im Einzelnen verpflichtet sie die pharmazeutischen Hersteller, neue Medikamente, deren Indikationsbereiche auch Kinder betreffen, pädiatrischen Tests zu unterziehen und bei entsprechend positivem Ergebnis eine Zulassung auch für Kinder anzustreben. Dementsprechend muss jeder Zulassungsantrag jetzt auch einen pädiatrischen Prüfplan („paediatric investigation plan“) enthalten.<sup>245</sup> Im Gegenzug erhalten die Unternehmen einen Anspruch auf verlängerte Zeiten der Marktexklusivität; für patentgeschützte Produkte bedeutet dies eine Verlängerung der ergänzenden Schutzzertifikate und für nicht patengeschützte Produkte die Schaffung eines neuen Zulassungstyps für pädiatrische Indikationen.<sup>246</sup> Der Bonus wird den Unternehmen auch dann gewährt, wenn das Medikament letztlich doch nicht für die pädiatrische Indikation zugelassen wird.<sup>247</sup> Es steht zu erwarten, dass diese Honorierung von Forschungstätigkeiten unabhängig von ihrem Ausgang zu einer spürbaren Verbesserung der Arzneimittelsicherheit führen wird, so wie es die entsprechenden Regelungen in den USA bereits gezeigt haben.<sup>248</sup>

Neben diesen Anreizen für ein erweitertes Angebot mit speziell für Kinder zugelassenen Arzneimitteln bilden natürlich auch die rechtlichen Rahmenbedingungen einen wichtigen Faktor für die Entwicklung der Arzneimittelversorgung. Einer Lockerung der Anforderungen für die Durchführung klinischer Studien an Kindern und Jugendlichen steht jedoch die besondere Schutzbedürftigkeit dieser Probandengruppe entgegen, die nicht zum begehrten Forschungsobjekt degradiert werden darf. Die Deklaration von Helsinki geht sogar so weit, von einer Einbeziehung in

---

<sup>241</sup> Siehe etwa *Henschel/Schrey/Rothenberger/Boos*, in: *Boos* u.a. (o. Fn. 111), S. 81 und 87.

<sup>242</sup> Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12.12.2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, zur Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 276/2004 (Kinderarzneimittelverordnung).

<sup>243</sup> Erwägungsgrund (4) der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 (o. Fn. 242).

<sup>244</sup> Siehe auch *Kramer/Heinemann*, PharmR 2006, 22 (25).

<sup>245</sup> Vgl. *Sprecher*, Medizinische Forschung an Kindern und Jugendlichen, 2006, S. 119.

<sup>246</sup> Näher *Kramer/Heinemann*, PharmR 2006, 22 (26).

<sup>247</sup> *Kramer/Heinemann*, ebda.

<sup>248</sup> Siehe auch *Hart/Mühlbauer*, ZEFQ 102 (2008), 37 (42).

klinische Prüfungen grundsätzlich abzuraten, nimmt dann aber recht weitreichend hiervon wieder jene Forschung aus, die „für die Förderung der Gesundheit der Population, der sie angehören, erforderlich [ist] und ... nicht mit voll geschäftsfähigen Personen durchgeführt werden [kann]“ (Ziff. 24). Ganz in diesem Sinne verlangt auch der deutsche Gesetzgeber regelhaft einen therapeutischen (bzw. diagnostischen/prophylaktischen, vgl. § 40 Abs. 4 Nr. 1 AMG) Eigennutzen und lässt – Resultat der 12. AMG-Novelle<sup>249</sup> in Umsetzung der GCP-Richtlinie – nur in sehr engen Grenzen auch eine gruppennützige Forschung zu. Diese kommt dann in Betracht, wenn der Minderjährige an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll. Nach § 41 Abs. 2 AMG ist eine Arzneimittelprüfung dann nicht nur zulässig, wenn die Aussicht besteht, mit dem Arzneimittel die Gesundheit des Minderjährigen zu verbessern oder sogar dessen Leben zu retten (Nr. 1), sondern auch, wenn wenigstens für die übrigen Kinder mit der gleichen Erkrankung ein direkter Nutzen erwartet werden kann (Nr. 2a). Allerdings ist in diesem Fall der Grundsatz „minimal risk and minimal burden“ zu beachten;<sup>250</sup> die Begriffe weisen freilich trotz ihrer gesetzlichen Konkretisierung noch immer erhebliche Unschärfen auf und es bleibt deshalb abzuwarten, ob die für ihre praktische Handhabung in erster Linie verantwortlichen Ethik-Kommissionen (vgl. Art. 4 lit. h) der Richtlinie 2001/20/EG: „die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfüge[n] oder sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde beraten“ lassen) hier eine angemessene, dem Schutz der Kinder und Jugendlichen gerecht werdende Grenzziehung finden werden. Der darüber hinaus stets zu beachtende Subsidiaritätsgrundsatz (vgl. § 40 Abs. 4 Nr. 2 AMG) hat zur Folge, dass klinische Prüfungen auf kindertypische Beschwerden beschränkt werden müssen.<sup>251</sup>

Eine zentrale Stellung nimmt schließlich auch im hiesigen Zusammenhang der informed consent ein: Gem. § 40 Abs. 4 Nr. 3 AMG wird die Einwilligung nach entsprechender Aufklärung (i.S.d. § 40 Abs. 2 AMG) durch den gesetzlichen Vertreter (i.d.R. durch die Eltern gemeinschaftlich, § 1629 Abs. 1 BGB)<sup>252</sup> abgegeben, bei Erreichen eines Mindestmaßes an Reife („Einsichtsfähigkeit“) zusätzlich durch das Kind. Soweit dieses erklärt oder in sonstiger Weise zum Ausdruck bringt, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, ist dies zu „beachten“. In der Praxis steht die Sinnhaftigkeit dieser Regelung allerdings dann in Frage, wenn der gesetzliche Vertreter eine Teilnahme des Minderjährigen aus Gründen der therapeutischen Versorgung für notwendig hält, dieser sich aber dennoch weigert. Überwiegend wird dann – notabene: in Fällen einer therapeutischen Studie, wenn also ein gesundheitlicher Vorteil ernstlich zu erwarten ist – die Erklärung der Eltern als vorrangig angesehen.<sup>253</sup> Das Gesetz lässt für eine

<sup>249</sup> Oben Fn. 42.

<sup>250</sup> Dazu bereits oben bei Fn. 235.

<sup>251</sup> Vgl. *Deutsch/Spickhoff* (o. Fn. 28), Rdnr. 976.

<sup>252</sup> Bei Gefahr in Verzug ist jeder Elternteil berechtigt, alle Rechtshandlungen auch allein vorzunehmen, vgl. § 1629 Abs. 1 S. 4 BGB.

<sup>253</sup> Vgl. *Magnus*, *Medizinische Forschung an Kindern*, 2006, S. 212; *Sprecher* (o. Fn. 245), S. 293.

solche Beugung des kindlichen Willens allerdings keinen Raum („beachten“)<sup>254</sup> und offenbart ganz im Gegenteil die Wertentscheidung, dass hier – aus Gründen des Respekts vor der Eigenständigkeit des heranwachsenden Menschen – die Entscheidung gerade nicht ausschließlich am Ziel seiner Gesundheit (und notfalls auf Kosten seiner „Selbstbestimmung“) ausgerichtet werden soll. Könnte die Erklärung des Minderjährigen stets, sofern sie dem ärztlichen Rat und dem Willen der Eltern zuwiderläuft, als „unvernünftig“ deklariert und damit einfach für irrelevant erklärt werden,<sup>255</sup> so bliebe von der „Beachtens“-Klausel des § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 3 AMG am Ende nicht mehr als eine glänzende Hülle. Einen Ausweg aus dem Dilemma kann weder die mitunter empfohlene Zauberformel „Abwägung“<sup>256</sup> bieten noch der mit Rücksicht auf das Gesetzesargument nahe liegende Verweis auf die jenseits des AMG liegende Möglichkeit eines individuellen Heilversuchs, wenn das Präparat nur im Rahmen der klinischen Prüfung zugänglich ist; so bleibt also nur der mühsame Weg, die ablehnende Haltung des – einsichtsfähigen – Minderjährigen durch Überzeugungsarbeit zu beeinflussen.

Ohnehin muss das Kind, soweit dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife überhaupt möglich ist, von einem pädiatrisch erfahrenen Prüfer kindgerecht aufgeklärt werden. Ab welchem Alter dies sinnvoll erscheint, lässt sich letztlich nur im Einzelfall beurteilen; mit Erreichen des schulpflichtigen Alters wird man das Vorhandensein eines gewissen Basisverständnisses zumindest in Erwägung ziehen müssen.<sup>257</sup> Teilweise wird aus Zweckmäßigkeitsgründen die Festlegung einer generellen Altersgrenze – etwa die Vollendung des 12. bzw. 14. Lebensjahres – befürwortet;<sup>258</sup> obgleich sich diese Überlegungen auf die ICH-CPMP-Leitlinie<sup>259</sup> stützen können, sollten dennoch die Erkenntnisse aus der Entwicklungspsychologie nicht außer Acht gelassen werden: Danach können bei Kindern desselben Lebensalters die für die Einsichtsfähigkeit relevanten Faktoren wie intellektuelle Fähigkeiten, Erfahrungen und vor allem der soziale Hintergrund ganz erheblich variieren, so dass dem Alter für sich keine hinlängliche Aussagekraft zukommt.<sup>260</sup> Für die Prüfer vor Ort kann deshalb nur der jeweils individuelle Entwicklungsstand des einzelnen Kindes maßgeblich sein.<sup>261</sup>

---

<sup>254</sup> Zu dieser Fragestellung bereits im Kontext der einwilligungsunfähigen Erwachsenen, oben bei Fn. 183.

<sup>255</sup> So i.E. *Wenz*, Forschung mit einwilligungsunfähigen Personen aus der Perspektive des deutschen und englischen Rechts, 2006, S. 77.

<sup>256</sup> Siehe oben bei Fn. 183.

<sup>257</sup> So *Kloesel/Cyran*, Kommentar zum AMG, Band 3, Stand: 111. Erg.-Lfg. (2009), § 40 Anm. 110. – Die Ethik-Kommission der Universität Göttingen verlangt eine kindgerechte Aufklärung bei Kindern von mindestens acht Jahren.

<sup>258</sup> Vgl. *Kloesel/Cyran*, Kommentar zum AMG, Band 3, Stand: 101. Erg.-Lfg. (2006), § 40 Anm. 112.

<sup>259</sup> Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population; CPMP/ICH/2711/99.

<sup>260</sup> Näher *Rothärmel/Dippold/Wiethoff/Wolfslast/Fegert*, Patientenaufklärung, Informationsbedürfnis und Informationspraxis in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2006, S. 78.

<sup>261</sup> Vgl. auch *Magnus*, Medizinische Forschung an Kindern, 2006, S. 212.

## 2.5 *Datenschutz und Publikationsklauseln*

Die Eingriffsdimension ärztlichen Wirkens wurde über lange Zeit hinweg auf die körperliche Unversehrtheit und Gesundheit des Patienten reduziert. Nach Anerkennung des Selbstbestimmungsrechts zeigt sich dieselbe Tendenz: Auch dieses wird in medizinischen Zusammenhängen wiederum vorwiegend auf die körperliche Sphäre bezogen (Einwilligung in den Heileingriff bzw. in die Studienteilnahme), obgleich der Erhebung personenbezogener Daten eine persönlichkeitsrechtliche Relevanz eigener Art zukommt. Denn in seiner informationellen Dimension gibt das Selbstbestimmungsrecht dem Einzelnen ein Recht auf Mitbestimmung („Datenhoheit“) über die Erhebung, Speicherung und Weitergabe der Daten sowie einen Auskunftsanspruch darüber, „wer was wann und bei welcher Gelegenheit über ihn weiß“.<sup>262</sup> Damit Dritte nicht unerlaubt Zugriff auf die geschützten Informationen nehmen können, bedarf es hinreichender organisatorischer Vorkehrungen und Sicherungsmaßnahmen mechanischer wie elektronischer Art („Anonymisierung“ bzw. „Pseudonymisierung“);<sup>263</sup> das BVerfG hat diesen Teilaspekt zuletzt durch Anerkennung eines „Grundrechts auf Gewährung der Vertraulichkeit und Integrität informationstechnischer Systeme“<sup>264</sup> nochmals gestärkt.

Im hiesigen Kontext der Arzneimittelprüfungen finden sich die datenschutzrechtlichen Belange des Probanden sehr detailliert in § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3c, Abs. 2a AMG und in § 12 Abs. 4, 6 der GCP-Verordnung aufgegriffen; soweit es an einer speziellen Regelung fehlt, kommt subsidiär das BDSG zur Anwendung<sup>265</sup> (für Niedersachsen ergänzend die „Layout-Klausel“ des § 4 Abs. 2 S. 3 Nds. DSG). Bei der Antragstellung muss gem. § 7 Abs. 2 Nr. 15 GCP-V die Aufklärung der Probanden über die Weitergabe ihrer personenbezogenen Daten im Rahmen der gesetzlich vorgesehenen Mitteilungspflichten bestätigt werden. Bei Forschungsvorhaben, die mit Röntgen- oder anderen Strahlen im Zusammenhang stehen, finden sich in § 28 Abs. 2 Nr. 1 RöntgenV und § 87 Abs. 2 Nr. 1 StrahlenschutzV spezielle Regelungen über die Einwilligung in die Datenweitergabe.<sup>266</sup> Im Kern gilt also auch im datenschutzrechtlichen Bereich das Prinzip des informed consent;<sup>267</sup> die Einwilligungsbedürftigkeit resultiert ebenso wie die Pflicht zur Pseudonymisierung zugleich aus europarechtlichen Vorgaben.<sup>268</sup> Auch vor diesem Hintergrund wirft aber die Unwiderruflichkeit der einmal erteilten Einwilligung gem. § 40 Abs. 2a

<sup>262</sup> BVerfGE 65, 1 ff., insbes. 43 f.

<sup>263</sup> Zu den Begriffen siehe die Legaldefinitionen in § 3 Abs. 6, 6a BDSG. – Zum Ganzen ausführlich: v. Dewitz, A&R 2007, 212 ff.

<sup>264</sup> BVerfGE 120, 274 ff. = NJW 2008, 822 ff.

<sup>265</sup> Vgl. etwa Weisser/Bauer, MedR 2005, 339 (341).

<sup>266</sup> Dazu bereits oben 1.2.1.3.

<sup>267</sup> Statt vieler etwa Weisser/Bauer, MedR 2005, 339 (341).

<sup>268</sup> Richtlinie 1995/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates v. 24.10.1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr (ABl. EG L 281 v. 23.11.1995, S. 31-50).

Nr. 2 AMG einige Bedenken auf: Denn sie bildet einen deutlichen Bruch zum allgemeinen Datenschutz (vgl. § 4 Abs. 2 S. 5 Nds. DSG: „mit Wirkung für die Zukunft widerrufen können“) und befördert noch den in der Praxis ohnehin anzutreffenden Irrglauben, dass sich die „Datenhoheit“ in einer einmaligen Wahl für oder gegen eine Teilnahme an der Studie (Entweder/Oder) vor Beginn der Prüfung erschöpft. In Wahrheit erstreckt sich die Einwilligung- und Schutzbedürftigkeit der personenbezogenen Daten sowie der Auskunftsanspruch des Betroffenen über sämtliche Stadien der Datenverarbeitung hinweg bis zum Moment der Löschung oder Anonymisierung; die sich hieraus an sich ergebenden Konsequenzen sind – noch dazu bei internationalen Multicenterstudien – noch nicht einmal annähernd aufgenommen. Dass ein Widerruf selbst vor Beginn der Datenverarbeitung ausgeschlossen ist, dürfte sich wegen der nur geringfügigen Betroffenheit der Wissenschaftsfreiheit im Lichte der informationellen Selbstbestimmung kaum mehr rechtfertigen lassen.<sup>269</sup>

In jüngster Vergangenheit trat die Wissenschaftsfreiheit aber noch in anderem Kontext in Erscheinung, und zwar im Zusammenhang mit den sog. Publikationsklauseln: Hierunter sind Vereinbarungen der Beteiligten eines Forschungsvorhabens über die Bedingungen einer Veröffentlichung der Forschungsergebnisse zu verstehen.<sup>270</sup> In der Regel werden diese Klauseln im Vertrag zwischen Sponsor und Prüfstelle schriftlich festgehalten. Sie sollen die divergierenden Interessen der Beteiligten an der Nutzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse (wissenschaftliche Reputation, ökonomischer Gewinn)<sup>271</sup> zum Ausgleich bringen. Publikationsklauseln müssen der Ethik-Kommission im Rahmen des Forschungsprotokolls vorgelegt werden (vgl. § 7 Abs. 3 Nr. 16 GCP-V), sie gehören damit unmittelbar zu den Modalitäten der klinischen Forschung am Menschen.<sup>272</sup> Die Wirksamkeit dieser Klauseln richtet sich nach dem BGB, es gilt also der Grundsatz der Vertragsfreiheit innerhalb der von den §§ 134, 138 BGB gesetzten Grenzen. Wird die Wissenschaftsfreiheit des Forschers somit im Übermaß beeinträchtigt, verstößt die Publikationsklausel gegen die „guten Sitten“ (§ 138 StGB)<sup>273</sup> mit der Folge ihrer Nichtigkeit. Dies dürfte freilich nur dann in Betracht kommen, wenn dem Forscher eine Veröffentlichung seiner Forschungsergebnisse ohne Zustimmung des Sponsors generell verboten wird, d.h. im sachlich nicht begründeten (z.B. mit Blick auf einen evtl. Patentschutz), willkürlichen Belieben des Sponsors liegt.<sup>274</sup> Eine solche Klausel würde überdies

<sup>269</sup> Bedenken auch bei *Deutsch/Lippert*, AMG-Kommentar, § 40 Rdnr. 28.; *Wegmann*, DuD 2007, 422 (424 f.); a.A. *Kloesel/Cyran*, Kommentar zum AMG, Band 3, Stand: 101. Erg.-Lfg. (2006), § 40 Blatt 65.

<sup>270</sup> Vgl. *Deutsch*, in: *Gallus* (Hrsg.), Der juristische Lektor als Mittler zwischen Autor und Leser. In Memoriam Klaus W. Frohn, 2003, S. 37.

<sup>271</sup> Näher *Pramann*, Publikationsklauseln in Forschungsverträgen und Forschungsprotokollen klinischer Studien, 2007, S. 58 ff.

<sup>272</sup> *Deutsch* (o. Fn. 270), S. 37.

<sup>273</sup> Zur Brückenfunktion der Sittenwidrigkeitsklausel für das Einwirken der Grundrechte vgl. *Deutsch*, ebda.

<sup>274</sup> *Deutsch* (o. Fn. 270), S. 38.

auch im Interesse der Arzneimittelsicherheit größte Bedenken aufwerfen; denn der medizinische Fortschritt lebt nicht nur von der erfolgreichen Entwicklung neuer Methoden und Wirkstoffe, sondern auch vom Wissen über Fehlschläge und Misserfolge. Sofern die Zeichen nicht trügen, ist in dieser Hinsicht in der Vergangenheit wohl nicht immer alles offengelegt worden. Es steht jedoch zu hoffen, dass dieser überaus bedeutsame Baustein einer professionellen Arzneimittelforschung durch das im Aufbau begriffene „Deutsche Register Klinischer Studien“<sup>275</sup> nun gewährleistet werden kann.

### 3 Ausblick

Arzneimittelrecht ist spezielles Gefahrabwehrrecht, mithin seinem grundlegenden Charakter nach vom Prinzip des Misstrauens und nicht des Vertrauens geprägt. Dass die Arzneimittelforschung verlässlich sich selbst Grenzen zu setzen weiß und dem Schutz der Probanden stets den Vorrang einräumt,<sup>276</sup> ist in dieser Allgemeinheit eine durch die Lebenserfahrung hinlänglich widerlegte Annahme. Die zum Zwecke der heteronomen Grenzziehung etablierte Verrechtlichung der klinischen Prüfungen hat heute freilich ein Ausmaß und eine Regelungsdichte angenommen, mit der sie immer mehr Gefahr läuft, nur noch – insbesondere auch im Verständnis der Beteiligten – zur bloßen Förmlichkeit zu verkommen und damit ihr eigentliches Ziel zu verfehlen. Die Anforderungen nicht nur formal zu achten, sondern mit Leben zu füllen ist das Eigentliche und Entscheidende. Die künftige Aufgabe wird somit darin bestehen, nach der richtigen Balance zwischen Kontrolle und Freiraum zu suchen, damit möglichst keine wichtigen, aber möglichst alle gefährlichen und fragwürdigen Forschungsvorhaben verhindert werden. Ob vom europäischen Gesetzgeber in diesem Sinne allerdings die richtigen Signale erwartet werden können, dürfte bei der zumeist vorherrschenden „Regelungswut“ eher zu bezweifeln sein. Wer sich ausschließlich vom Misstrauen leiten lässt, wird freilich nichts anderes als Misstrauen ernten.

---

<sup>275</sup> Dazu näher Dreier, Referat im Rahmen der 26. Jahrestagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen 2008, abrufbar unter: <http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/2009-04-24-Protokoll-Jahrestagung08.pdf> (S. 4 ff.); siehe zuvor auch schon *Antes/Dreier/Encke*, DÄBl. 2005, A-1937 ff.

<sup>276</sup> Vgl. Ziff. 6 der Deklaration von Helsinki, oben 1.1.

# Das Recht der klinischen Arzneimittelprüfung nach Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG v. 4. April 2001 – ein österreichischer Landesbericht

Erwin Bernat

**Zusammenfassung** Die „Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4.4.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln“ (GCP-RL, ABl. EG L 121 v. 1.5.2001, S. 34) wurde in Österreich mit einer Novelle zum AMG vom 29.4.2004 (BGBl. I 2004/35) umgesetzt. Diese Novelle griff allerdings nur mehr sehr geringfügig in das österreichische Recht der klinischen Arzneimittelprüfung ein, weil die (seinerzeitigen) Empfehlungen der Kommission der EG „für die gute klinische Praxis für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft – Good Clinical Practice“ (1990) bereits Vorbild für eine große AMG-Novelle aus dem Jahre 1993 (BGBl. 1994/107) gewesen sind. Einen gewissen Paradigmenwechsel erfuhr freilich die Regelung der Ethikkommissionen. Bis zur AMG-Novelle 2004 hatte das Votum der Ethikkommission grundsätzlich bloß die Qualität eines juristischen Sachverständigengutachtens. Heute ist das positive Votum der Ethikkommission hingegen ein zwingendes Erfordernis für den Beginn der klinischen Studie.

## 1 Einleitung

Das Recht der klinischen Arzneimittelprüfung ist im österr. Arzneimittelgesetz (AMG) verankert.<sup>1</sup> Die einschlägigen Bestimmungen finden sich im III. Abschnitt („Klinische Prüfungen“) dieses Gesetzes (§§ 28–48 leg. cit.). Das AMG wurde bereits

---

<sup>1</sup> BG vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG), BGBl. 1983/185, zuletzt geändert durch BGBl. I 2009/63.

---

E. Bernat (✉)  
ReSowi-Zentrum, Karl-Franzens-Universität Graz,  
Universitätsstraße 15/D4, 8010 Graz, Österreich  
Phone: +43/316/380-3319  
Fax: +43/316/380-9425  
E-Mail: erwin.bernat@uni-graz.at

mehrfach novelliert, wobei vor allem die Novellen aus den Jahren 1993, 2004 und 2005 den Inhalt des III. Abschnitts maßgeblich geprägt haben.

Anlass und Vorbild für die Novelle aus dem Jahre 1993<sup>2</sup> war die Empfehlung der Kommission der EG „für die gute klinische Praxis für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft – Good Clinical Practice“ (1990).<sup>3</sup> Diese Empfehlung mündete in die „Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4.4.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln“ (GCP-RL).<sup>4</sup> Sie wurde in Österreich mit einer Novelle zum AMG vom 29.4.2004<sup>5</sup> umgesetzt. Eine Novelle zum AMG aus dem Jahre 2005<sup>6</sup> hat schließlich gewisse Aufgaben i. Z. m. klinischen Arzneimittelprüfungen, die bislang vom Bundesministerium für Gesundheit und Frauen wahrgenommen worden sind, auf das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)<sup>7</sup> übertragen.

## 2 Die Hauptpunkte der Richtlinie 2001/20/EG

Ziel der GCP-RL ist es, das nationale Recht der klinischen Arzneimittelprüfung zu vereinfachen,<sup>8</sup> vor allem aber auch, einheitliche (Mindest)Standards zu schaffen, um die Rechte des Prüfungsteilnehmers zu stärken.<sup>9</sup> Die GCP-RL stellt Minderjährige, die nicht rechtswirksam in eine klinische Prüfung einwilligen können, unter besonderen Schutz.<sup>10</sup> Bei sonstigen nichteinwilligungsfähigen Personen, z.B. Demenzkranken, psychiatrischen Patienten etc., wird der Einschluss in klinische Studien noch strenger beurteilt.<sup>11</sup> Abweichend vom Recht der klinischen Arzneimittelprüfung, wie es bislang in Österreich gegolten hat,<sup>12</sup> darf mit der klinischen Prüfung erst begonnen werden, wenn der Genehmigungsantrag, den der Sponsor bei einer zuständigen Behörde einreichen muss, wenigstens implizit positiv beurteilt worden ist.<sup>13</sup>

<sup>2</sup> BGBl. 1994/107.

<sup>3</sup> Weiterführend *Windisch*, Probandenversicherung – Die Schadensdeckung bei der klinischen Arzneimittelprüfung, 1995, S. 13.

<sup>4</sup> ABl. EG L 121 v. 1.5.2001, S. 34.

<sup>5</sup> BGBl. I 2004/35.

<sup>6</sup> Art. II des BG v. 14.9.2005, BGBl. I 2005/107.

<sup>7</sup> Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) wurde durch Art. I des Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetzes (GESG), BGBl. I 2005/107, eingerichtet.

<sup>8</sup> Siehe Erwägungsgrund (10) der GCP-RL.

<sup>9</sup> Siehe Art. 3 GCP-RL.

<sup>10</sup> Siehe Erwägungsgrund (3) und Art. 4 der GCP-RL.

<sup>11</sup> Siehe Erwägungsgrund (4) und Art. 5 der GCP-RL.

<sup>12</sup> Siehe dazu *Bernat*, Landesbericht Österreich, in: *Deutsch/Taupitz* (Hrsg.), Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki, 2000, S. 7 (18).

<sup>13</sup> Siehe Erwägungsgrund (11) und Art. 9 der GCP-RL.

Die GCP-RL wurde von der Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8.4.2005 „zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Richtlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte“<sup>14</sup> näher ausgeführt. Im Wesentlichen wiederholt diese Richtlinie die Grundsätze der GCP-RL, v.a. mit Blick auf die Einfuhr von Prüfpräparaten, die (wie die Herstellung) genehmigungspflichtig ist.

Die GCP-RL hätte schon vor dem 1. Mai 2003 in das nationale Recht umgesetzt werden müssen,<sup>15</sup> Österreich befand sich also mit der Umsetzung ein ganzes Jahr in Verzug.

Nach Einschätzung der amtlichen Erläuterungen zur Regierungsvorlage (RV) des Umsetzungsgesetzes sei die Notwendigkeit, das österr. Recht den Standards der GCP-RL anzupassen, nicht allzu groß gewesen, weil das österr. AMG den europarechtlichen Vorgaben schon mehr oder weniger entsprochen habe.<sup>16</sup> Diese Einschätzung war freilich mit Blick auf die neuen Verfahrensregeln etwas optimistisch, bedenkt man vor allem die gewandelte Funktion der Ethikkommission sowie die Aufsichts- und Zustimmungskompetenz der staatlichen Behörde. Im Übrigen trifft freilich zu, was die amtlichen Erläuterungen zur RV des Umsetzungsgesetzes sagen: Die Implementierung der Vorschriften der GCP-RL führte im Allgemeinen zu keiner größeren Umgestaltung der arzneimittelrechtlichen Bestimmungen über die klinische Prüfung, weil die normativen Standards der GCP-RL im Großen und Ganzen schon durch die AMG-Novelle 1993<sup>17</sup> verwirklicht worden sind.<sup>18</sup>

Zur Vereinheitlichung des Sprachgebrauchs wurde durch die GCP-RL eine Reihe von Begriffsdefinitionen vorgegeben. Nicht sämtliche dieser Definitionen wurden allerdings wörtlich vom AMG übernommen, teilweise wurden sie sogar inhaltlich abgeändert, wie etwa der Begriff des Prüfers, der nach der GCP-RL neben Ärzten auch Personen umfasst, die einen Beruf ausüben, „der in den Mitgliedstaaten für Forschungsarbeiten wegen des wissenschaftlichen Hintergrunds und der erforderlichen Erfahrungen in der Patientenbetreuung anerkannt ist.“<sup>19</sup> In deutlicher Einschränkung dieser Legaldefinition hält das österr. AMG weiterhin am Arztvorbehalt fest.<sup>20</sup> Diese Position steht im Einklang mit der deutschen Kritik an Art. 2 lit. f) der GCP-RL<sup>21</sup> fraglich ist indes, ob sie europarechtlich haltbar ist.

<sup>14</sup> ABl. EG L 91 v. 9.4.2005, S. 13.

<sup>15</sup> Siehe Art. 3 Abs. 1 GCP-RL.

<sup>16</sup> 384 BlgNR 22. GP, S. 3.

<sup>17</sup> BGBl. 1994/107.

<sup>18</sup> Vgl. nochmals 384 BlgNR 22. GP, S. 3.

<sup>19</sup> Art. 2 lit. f) GCP-RL.

<sup>20</sup> Siehe § 2a Abs. 11 AMG: „Prüfer ist ein zur selbständigen Berufsausübung in Österreich berechtigter Arzt oder Zahnarzt, der für die Durchführung der klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Wird eine Prüfung in einem Prüfzentrum von einem Team vorgenommen, so ist der Prüfer der verantwortliche Leiter des Teams.“

<sup>21</sup> Siehe *Sewing*, Kritische Bemerkungen zur Europäischen Richtlinie zur Prüfung von Arzneimitteln, insbesondere zur Konkurrenz inländischer und europäischer Zulassungen, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelungswerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial, 2005, S. 41 (42);

### 3 „Klinische Prüfung“, „Anwendungsbeobachtung“, „Prüfungsteilnehmer“

Der österr. Gesetzgeber definiert „Klinische Prüfung“ als „systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem Prüfungsteilnehmer, die mit dem Ziel durchgeführt wird, 1. Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen, 2. Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen oder 3. die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen.“<sup>22</sup> Das positive Ergebnis der klinischen Arzneimittelprüfung ist Voraussetzung für die verwaltungsbehördliche Zulassung des Prüfpräparats. Vor der klinischen Prüfung muss eine nichtklinische Prüfung durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Prüfung werden Labor- und Tierversuche vorgenommen, um das Arzneimittel pharmakologisch oder toxikologisch zu erforschen.<sup>23</sup>

§ 2a Abs. 3 AMG grenzt die klinische Prüfung von der Anwendungsbeobachtung ab. Unter „Anwendungsbeobachtung“ versteht der Gesetzgeber die systematische Untersuchung zugelassener Arzneispezialitäten an Patienten, sofern

1. die Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird,
2. die Anwendungsbeobachtung keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht,
3. die Anwendungsbeobachtung keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringt, und
4. die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt wird, sie der medizinischen Praxis entspricht und die Entscheidung zur Verordnung der Arzneispezialität klar von der Entscheidung getrennt ist, einen Patienten in die Anwendungsbeobachtung einzubeziehen.<sup>24</sup>

Das österr. Recht der klinischen Arzneimittelprüfung unterscheidet nicht generell zwischen Heilversuch („Clinical Research“) und nichttherapeutischem Humanexperiment („Non-Clinical Biomedical Research“).<sup>25</sup> Der gesamte III. Abschnitt des AMG bezieht sich demzufolge nicht nur auf die eigennützige, sondern auch auf die fremdnützige Forschung am Menschen. Dem entspricht die Legaldefinition des Be-

---

*Laufs*, Das deutsche Recht der klinischen Arzneimittelprüfung: europakonform oder anpassungsbedürftig?, in: *Bernat/Kröll* (Hrsg.), Recht und Ethik der Arzneimittelforschung, 2003, S. 51 (53); *ders.*, MedR 2004, 583 (587).

<sup>22</sup> § 2a Abs. 1 AMG.

<sup>23</sup> § 2 Abs. 12 AMG.

<sup>24</sup> § 2a Abs. 3 AMG; siehe weiterführend 384 BlgNR 22. GP, S. 10.

<sup>25</sup> Anders die von der World Medical Association (WMA) verabschiedete „Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects“ i.d.F. 2008, die zwischen „Principles for All Medical Research“ (para. 11-30) und „Additional Principles for Medical Research Combined With Medical Care“ (para. 31-35) unterscheidet. Zur Bedeutung der Helsinki-Deklaration für die Weiterentwicklung des Rechts der klinischen Prüfung siehe *Deutsch*, Klinische Versuche nach aktuellen Regeln im In- und Ausland im Lichte der Deklaration von Helsinki, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelungswerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial, 2005, S. 59 ff.

griffs Prüfungsteilnehmer. „Prüfungsteilnehmer“ ist entweder ein gesunder Proband oder ein Patient, also jede „Person, die entweder als Empfänger eines Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt.“<sup>26</sup>

## 4 Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung

Die allgemeinen Voraussetzungen, unter denen klinische Prüfungen durchgeführt werden dürfen, werden in §§ 28, 2a Abs. 1 AMG ausdrücklich klargestellt. Die klinische Prüfung von Arzneimitteln darf „ausschließlich der Entwicklung neuer medizinischer Möglichkeiten, insbesondere von Therapie, Prophylaxe und Diagnostik, dienen und nur dann durchgeführt werden, wenn eine Verbesserung der bestehenden Möglichkeiten zu erwarten ist.“<sup>27</sup> Weiters ist Voraussetzung das Vorliegen von Angaben über relevante physikalische und chemische Daten oder biologische Eigenschaften sowie über die angewendete Arzneimitteltechnologie.<sup>28</sup> Und schließlich verlangt das Gesetz, dass aussagefähige Ergebnisse nichtklinischer Prüfungen vorliegen, die entsprechend dem jeweiligen Stand der Wissenschaft durchgeführt werden.<sup>29</sup>

## 5 Spezielle Voraussetzungen der klinischen Prüfung

### 5.1 *Schonung des Prüfungsteilnehmers und Verhältnismäßigkeit*

Der oberste Rechtsgrundsatz der klinischen Arzneimittelprüfung wird in § 29 Abs. 1 AMG<sup>30</sup> zum Ausdruck gebracht: „Bei der Planung, Anlage und Durchführung klinischer Prüfungen sind die gesundheitlichen Risiken und Belastungen für den Prüfungsteilnehmer so gering wie möglich zu halten.“ Weiters verlangt das Gesetz, dass dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz entsprochen wird, dass also die Risiken, denen der Prüfungsteilnehmer ausgesetzt wird, gemessen an der medizinischen Bedeutung des erhofften Ergebnisses der klinischen Prüfung vertretbar sind.<sup>31</sup> Und schließlich sagt § 29 Abs. 2 Z 1 AMG, dass im Falle eines nichttherapeutischen Humanexperiments die Gefahr einer Gesundheitsbeeinträchtigung des Prüfungs-

---

<sup>26</sup> § 2a Abs. 15 AMG.

<sup>27</sup> So § 28 AMG i.d.F. vor der Novelle BGBl. 1994/107; vgl. damit §§ 2a, 28 AMG i.d.g.F.

<sup>28</sup> § 28 Z 2 AMG.

<sup>29</sup> § 28 Z 3 AMG.

<sup>30</sup> § 29 Abs. 1 und 2 AMG wurde durch die AMG-Novelle v. 29.4.2004, BGBl. I 2004/35, inhaltlich nicht verändert. Lediglich der Begriff „Versuchsperson“ wurde durch den in der GCP-RL verwendeten Begriff „Prüfungsteilnehmer“ ersetzt; siehe 384 BgNR 22. GP, S. 12.

<sup>31</sup> § 29 Abs. 2 S. 1 Halbs. 1 AMG.

teilnehmers nicht erheblich sein darf. Im Falle eines Heilversuchs darf der Patient auch größeren als bloß „nicht erheblichen“ Risiken ausgesetzt werden. Der Gesetzgeber stellt in einem solchen Fall auf eine individuelle Kosten-Nutzen-Rechnung ab: Die Gefahren, die dem Patienten durch die Teilnahme am Heilversuch drohen, müssen überwogen werden von den Vorteilen, die durch die Anwendung des neuen Arzneimittels für die Gesundheit des Patienten erwartet werden.<sup>32</sup>

Was ein Heilversuch ist, wird im AMG nicht näher definiert. Entscheidend ist nach allgemeiner Beurteilung, ob die medizinische Maßnahme, die zur Anwendung kommt und von einem etablierten Standard abweicht, mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit die Chance einer Heilung oder Linderung der Krankheit in Aussicht stellt. Kurz gesagt: Nur wenn der Patient durch die Anwendung des neuen Arzneimittels die Chance auf einen unmittelbaren Eigennutzen hat, ist es legitim, von einem Heilversuch zu sprechen. In allen anderen Fällen liegt hingegen ein nichttherapeutisches Humanexperiment vor.<sup>33</sup>

## 5.2 Phase I: nichttherapeutisches Humanexperiment vor Heilversuch

§ 29 Abs. 3 AMG verankert den Grundsatz des Vorranges des nichttherapeutischen Humanexperiments in der Prüfungsphase I: Ehe das Prüfpräparat am Patienten therapeutisch eingesetzt werden darf, müssen Erfahrungen und objektive Daten aus klinischen Prüfungen an *gesunden* Probanden vorliegen.<sup>34</sup> Der Grundsatz des Vorranges des nichttherapeutischen Humanexperiments im Rahmen der Phase I-Prüfung wird allerdings von § 29 Abs. 3 Z 1 AMG durchbrochen. Nach dieser Bestimmung darf das Arzneimittel in der Phase I auch am Patienten geprüft werden, wenn seine Erprobung – wegen § 29 Abs. 2 Z 1 AMG – am gesunden Probanden verboten ist *oder* wenn die Prüfung am gesunden Probanden kein aussagekräftiges Ergebnis erwarten lässt *und* die Anwendung des Arzneimittels therapeutisch indiziert erscheint.<sup>35</sup> Therapeutisch ist i.w.S. zu verstehen und umfasst auch die entsprechend eigennützige Anwendung von Diagnostika und Prophylaktika.

Nach § 29 Abs. 3 Unterabs. 1 dürfen sogar nichttherapeutische Studien an Patienten durchgeführt werden, wenn eine bestimmte Erkrankung, an der sie leiden, Voraussetzung dafür ist, dass ein für die im Prüfplan festgelegte Fragestellung relevantes Ergebnis zu erwarten ist. Die Erlaubnis zur Durchführung von nichttherapeutischen Studien an Patienten darf unter diesen Voraussetzungen allerdings nur erteilt werden, sofern aussagekräftige Daten von klinischen Prüfungen an gesunden

<sup>32</sup> § 29 Abs. 2 Z 2 AMG.

<sup>33</sup> Zur Abgrenzung des (therapeutischen) Heilversuchs vom (nichttherapeutischen) Humanexperiment vgl. bloß *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, 1979, S. 42 ff.

<sup>34</sup> Vgl. die amtlichen Erläuterungen zur RV der AMG-Novelle 1993, BGBl. 1994/107, 1362 BlgNR 18. GP, S. 34.

<sup>35</sup> § 29 Abs. 3 Z 2 AMG.

Probanden und aus klinischen Prüfungen an Patienten vorliegen. Nach den amtlichen Erläuterungen zur RV der AMG-Novelle 1993 sei die Erlaubnis zur nichttherapeutischen Forschung am Kranken insbesondere legitim, um den „vielfältigen Anforderungen an die ärztliche Behandlung von multimorbiden Patienten bzw. den Charakteristika spezifischer Altersgruppen gerecht zu werden und den mit der klinischen Prüfung verbundenen, notwendigen Fortschritt [...] nicht zu behindern“.<sup>36</sup> Erwähnt wird der Fall einer Pharmakokinetikstudie eines Antirheumatikums bei chronischer Niereninsuffizienz, ohne dass die Anwendung dieses Antirheumatikums beim betreffenden Patienten indiziert wäre.<sup>37</sup>

Die in § 29 AMG enthaltenen Anordnungen entsprechen ohne Zweifel den Mindestschutzstandards der GCP-RL, die wesentlich stärker prinzipien- und weniger regelorientiert zum Ausdruck gebracht worden sind.<sup>38</sup>

## 6 Der free and informed consent des einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers

§ 29 AMG führt objektive Kriterien an, denen der Heilversuch und das nichttherapeutische Humanexperiment entsprechen müssen. Die Zulässigkeit klinischer Arzneimittelprüfungen hängt aber *auch* von der Einwilligung des Probanden ab, sofern dieser einwilligungsfähig ist. Ohne die Einwilligung des einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers ist die Durchführung klinischer Studien – selbst wenn sie nach § 29 AMG erlaubt wären – stets rechtswidrig. Das versteht sich aufgrund der allgemeinen Lehren des Medizinrechts ohnedies von selbst.<sup>39</sup> Dessen ungeachtet hat die Lehre vom free and informed consent in §§ 38 f. AMG eine eigenständige Regelung erfahren. In Abweichung von den allgemeinen Lehren des Medizinrechts gilt Folgendes.

Die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers darf zwar mündlich erklärt, sie muss aber in schriftlicher Form festgehalten werden.<sup>40</sup> Weiters muss die Einwilligung datiert und vom Prüfungsteilnehmer persönlich unterschrieben werden.<sup>41</sup> Für den Fall, dass dieser nicht in der Lage ist, eigenhändig zu unterschreiben, muss er die Einwilligungserklärung vor einem Zeugen abgeben, „der die Einwilligung durch seine Unterschrift zu bestätigen hat“.<sup>42</sup>

---

<sup>36</sup> 1362 BlgNR 18. GP, S. 34.

<sup>37</sup> Vgl. nochmals 1362 BlgNR 18. GP, S. 34.

<sup>38</sup> Siehe Art. 3 Abs. 2 lit. a) GCP-RL.

<sup>39</sup> Die Basiswertung der Lehre vom free and informed consent ist im österreichischen Medizinrecht schon in § 110 Abs. 1 StGB (Verbot der eigenmächtigen Heilbehandlung) sowie in § 8 Abs. 3 KAKuG, §§ 146c, 283 ABGB zum Ausdruck gebracht worden.

<sup>40</sup> § 39 Abs. 2 S. 1 AMG.

<sup>41</sup> § 39 Abs. 2 S. 2 AMG.

<sup>42</sup> § 39 Abs. 2 S. 2 AMG.

Die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers ist nur rechtswirksam, wenn er zuvor „durch einen Arzt oder Zahnarzt über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist“.<sup>43</sup> Allerdings gilt für die Aufklärung – wie für die Dokumentation der Einwilligung – Formstrenge. Die sachrichtige Aufklärung muss nämlich mündlich *und* schriftlich gegeben werden.<sup>44</sup> Sie muss auch klarstellen, dass der Prüfungsteilnehmer zu jedem beliebigen Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen aus einer klinischen Prüfung ausscheiden kann<sup>45</sup> und dass die „Ablehnung, an einer klinischen Prüfung teilzunehmen oder das Ausscheiden aus der klinischen Prüfung zu einem beliebigen Zeitpunkt ohne nachteilige Folgen, insbesondere für die weitere medizinische Versorgung des Prüfungsteilnehmers bleibt“.<sup>46</sup>

Schließlich muss der Prüfungsteilnehmer auch darüber informiert werden, dass er im Schadensfall Ersatzansprüche gegenüber der sog. Probandenversicherung<sup>47</sup> hat.<sup>48</sup> Ist der Prüfungsteilnehmer nicht eigenberechtigt, müssen auch dessen Erziehungsberechtigte bzw. dessen Sachwalter entsprechend informiert werden.<sup>49</sup>

Die §§ 38 f. AMG entsprechen vollinhaltlich den Zielvorgaben der GCP-RL.<sup>50</sup>

## 7 Vorschriften zum Schutz besonderer Personengruppen

### 7.1 Minderjährige

Im AMG wurden Sonderregeln verankert, die die klinische Prüfung eines Arzneimittels an Minderjährigen in engen Grenzen erlauben. Diese Regeln sind in § 42 AMG enthalten. Die klinische Erprobung eines Arzneimittels an Minderjährigen ist dieser Vorschrift zufolge unter den folgenden Bedingungen gestattet.

1. Das Arzneimittel, das geprüft wird, ist zum Erkennen, zur Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt. Zusätzlich verlangt der Gesetzgeber in diesem Zusammenhang, dass die klinische Prüfung des Arzneimittels an Minderjährigen unbedingt erforderlich ist, um die Daten, die bei klinischen Prüfungen an Erwachsenen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen werden, zu validieren.<sup>51</sup>

---

<sup>43</sup> § 38 Abs. 1 AMG.

<sup>44</sup> § 39 Abs. 1 S. 1 AMG.

<sup>45</sup> Siehe dazu ausführlich § 38 Abs. 2 AMG.

<sup>46</sup> § 39 Abs. 1 S. 2 AMG.

<sup>47</sup> § 32 Abs. 1 Z 11 i.V.m. § 32 Abs. 2 AMG; dazu ausführlich *Windisch*, Probandenversicherung – Die Schadensdeckung bei der klinischen Arzneimittelprüfung, 1995; *Krejci*, RdM 1995, 27 ff.

<sup>48</sup> § 39 Abs. 4 AMG.

<sup>49</sup> § 39 Abs. 4 AMG.

<sup>50</sup> Siehe Art. 3 Abs. 2 lit. d) und e) GCP-RL.

<sup>51</sup> § 42 Abs. 1 Z 1 AMG.

2. Die Anwendung des Arzneimittels, das geprüft wird, verspricht für den minderjährigen Prüfungsteilnehmer einen direkten Nutzen.<sup>52</sup>
3. Der Erziehungsberechtigte des Minderjährigen erteilt seine Einwilligung in die klinische Prüfung nach entsprechender Aufklärung nachweislich und schriftlich.<sup>53</sup>
4. Der Minderjährige wird entsprechend kindgerecht aufgeklärt.<sup>54</sup>
5. Der einwilligungsfähige Minderjährige erteilt seine Einwilligung in die klinische Forschung nachweislich. Ist der Minderjährige hingegen nichteinwilligungsfähig, muss der Prüfer seinen ausdrücklich geäußerten Wunsch, nicht an der klinischen Forschung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, zumindest berücksichtigen.<sup>55</sup>
6. Der Minderjährige muss die Möglichkeit haben, seine einmal gegebene Einwilligung jederzeit zu widerrufen, ohne dass ihm dadurch ein Nachteil entsteht.<sup>56</sup>
7. Dem Minderjährigen dürfen für seine Bereitschaft, sich als Prüfungsteilnehmer zur Verfügung zu stellen, keinerlei finanzielle Vergünstigungen gewährt werden. Ausgenommen von dieser Regel sind allerdings Vergünstigungen, die als bloße Aufwandsentschädigung zu begreifen sind.<sup>57</sup>
8. Die klinische Prüfung darf für den Minderjährigen mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst „und anderen vorhersehbaren Risiken“ verbunden sein.<sup>58</sup>
9. Die Ethikkommission muss den Prüfplan befürworten. Sie muss über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendheilkunde verfügen oder sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendheilkunde beraten lassen.<sup>59</sup>
10. Im Zweifel müssen die Interessen des Patienten stets über den öffentlichen Interessen und den Interessen der Wissenschaft stehen.<sup>60</sup>

Vor Verabschiedung des Gesetzes, das die GCP-RL umgesetzt hat, war die nichttherapeutische Arzneimittelprüfung am Minderjährigen in Österreich kategorisch verboten.<sup>61</sup> Der Schutzstandard lag also weit über jenem der GCP-RL, das die Arzneimittelprüfung am Minderjährigen schon dann erlaubt, wenn sie bloß für die betroffene Patientengruppe (also das Kollektiv der Minderjährigen), nicht aber für den Prüfungsteilnehmer selbst „mit einem direkten Nutzen verbunden ist“ und ihrem Wesen nach „nur

---

<sup>52</sup> § 42 Abs. 1 Z 2 AMG.

<sup>53</sup> § 42 Abs. 1 Z 3 AMG.

<sup>54</sup> § 42 Abs. 1 Z 4 AMG.

<sup>55</sup> § 42 Abs. 1 Z 5 AMG.

<sup>56</sup> § 42 Abs. 1 Z 6 AMG.

<sup>57</sup> § 42 Abs. 1 Z 7 AMG.

<sup>58</sup> § 42 Abs. 1 Z 8 AMG.

<sup>59</sup> § 42 Abs. 1 Z 9 AMG.

<sup>60</sup> § 42 Abs. 1 Z 10 AMG.

<sup>61</sup> Siehe dazu die amtlichen Erläuterungen zur RV des BG, mit dem die GCP-RL umgesetzt worden ist, 384 BlgNR 22. GP, S. 16, sowie *Bernat*, RdM 2001, 99 ff. m.w.N.

an Minderjährigen durchgeführt werden“ kann.<sup>62</sup> In Anknüpfung an Art. 4 lit. e) der GCP-RL hat der österr. Gesetzgeber das kategorische Verbot der nichttherapeutischen Arzneimittelprüfung an Minderjährigen aufgegeben. Die Liberalisierung erschien dem Gesetzgeber v.a. angezeigt zu sein, weil die bisherige Rechtslage im Bereich der Pädiatrie in vielen Fällen zu einem „off-label-use“ von Arzneimitteln zwang.<sup>63</sup> Allerdings folgte der österr. Gesetzgeber nicht dem Wortlaut von Art. 4 lit. e) der GCP-RL, sondern schränkte die Zulässigkeit der (für den minderjährigen Prüfungsteilnehmer) fremdnützigen Forschung nach dem Vorbild von Art. 17 Abs. 2 des Europaratsübereinkommens über Menschenrechte und Biomedizin (1997)<sup>64</sup> ein.<sup>65</sup> § 42 Abs. 2 AMG i.d.F. BGBl. I 2004/35 hat folgenden Wortlaut:

Abweichend von Abs. 1 Z 2 [Erfordernis des direkten Nutzens für den Prüfungsteilnehmer] ist eine klinische Prüfung an Minderjährigen auch dann zulässig, wenn

1. die klinische Prüfung eine wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustands, der Krankheit oder der Störung des Minderjährigen zum Ziel hat und dadurch entweder dem Patienten oder der Patientengruppe, der der Minderjährige angehört, nutzen kann, und
2. die klinische Prüfung für den Minderjährigen nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung mit sich bringt; eine klinische Prüfung weist ein minimales Risiko und eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass sie höchstens zu einer geringfügigen und bloß vorübergehenden Beeinträchtigung führen könnte und die Symptome oder Unannehmlichkeiten allenfalls nur vorübergehend auftreten könnten und sehr geringfügig sein werden.

## 7.2 *Erwachsene Prüfungsteilnehmer, die von einem Sachwalter vertreten sind*

Für psychisch kranke oder geistig behinderte Prüfungsteilnehmer, die von einem Sachwalter vertreten sind, gelten die zuvor (unter Abschn. 7.1.) für Minderjährige

<sup>62</sup> Art. 4 lit. e) GCP-RL.

<sup>63</sup> 384 BlgNR 22. GP, S. 16; zum sog. „off-label-use“ einlässlich *Kopetzki*, „Off-label-use“ von Arzneimitteln, in: Festgabe für Raschauer, 2008, S. 73 ff.

<sup>64</sup> Abdruck bei *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht – Arztrecht, Arzneimittelrecht, Medizinprodukte-recht und Transfusionsrecht, 6. Aufl. (2008), Rdnr. 1734.

<sup>65</sup> Art. 17 Abs. 2 der Biomedizin-Konvention des Europarats hat folgenden Wortlaut:

„In Ausnahmefällen und nach Maßgabe der durch die Rechtsordnung vorgesehenen Schutzbestimmungen darf Forschung, deren erwartete Ergebnisse für die Gesundheit der betroffenen Person nicht von unmittelbarem Nutzen sind, zugelassen werden, wenn außer den Voraussetzungen nach Absatz 1 Ziffern i, iii, iv und v zusätzlich die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

i Die Forschung hat zum Ziel, durch eine wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses des Zustands, der Krankheit oder der Störung der Person letztlich zu Ergebnissen beizutragen, die der betroffenen Person selbst oder anderen Personen nützen können, welche derselben Altersgruppe angehören oder an derselben Krankheit oder Störung leiden oder sich in demselben Zustand befinden, und

ii die Forschung bringt für die betroffene Person nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung mit sich.“

geschilderten Regelungen mutatis mutandis; siehe § 43 AMG. Allerdings sind folgende Abweichungen zu beachten:

1. Der Sachwalter muss – wie der Erziehungsberechtigte des Minderjährigen – dem Einschluss der behinderten Person in die klinische Prüfung nach entsprechender Aufklärung nachweislich und schriftlich zustimmen. Darüber hinaus verlangt das Gesetz (außer bei Gefahr im Verzug) im Falle eines nicht unerheblichen Risikos, dass die Genehmigung des PflEGschaftsgerichts eingeholt wird; „dabei“, so sagt das Gesetz in wörtlicher Anlehnung an Art. 5 lit. a) der GCP-RL, „ist der mutmaßliche Wille des Prüfungsteilnehmers zu beachten“.<sup>66</sup>
2. Ob Art. 5 der GCP-RL dem nationalen Gesetzgeber freistellt, die nichttherapeutische Forschung an einwilligungsunfähigen Erwachsenen zu erlauben, ist im rechtswissenschaftlichen Schrifttum strittig.<sup>67</sup> Der österr. Gesetzgeber hat sich vermutlich auch aufgrund dieser unsicheren Rechtslage dazu entschieden, eine dem § 42 Abs. 2 AMG entsprechende Ausnahme vom Verbot der fremdnützigen Forschung nicht zu verankern. Die Prüfung von Arzneimitteln, die keinen direkten Nutzen für den nichteinwilligungsfähigen erwachsenen Prüfungsteilnehmer verheißt, bleibt in Österreich also auch nach Umsetzung der GCP-RL verboten.<sup>68</sup>

### 7.3 Die klinische Prüfung in Notfallsituationen

Das Gesetz enthält Sonderregelungen für Patienten, die sich in einer Notfallsituation (z.B. aufgrund eines Herzinfarkts, eines Schädel-Hirn-Traumas etc.) befinden und die in eine klinische Studie eingeschlossen werden könnten, § 43a AMG. Der Einschluss solcher Patienten in eine klinische Studie ist nur in engen Grenzen, und zwar nach Maßgabe der folgenden Regeln erlaubt:

1. Der mutmaßliche Wille des Patienten darf (etwa aufgrund einer Patientenverfügung) nicht zu der Annahme führen, dass der Patient die Prüfung ablehnen würde, könnte er in der Notfallsituation für sich selbst entscheiden.<sup>69</sup>

<sup>66</sup> § 43 Abs. 1 Z 3 AMG.

<sup>67</sup> Dafür: *Kopetzki*, Die klinische Arzneimittelprüfung vor dem Hintergrund des Europarechts und des Übereinkommens über Menschenrechte und Biomedizin, in: *Bernat/Kröll* (Hrsg.), Recht und Ethik der Arzneimittelforschung, 2003, S. 26 (40 f.); *Taupitz*, Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung, 2002, S. 107 (Fn. 390); dagegen: *Bernat*, Das österreichische Recht der klinischen Arzneimittelprüfung: europakonform oder anpassungsbedürftig?, in: *Bernat/Kröll* (Hrsg.), Recht und Ethik der Arzneimittelforschung, 2003, S. 60 (76); *Deutsch*, NJW 2001, 3361 (3363); *Laufs*, NJW 2001, 3381 (3382).

<sup>68</sup> Siehe dazu die lapidare Stellungnahme in 384 BlgNR 22. GP, S. 16: „Die Teilnahme an der klinischen Prüfung muss mit einem potenziellen direkten Nutzen für den Einwilligungsunfähigen verbunden sein, der das Risiko überwiegt.“

<sup>69</sup> § 43a Abs. 1 Z 1 AMG; kritisch aber *Duttge*, Striktes Verbot der Arzneimittelprüfung an zwangsweise Untergebrachten (§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG)?, in: FS Deutsch, 2009, S. 118 (125); für eine § 43a AMG i.d.F. BGBl. I 2004/35 entsprechende Regelung *Bernat*, Landesbericht Österreich. Die „GCP-Richtlinie“ und das „Zusatzprotokoll Forschung“: Ist das österreichische Recht der

2. Es gilt der Subsidiaritätsgrundsatz. Daher dürfen in der Notfallsituation nur solche klinische Prüfungen durchgeführt werden, die ihrem Wesen nach nur in Notfallsituationen durchgeführt werden können.<sup>70</sup>
3. Die Anwendung des Arzneimittels, das geprüft wird, ist ausschließlich in Notfallsituationen medizinisch indiziert.<sup>71</sup>
4. Das Arzneimittel, das in der Notfallsituation geprüft wird, verheißt für den Prüfungsteilnehmer einen direkten Nutzen.<sup>72</sup>
5. Die Vornahme der klinischen Prüfung und der Prüfplan wurden von einer sachkundigen oder sachkundig beratenen Ethikkommission „ausdrücklich für die Durchführung klinischer Prüfungen in Notfallsituationen an Personen, die nicht in der Lage sind, persönlich einzuwilligen, gebilligt“.<sup>73</sup>
6. Im Zweifel müssen die Interessen des Patienten stets über den öffentlichen Interessen und den Interessen der Wissenschaft stehen.<sup>74</sup>
7. Wird der Patient wieder einwilligungsfähig, darf die klinische Prüfung nur fortgesetzt werden, wenn er seine Einwilligung nach Aufklärung erteilt.<sup>75</sup>
8. Ist der Notfallpatient nicht eigenberechtigt, muss sein gesetzlicher Stellvertreter der klinischen Prüfung zustimmen, sobald dessen Zustimmung eingeholt werden kann. Die Regeln der §§ 42 f. AMG gelten entsprechend.<sup>76</sup>

#### 7.4 Frauen im gebärfähigen Alter

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln an Frauen im gebärfähigen Alter darf nur durchgeführt oder fortgesetzt werden, wenn vor und während der klinischen Prüfung das Nichtvorliegen einer Schwangerschaft festgestellt wird.<sup>77</sup> Eine Ausnahme von diesem Verbot gilt für die klinische Prüfung von Arzneimitteln, deren Anwendung speziell für schwangere Frauen oder deren ungeborene Kinder indiziert ist<sup>78</sup> oder die dazu bestimmt sind, den Eintritt einer Schwangerschaft zu ermöglichen.<sup>79</sup>

---

klinischen Arzneimittelprüfung anpassungsbedürftig?, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand/ Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial*, 2005, S. 175 (194 ff.).

<sup>70</sup> § 43a Abs. 1 Z 2 AMG.

<sup>71</sup> § 43a Abs. 1 Z 3 AMG.

<sup>72</sup> § 43a Abs. 1 Z 4 AMG.

<sup>73</sup> § 43a Abs. 1 Z 5 AMG.

<sup>74</sup> § 43a Abs. 1 Z 6 AMG.

<sup>75</sup> § 43a Abs. 3 AMG.

<sup>76</sup> § 43a Abs. 4 AMG.

<sup>77</sup> § 30 AMG.

<sup>78</sup> § 44 Abs. 1 AMG.

<sup>79</sup> § 44 Abs. 2 AMG.

## 7.5 *Absolutes Verbot der Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen*

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf an Personen, die einen Präsenz- oder Ausbildungsdienst leisten, unter keinen Umständen durchgeführt werden.<sup>80</sup> Dieses absolute Verbot gilt auch mit Blick auf Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung angehalten oder gemäß dem Unterbringungsgesetz untergebracht sind.<sup>81</sup>

## 8 Voraussetzungen für den Beginn der klinischen Prüfung – das Verfahren nach § 40 AMG

Nach der GCP-RL kann der Sponsor mit der klinischen Prüfung erst beginnen, „wenn die Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat und sofern die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats dem Sponsor keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat“.<sup>82</sup> Nach dieser Zielvorgabe sind also im Wesentlichen ein positives Votum der Ethikkommission *und* eine zumindest schlüssige Genehmigung einer für die Arzneimittelprüfung zuständigen staatlichen Behörde, in dessen Hoheitsgebiet die Studie stattfindet, Voraussetzung für den Beginn der Studie. Die GCP-RL lässt dem Sponsor die Freiheit, ob er beides zugleich oder nacheinander einholt.<sup>83</sup> Sowohl die Ethikkommission als auch die staatliche Behörde sind an strenge Fristen gebunden. Diese Zielvorgaben wurden in § 40 AMG umgesetzt. Die Vorschrift hat folgenden Wortlaut:

§ 40. (1) Vor Beginn einer klinischen Prüfung hat der Sponsor beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen einen ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag zu stellen und dabei alle für die Beurteilung der klinischen Prüfung erforderlichen Unterlagen vorzulegen. Weiters hat der Sponsor die Stellungnahme einer Ethikkommission einzuholen. Die Befassung der Ethikkommission kann nach Wahl des Sponsors vor der Antragstellung an das Bundesamt oder gleichzeitig mit dieser erfolgen.

(2) Die Prüfung eines Antrags durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat ohne unnötigen Aufschub, spätestens aber innerhalb von 35 Tagen zu erfolgen. Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat dabei die Ordnungsgemäßheit des Antrags und die grundsätzliche Rechtfertigung und Relevanz des Vorhabens zu überprüfen. Äußert sich das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen nicht innerhalb von 35 Tagen, so gilt der Antrag vorbehaltlich des Abs. 4 als genehmigt. Diese Fristen gelten nicht für klinische Prüfungen im Sinne des Abs. 5.

(3) Teilt das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen dem Sponsor mit Bescheid einen begründeten Einwand mit, kann dieser ein einziges Mal den Antrag inhaltlich ändern, um den vorgebrachten Einwand zu berücksichtigen. Dafür ist eine angemessene Frist ein-

---

<sup>80</sup> § 45 Abs. 1 AMG.

<sup>81</sup> § 45 Abs. 2 AMG.

<sup>82</sup> Art. 9 Abs. 1 GCP-RL.

<sup>83</sup> Art. 9 Abs. 1 S. 3 GCP-RL.

zuräumen. Ändert der Sponsor den Antrag nicht entsprechend ab, ist der Antrag mit dem Bescheid des Bundesamtes abgelehnt.

(4) Hat die Ethikkommission im Verfahren gemäß §§ 41a und 41b keine befürwortende Stellungnahme abgegeben, so hat das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen die Durchführung der klinischen Prüfung für den Fall zu untersagen, dass der Sponsor die Einwände der Ethikkommission nicht berücksichtigt. Die Untersagung der klinischen Prüfung hat innerhalb von 60 Tagen nach Eingang des Antrags zu erfolgen. Von einer Untersagung kann das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen nur Abstand nehmen, sofern es den Arzneimittelbeirat mit der klinischen Prüfung befasst und dieser die Durchführung der klinischen Prüfung befürwortet.

(5) Einer Genehmigung durch Bescheid des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen bedarf der Beginn einer klinischen Prüfung im Zusammenhang mit Arzneimitteln für somatische Zelltherapie einschließlich der xenogenen Zelltherapie.

(6) Einer Genehmigung durch Bescheid des Bundesministers für Gesundheit und Frauen bedarf der Beginn einer klinischen Prüfung im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie und mit allen Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des § 4 Z 3 des Gentechnikgesetzes, BGBl. Nr. 510/1994 enthalten.

(7) Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat über Anträge gemäß Abs. 5 und der Bundesminister für Gesundheit und Frauen hat über Anträge gemäß Abs. 6 ohne unnötigen Aufschub, spätestens aber innerhalb von 90 Tagen nach Einlangen des Antrages zu entscheiden. In Fällen, in denen ein beratendes Gremium befasst wird, verlängert sich diese Frist um weitere 90 Tage.

(8) Für eine klinische Prüfung im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie gelten neben den Bestimmungen dieses Gesetzes die Genehmigungserfordernisse der §§ 74 bis 79 des Gentechnikgesetzes. Eine nach diesen Bestimmungen erteilte Genehmigung ersetzt im Rahmen ihres Geltungsumfanges die Genehmigung gemäß Abs. 6.

(9) Für die Genehmigung einer klinischen Prüfung von Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, sind die §§ 76 bis 79 des Gentechnikgesetzes mit der Maßgabe anzuwenden, dass auch die klinische Prüfung solcher Arzneimittel diesbezüglich wie eine Gentherapie behandelt wird. Eine nach den Bestimmungen des Gentechnikgesetzes erteilte Genehmigung ersetzt im Rahmen ihres Geltungsumfanges die Genehmigung gemäß Abs. 6.

Die Stellung, aber auch die Aufgaben der Ethikkommissionen haben sich aufgrund dieser Vorschrift entscheidend verändert. Zwar sind derartige Kommissionen schon seit der AMG-Novelle 1993 anerkannt,<sup>84</sup> neu ist nun aber, dass deren positives Votum zwingendes Erfordernis für den Beginn der klinischen Studie ist. Untersagt die Ethikkommission die klinische Studie, kann sie nur mehr durchgeführt werden, wenn sie der Arzneimittelbeirat genehmigt.<sup>85</sup> Vor Umsetzung der GCP-RL hatte die Stellungnahme der Ethikkommission bloß beratenden Charakter,<sup>86</sup> sie glich einem Sachverständigengutachten. Hingegen ist die Stellungnahme der Ethikkommission nach dem novellierten Recht wohl als Bescheid zu begreifen;<sup>87</sup> jedenfalls hat der

<sup>84</sup> Siehe §§ 40 f. AMG i.d.F. BGBl. 1994/107; zuvor waren Ethikkommissionen nur im Krankenanstaltenrecht gesetzlich verankert; siehe dazu *Bernat*, Landesbericht Österreich, in: *Deutsch/Taupitz* (Hrsg.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki*, 2000, S. 7 (17 f.).

<sup>85</sup> § 40 Abs. 4 AMG.

<sup>86</sup> Die einzige Ausnahme war in § 39 Abs. 3 AMG a.F. verankert (Prüfung eines Arzneimittels an erwachsenen Notfallpatienten).

<sup>87</sup> Dazu jetzt einlässlich *Stöger*, *Krankenanstaltenrecht*, 2008, S. 433 ff.

Gesetzgeber eindeutig entschieden, dass eine *negative* Stellungnahme der Ethikkommission im Verwaltungsweg bekämpft werden kann.<sup>88</sup>

Innerhalb der 35-Tagefrist des § 40 Abs. 2 AMG soll das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) nach Auffassung der amtlichen Erläuterungen zur RV Anträge ablehnen, die v.a. im Hinblick auf den Schutz der Prüfungsteilnehmer oder im Hinblick auf die zugrunde liegenden wissenschaftlichen Methoden problematisch erscheinen.<sup>89</sup> Hat das BASG bei seiner Prüfung nach § 40 Abs. 2 AMG Einwände gegen die klinische Prüfung erhoben, so hat der Sponsor das Recht, seinen Antrag gem. § 40 Abs. 3 AMG abzuändern, um den Einwänden des BASG zu entsprechen. Kommt es zu keiner Änderung des Antrags, so gilt die Ablehnung des BASG als negativer Bescheid.

Hat das BASG innerhalb der 35-Tagefrist des § 40 Abs. 2 AMG nicht negativ entschieden, kann der Antrag des Sponsors durch die Ethikkommission genehmigt werden. Gibt die Ethikkommission eine negative Stellungnahme ab, so kann der Sponsor seinen Antrag verbessern. Berücksichtigt der verbesserte Antrag die Einwände der Ethikkommission allerdings nicht angemessen, so muss die BASG die klinische Prüfung innerhalb von 60 Tagen untersagen. Hat diese Agentur indes Zweifel an der Plausibilität der negativen Stellungnahme der Ethikkommission, steht es ihr frei, den Arzneimittelbeirat mit dem Antrag zu befassen. Nur wenn dieser Beirat im Sinne des Antrags des Sponsors entscheidet, darf die klinische Prüfung durchgeführt werden.

## 9 Zusammensetzung und Aufgaben der Ethikkommission

Die Zusammensetzung der Ethikkommission entspricht weitgehend dem Recht vor Umsetzung der GCP-RL. Neu ist, dass der Ethikkommission sowohl eine Person, die über eine biometrische Expertise verfügt, als auch ein Vertreter einer Organisation von Menschen mit Behinderungen angehören muss. § 41 AMG regelt die Details. Der Paragraph hat folgenden Wortlaut:

§ 41. (1) Der Landeshauptmann hat hinsichtlich klinischer Prüfungen außerhalb von Krankenanstalten Sorge zu tragen, dass im Bereich seines Bundeslandes eine Ethikkommission zur Wahrnehmung der Aufgaben gemäß § 41a eingerichtet wird und alle notwendigen Maßnahmen ergriffen werden, um dieser Ethikkommission die Arbeit zu ermöglichen. Die Mitglieder der Ethikkommission dürfen im Rahmen dieser Tätigkeit keinen Weisungen unterliegen.

(2) Die Ethikkommission hat sich in einem ausgewogenen Verhältnis aus Frauen und Männern zusammenzusetzen und mindestens zu bestehen aus:

1. einem Arzt, der im Inland zur selbständigen Berufsausübung berechtigt ist und nicht der Prüfer ist,
2. einem Facharzt, in dessen Sonderfach die jeweilige klinische Prüfung fällt, oder gegebenenfalls einem Zahnarzt, und die nicht Prüfer sind,
3. einem Vertreter der gehobenen Dienste für Gesundheits- und Krankenpflege,
4. einem Juristen,

---

<sup>88</sup> § 40 Abs. 4 AMG.

<sup>89</sup> ErIRV 384 BlgNR 22. GP, S 13.

5. einem Pharmazeuten,
6. einem Patientenvertreter,
7. einem Vertreter einer repräsentativen Behindertenorganisation,
8. einer Person, die über biometrische Expertise verfügt und
9. einer weiteren, nicht unter Z 1 bis 8 fallenden Person, die mit der Wahrnehmung seelsorgerischer Angelegenheiten betraut ist oder sonst über die entsprechende ethische Kompetenz verfügt.

Für jedes Mitglied ist ein in gleicher Weise qualifizierter Stellvertreter zu bestellen.

Die Aufgaben, die die Ethikkommission bei Prüfung eines Antrages zu erledigen hat, sind durch die Umsetzung der GCP-RL weder erweitert noch verkürzt worden.<sup>90</sup> Eine besondere Regelung hat allerdings die Begutachtung von Anträgen, die auf die Durchführung einer multizentrischen klinischen Studie gerichtet sind, erfahren. Gem. Art. 7 der GCP-RL hat das nationale Recht vorzusehen, dass bei einer multizentrischen klinischen Studie die Prüfung einer einzigen nationalen Ethikkommission ausreicht. Diesem Gebot entspricht § 41b AMG. Eine Ethikkommission, die eine multizentrische Studie genehmigt, muss freilich besonderen Qualitätsstandards entsprechen; sie wird auch einen erhöhten administrativen Aufwand haben. Um sicherzustellen, dass eine für die Genehmigung multizentrischer Studien zuständige Ethikkommission nicht überfordert ist, hat der Gesetzgeber den Bundesminister für Gesundheit und Frauen ermächtigt, eine Verordnung zu erlassen, die die besonderen Anforderungen beschreibt, denen eine Ethikkommission nach § 41b AMG zu entsprechen hat. Eine solche Verordnung ist schon 2004 erlassen worden.<sup>91</sup>

## 10 Aussetzung und Untersagung der klinischen Prüfung

Art. 12 der GCP-RL stellt es dem einzelnen Mitgliedstaat frei, die klinische Prüfung auszusetzen oder zu untersagen, wenn er objektive Gründe zu der Annahme hat, dass die Bedingungen für die Genehmigung der klinischen Prüfung nicht mehr gegeben sind oder wenn er über „neue Informationen verfügt, die zu Zweifeln hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung Anlass geben“.<sup>92</sup> Damit soll für die Behörde des Mitgliedstaates die Möglichkeit geschaffen werden, den Schutz der Prüfungsteilnehmer in jedem Stadium der klinischen Prüfung wahrzunehmen.<sup>93</sup> Art. 12 der GCP-RL ist mehr oder weniger wörtlich in § 41c AMG eingeflossen. Die Bestimmung hat folgenden Wortlaut:

§ 41c. (1) Sofern das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen objektive Gründe zu der Annahme hat, dass die Voraussetzungen des Genehmigungsantrages gemäß § 40 Abs. 1 nicht mehr gegeben sind, oder über Informationen verfügt, die hinsichtlich der Unbedenk-

<sup>90</sup> Siehe dazu im Einzelnen § 41a AMG.

<sup>91</sup> Leit-Ethikkommissions-Verordnung, BGBl. II 2004/214.

<sup>92</sup> Art. 12 Abs. 1 Unterabs. 1 GCP-RL.

<sup>93</sup> Vgl. die ErlRV 384 B1gNR 22. GP, S. 15.

lichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung Bedenken hervorrufen, kann dieser die klinische Prüfung aussetzen oder untersagen.

(2) Vor der Entscheidung gemäß Abs. 1 ist, außer bei Gefahr in Verzug, der Sponsor zu hören und der Prüfer zu informieren. Der Sponsor muss seine Stellungnahme innerhalb einer Woche abgeben.

(3) Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat die anderen zuständigen Behörden aller Vertragsparteien des Europäischen Wirtschaftsraumes, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, die betreffende Ethikkommission, die Europäische Agentur zur Beurteilung von Arzneimitteln und die Kommission unter Angabe der Gründe über seine Entscheidung, die klinische Prüfung auszusetzen oder zu untersagen, zu informieren.

(4) Hat das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen objektive Gründe für die Annahme, dass der Sponsor oder der Prüfer oder jeder sonstige an der klinischen Prüfung Beteiligte seine Verpflichtungen nicht mehr erfüllt, so hat es den Betreffenden umgehend zu informieren, ihm Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben und ihm sodann einen Aktionsplan mitzuteilen, den er durchführen muss, um Abhilfe zu schaffen. Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat die anderen zuständigen Behörden aller Vertragsparteien des Europäischen Wirtschaftsraumes, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, die Ethikkommission und die Kommission unverzüglich über diesen Aktionsplan zu unterrichten.

## **11 Berichte über unerwünschte Ereignisse und Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen**

Art. 16 („Berichte über unerwünschte Ereignisse“) und Art. 17 der GCP-RL („Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen“) wurden in § 41d bzw. § 41e AMG fast wörtlich umgesetzt.

Bislang musste der Prüfer alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Behörde oder der Ethikkommission melden. Dies wurde durch § 41d AMG dahingehend geändert, dass der Prüfer derartige Ereignisse nunmehr dem Sponsor melden muss, der zur Bewertung und Überprüfung dieser Ereignisse verpflichtet ist. Der Sponsor hat alle unerwünschten Ereignisse zu dokumentieren und darüber Aufzeichnungen zu führen.

Gem. § 41e AMG hat der Sponsor die Pflicht, alle mutmaßlich unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Rahmen der klinischen Prüfung aufgetreten sind, innerhalb bestimmter Fristen den Behörden bzw. den Ethikkommissionen zu melden. § 41d und § 41e AMG haben folgenden Wortlaut:

§ 41d. (1) Der Prüfer hat dem Sponsor unverzüglich Bericht über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu erstatten, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss. Auf die unverzügliche Berichterstattung haben ausführliche schriftliche Berichte zu folgen. Bei der unverzüglichen Berichterstattung und in den Folgeberichten sind die Prüfungsteilnehmer mit einer Codenummer zu benennen.

(2) Unerwünschte Ereignisse und Anomalien von Laborwerten, die im Prüfplan für die Unbedenklichkeitsbewertungen als entscheidend bezeichnet werden, sind dem Sponsor gemäß den Berichterstattungsanforderungen innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen mitzuteilen.

(3) Im Falle des Todes eines Prüfungsteilnehmers hat der Prüfer dem Sponsor alle zusätzlich geforderten Auskünfte zu übermitteln.

(4) Der Sponsor hat alle unerwünschten Ereignisse ausführlich zu dokumentieren, die ihm von den Prüfern mitgeteilt werden. Diese Aufzeichnungen sind den zuständigen Behörden aller Vertragsparteien des Europäischen Wirtschaftsraumes, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, über deren Anforderung vorzulegen.

§ 41e. (1) Der Sponsor hat dafür zu sorgen, dass alle wichtigen Informationen über mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Rahmen der selben klinischen Prüfung im Inland oder im Ausland aufgetreten sind und die zu einem Todesfall geführt haben oder lebensbedrohlich sind, aufgezeichnet und dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen und den zuständigen Behörden aller Vertragsparteien des Europäischen Wirtschaftsraumes, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, und den betreffenden Ethikkommissionen so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen sieben Tagen, nachdem der Sponsor von dem betreffenden Fall Kenntnis erhalten hat, mitgeteilt werden und dass anschließend innerhalb einer erneuten Frist von acht Tagen entsprechende Auskünfte über die weiteren Maßnahmen übermittelt werden.

(2) Alle anderen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Rahmen der selben klinischen Prüfung im Inland oder Ausland aufgetreten sind, sind den im Abs. 1 genannten Behörden sowie den betreffenden Ethikkommissionen so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen 15 Tagen von dem Zeitpunkt an gerechnet, zu dem der Sponsor zuerst davon Kenntnis erhalten hat, mitzuteilen.

(3) Der Sponsor hat auch den übrigen Prüfern derselben klinischen Prüfung Informationen im Sinne der Abs. 1 und 2 zu geben. Einmal jährlich während der gesamten Dauer der klinischen Prüfung hat der Sponsor den im Abs. 1 genannten Behörden und den betreffenden Ethikkommissionen eine Liste mit allen mutmaßlichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die während der gesamten Prüfungsdauer aufgetreten sind, sowie einen Bericht über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer vorzulegen.

## 12 Die AMG-Novelle 2009

Im Frühjahr 2009 wurde eine Novelle zum AMG parlamentarisch behandelt, die auch in das Recht der klinischen Forschung eingreift.<sup>94</sup> Die Veränderungen, die diese Novelle nach sich zieht, betreffen allerdings nur Randbereiche und lassen die Anpassungen, die mit Blick auf die GCP-RL notwendig wurden, mehr oder weniger unberührt. Drei Punkte sollen an dieser Stelle dennoch erwähnt werden.

Der Begriff der „Arzneispezialität“ wurde richtlinienkonform erweitert. Er erfasst nach der AMG-Novelle 2009 auch „Arzneimittel zur Abgabe an den Verbraucher oder Anwender, bei deren Herstellung sonst ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die gewerbsmäßig hergestellt werden“ (§ 1 Abs. 5 AMG). Mit dieser Erweiterung werden nun auch Arzneimittel als Arzneispezialitäten erfasst, die nicht im Voraus in gleicher Zusammensetzung hergestellt und nicht in einer zur Abgabe an Verbraucher bestimmten Form in Verkehr gebracht werden, wenn bei ihrer Her-

---

<sup>94</sup> RV zu einem BG, mit dem das Arzneimittelgesetz, das Gewebesicherheitsgesetz, das Arzneiwareneinfuhrgesetz 2002 und das Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetz geändert werden, 155 BlgNR 24. GP. Der Bericht des Gesundheitsausschusses zu dieser RV findet sich in 184 BlgNR 24. GP. – Diese Novelle wurde nach Fertigstellung des vorliegenden Landesberichts im Juli 2009 im Bundesgesetzblatt kundgemacht: BGBl. I 2009/63.

stellung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder ihre Herstellung gewerbsmäßig erfolgt.<sup>95</sup>

Der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ wurde aufgegeben und – dem internationalen Sprachgebrauch folgend – durch den Begriff „Nicht-interventionelle Studie“ ersetzt (§ 2a Abs. 3 AMG). Inhaltlich trat keine Änderung ein.<sup>96</sup>

Der Patient hatte bislang nur im Rahmen von klinischen Studien bzw. im Einzelfall unter Bezug auf einen rechtfertigenden Therapienotstand<sup>97</sup> die Möglichkeit, ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel zu nutzen. Hingegen gestattet es Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.3.2004 den Mitgliedstaaten, dem Patienten Arzneimittel, für die eine zentrale Zulassung vorgeschrieben oder möglich ist, schon vor Zulassung im Rahmen eines sog. „Compassionate Use Programs“ zur Verfügung zu stellen. Voraussetzung für einen Compassionate Use ist zweierlei. Zum einen muss sich das Arzneimittel bereits in fortgeschrittener klinischer Prüfung befinden oder ein Zulassungsantrag vorliegen.<sup>98</sup> Zum anderen muss die Anwendung des noch nicht zugelassenen Arzneimittels ultima ratio sein. Nach § 8a AMG i.d.F. der Novelle 2009<sup>99</sup> kann das BASG unter den soeben genannten Voraussetzungen eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels im Rahmen eines „Compassionate Use Programs“ erteilen. Wörtlich heißt es in § 8a Abs. 1 S. 2 AMG i.d.F. der AMG-Novelle 2009:<sup>100</sup>

Das Programm ist für eine definierte Gruppe von Patienten festzulegen, die an einer zur Invalidität führenden chronischen oder schweren Erkrankung leiden oder deren Erkrankung lebensbedrohend ist und die mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneyspezialität nicht zufriedenstellend behandelt werden können.<sup>101</sup>

### 13 Schlussbemerkung

Gestatten Sie mir eine kurze persönliche Schlussbemerkung. Das Jahr 2009 ist für Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Erwin Deutsch ein Jubiläumsjahr.<sup>102</sup> Blicke ich in diesem Jahr zurück, so fällt mir auf, dass zwanzig Jahre vergangen sind, seit ich

---

<sup>95</sup> 155 BlgNR 24. GP, S. 3.

<sup>96</sup> 155 BlgNR 24. GP, S. 5.

<sup>97</sup> Siehe § 8 Abs. 1 Z 2 AMG: „Arzneimittel bedürfen keiner Zulassung, wenn ein zur selbständigen Berufsausübung im Inland berechtigter Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt bescheinigt, dass die Arzneyspezialität zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung dringend benötigt wird und dieser Erfolg mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneyspezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erzielt werden kann.“

<sup>98</sup> 155 BlgNR 24. GP, S. 6.

<sup>99</sup> 184 BlgNR 24. GP; BGBl. I 2009/63.

<sup>100</sup> 184 BlgNR 24. GP; BGBl. I 2009/63.

<sup>101</sup> Zu weiteren Änderungen des Rechts der klinischen Arzneimittelprüfung, die im Zuge der AMG-Novelle 2009 verankert worden sind, siehe 155 BlgNR 24. GP, S. 7-9.

<sup>102</sup> *Ahrens/v. Bar/Fischer/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Medizin und Haftung. Festschrift für Erwin Deutsch zum 80. Geburtstag*, Berlin/Heidelberg 2009, XIV und 1104 Seiten.

die Bekanntschaft mit Herrn Prof. Deutsch gemacht habe. Das war in Milazzo, einem kleinen sizilianischen Städtchen, wo ein internationaler Bioethik-Kongress ausgetragen worden ist.<sup>103</sup> Zehn Jahre später, 1999, feierten Freunde und Kollegen von Prof. Deutsch dessen 70. Geburtstag in Göttingen.<sup>104</sup> Schon damals war das Recht der klinischen Forschung am Menschen das Thema des Festsymposiums.<sup>105</sup> Ich habe von Prof. Deutsch viel gelernt. Dafür und für die zahlreichen freundschaftlichen Begegnungen möchte ich ihm meinen ganz besonderen Dank aussprechen. – Ad multos annos!

---

<sup>103</sup> Diesem Kongress ging der von *Christian Byk* herausgegebene Sammelband: *Artificial Procreation – The Present State of Ethics and Law*, Lyon 1989, voran; siehe dazu die Rezension von *Deutsch*, *ZfRV* 1989, 231 f.

<sup>104</sup> *Ahrens/v. Bar/Fischer/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Festschrift für Erwin Deutsch zum 70. Geburtstag*, Köln/Berlin/Bonn/München 1999, XII und 1029 Seiten.

<sup>105</sup> Siehe *Deutsch/Taupitz* (Hrsg.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki*, 2000.

# Country Report U.S.A.

## The Influence of the European Good Clinical Practices Directive On Law and Legal Discourse in the United States

Timothy Stoltzfus Jost

**Abstract** This paper examines the influence of the European Good Clinical Practices Guidelines, Directive 2001/20/EC of 4 April 2001 on the law and legal discussion of the United States. It begins with a description of the U.S. approach to the regulation of clinical trials and new drug approval. It next discusses the U.S. participation in the process of pharmaceutical regulation harmonization and U.S. recognition of foreign drug trials for supporting U.S. new drug applications. It then compares contemporary U.S. drug regulation with the requirements of Directive 2001/20/EC. Finally, it briefly reviews recent controversies in drug regulation in the U.S.

### 1 Introduction

The topic of this paper is the influence of the European Good Clinical Practices Guidelines, Directive 2001/20/EC of 4 April 2001, on the law and legal discussion of the United States. The answer to this question could be quite brief. When I posed the question recently to Ezekiel Emanuel, Chair of the Department of Bioethics at the Clinical Center of the United States National Institute of Health, he answered “absolutely none”. This answer is certainly defensible. The GCP Guideline has never been cited in a United States federal or state judicial decision or federal statute and has been cited in only one federal administrative issuance.<sup>1</sup> It has only been cited in only two dozen domestic American law journal articles, compared to nearly

---

<sup>1</sup> See FDA, Human Subjects Protection: Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an Investigational New Drug Application, 82 Fed. Reg. 22800, 22803 (April 28, 2008) (amending 21 C.F.R. § 312.120).

---

T. Jost (✉)

Washington and Lee University School of Law, 24450, Lexington, VA, USA

Phone: +540-458-8510

Fax: +540-458-8488

e-mail: jostt@wlu.edu

200 citations for the Oviedo Convention. It has neither been a significant factor in either the development of American law regarding clinical trials and drug development, nor in the legal discussion of important issues raised by that law.

This is not to say, however, that American law and practice have not been profoundly affected by developing European Community law and practice. Through much of the twentieth century, the United States was the dominant world drug market. It also assumed that it had the most advanced and effective drug approval system, and that drug marketers would in any event have to comply with that system if they wanted access to the American market. With the coming of the European Community, mutual recognition of drug approvals within Europe, and ultimately the European Medicines Agency (EMA), the United States ceased to be the world's dominant drug market. The European Community offers a larger market for pharmaceuticals, and drug manufacturers must take into account its drug approval processes, as well as those of the United States; indeed pharmaceutical companies may give priority to European approval.

This has led to two developments in the United States. First, the United States has become an active participant in the international harmonization process, the effort to harmonize the pharmaceutical regulation practices of the United States, European Community, and Japan, with the goal of facilitating drug approvals within all three markets. Section 410 of the Food and Drug Modernization Act of 1997 directed the federal Food & Drug Administration (FDA) to “regularly participate in meetings with representatives of other foreign governments to discuss and reach agreement on methods and approaches to harmonize regulatory requirements”.<sup>2</sup> As described further below, the United States, like the EC, has been actively involved in the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, and has accepted ICH Guidelines (including its GCP Guidelines) as FDA guidances.<sup>3</sup> The EC Directive was also influenced by the ICH GCP Guidelines, and to that extent it parallels contemporary U.S. regulatory guidance.

Second, the FDA has amended its rule governing recognition of foreign clinical studies not conducted under a U.S. investigational new drug application that are offered in support of a new drug application to require that such studies be “conducted in accordance with good clinical practices”.<sup>4</sup> This presumably means that clinical trials conducted in compliance with Directive 2001/20/EC are acceptable to support a new drug application, since they would presumably also comply with the ICH GCP standards—which are implicitly accepted by the new FDA rule.<sup>5</sup> Thus, the Directive has a direct affect on U.S. drug approval practice, if not on U.S. law.

---

<sup>2</sup> Food and Drug Modernization Act of 1997, 21 U.S.C. § 383(c)(3).

<sup>3</sup> See FDA, Notice: International Conference on Harmonization; Good Clinical Practices: Consolidated Guideline; Availability, 62 Fed. Reg. 25692, 25692 (May 9, 1997).

<sup>4</sup> 82 Fed. Reg. 22800, 22801 (April 28, 2008).

<sup>5</sup> The previous version of the rule required that clinical trials comply with the Declaration of Helsinki.

This paper will begin with a description of the U.S. approach to the regulation of clinical trials and new drug approval. Second, it will discuss the U.S. participation in the process of pharmaceutical regulation harmonization and U.S. recognition of foreign drug trials for supporting U.S. new drug applications. Third, it will compare contemporary U.S. drug regulation with the requirements of Directive 2001/20/EC. Finally, it will briefly review recent controversies in drug regulation in the U.S. Throughout, this paper will draw heavily on papers that I presented at the 1999 Göttingen conference on the Declaration of Helsinki and the 2003 Regensburg conference the European GCP Directive.

## 2 Regulation of Human Subjects Research and of Pharmaceuticals under United States Law

For practical purposes, the history of protection of human research subjects in the United States began with the Nuremberg Trial and Code.<sup>6</sup> Though the trial, of course, addressed NAZI experiments during the Second World War, the prosecutors and the primary ethical witness at the trial (Dr. Andrew C. Ivy) were Americans, and the code they attempted to articulate drew heavily on American ideals.<sup>7</sup> In the two decades following Nuremberg there was a growing awareness in the United States of the ethical challenges posed by human subjects research. Though the United States was largely spared the ravages of the Thalidomide Tragedy, publicity attending the disaster led to 1962 amendments to the Food, Drug and Cosmetic Act requiring informed consent from research subjects for testing of investigational drugs.<sup>8</sup> Disclosure of several research scandals, including one in which indigent elderly patients had been injected with live cancer cells in the Brooklyn Jewish Chronic Disease hospital, in turn led to the creation of a Public Health Service Policy in 1966 that became the forerunner of federal human subject protection regulation.<sup>9</sup>

In 1974, both Congress and the Department of Health, Education and Welfare (DHEW, which later became the Department of Health and Human Services) took action in response to the public outcry brought on by disclosures of further research abuses. Congress created a National Commission for the Protection of Biomedical and Behavioral Research which lasted from 1974–1978.<sup>10</sup> One of several documents published by this Commission was the Belmont Report, which remains the primary

---

<sup>6</sup> See Harold Y. Vanderpool, 'Introduction and Overview: Ethics, Historical Case Studies, and the Research Enterprise', in Harold Y. Vanderpool (ed.), *The Ethics of Research Involving Human Subjects: Facing the 21st Century* (1996), 1-30; Advisory Committee on Human Radiation Experiments, *Final Report of the Advisory Committee on Human Radiation Experiments* (1995), at 41-131.

<sup>7</sup> Radiation Experiments, *supra* note 6, at 131-37.

<sup>8</sup> *Id.*, at 173.

<sup>9</sup> *Id.*, at 174-76.

<sup>10</sup> Harold Y. Vanderpool, *supra* note 6, at 10.

document establishing the ethical framework for regulation of human subjects in the United States.<sup>11</sup> DHEW published rules to govern protection of human subjects in research it funded in 1974.<sup>12</sup> These rules were revised in 1981, in response to the recommendations of the National Commission, and were republished in 1991 as the “Common Rule”.

For purposes of legal oversight, research involving human subjects in the United States falls into two categories—research subject to federal regulation and research exempt from federal regulation. The federal “Common Rule”, published jointly by the FDA and the federal Department of Health and Human Services in 1981, and reissued in 1991 as a Common Rule for fifteen federal departments and agencies, provides protection of human subjects involved in research funded by the federal government.<sup>13</sup> Research involving drugs, biologics, and medical devices that will be used in seeking marketing approval from the FDA must also be conducted under FDA human subject protection rules that are virtually identical to the Common Rule. Research that is neither federally funded nor directed toward developing medical products—including therapeutic experimentation on patients and the development of new medical procedures—is not regulated by the federal government, and is largely unregulated except insofar as it is subject to tort law.

Responsibility for overseeing the safety and effectiveness of drugs, biologics and medical devices sold in interstate commerce in the United States resides in the FDA, which is located within the Department of Health and Human Services. This authority is based on the Federal Food, Drug and Cosmetic Act of 1938 (FDCA), which replaced the Federal Food and Drugs Act of 1906.<sup>14</sup> The states retain authority to regulate the intrastate use of drugs and devices—for example determining who has the authority to prescribe drugs. The states also occasionally legislate to limit some particularly controversial forms of research, such as research involving embryos or fetuses,<sup>15</sup> or to protect vulnerable populations, such as mental patients

---

<sup>11</sup> The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research* (1978).

<sup>12</sup> Harold Y. Vanderpool, *supra* note 6, at 10.

<sup>13</sup> Federal Policy for the Protection of Human Subjects, 56 Fed. Reg. 28002, 28002 (June 18, 1991). The Common Rule now covers seventeen federal departments and agencies.

<sup>14</sup> See Peter B. Hutt, ‘The Transformation of United States Food and Drug Law’, 60 *J. Assn of Food & Drug Officials*, 1-17 (1996); Richard A. Merrill, ‘The Architecture of Government Regulation of Medical Products’, 82 *Va. L. Rev.* 1753, 1758-1764 (1996). A law authorizing federal regulation of biologics such as vaccines was adopted even earlier in 1902 following outbreaks of tetanus from contaminated vaccines, and biologics are still regulated somewhat differently than drugs, though there has been a convergence of regulation, in particular since the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, which directed the FDA to minimize differences between the review and approval of drugs and biologics. See Food and Drug Modernization Act of 1997, Pub. L. No. 105-115, § 123(f), 111 Stat. 2295, 2324.

<sup>15</sup> By one recent count, nine states ban research involving embryos. See Lori Andrews, ‘State Regulation of Embryo Stem Cell Research’, in National Bioethics Advisory Commission (ed.), *Ethical Issues in Stem Cell Research II*, Commissioned Papers, A-1, A-4 (2000).

or children.<sup>16</sup> The states also provide the baseline law for applying the federal regulations, defining, for example, when a minor can consent to participate in a clinical trial or who is the party responsible for making decisions for a minor or incompetent adult.<sup>17</sup> The regulation of clinical trials to establish the safety and effectiveness of drugs and devices, however, is by and large left to the federal FDA.

Since 1962, a drug manufacturer has not been permitted to market its product in the United States unless it has proven to the satisfaction of the FDA that the product is safe and effective.<sup>18</sup> Under the FDCA a “new drug” (i.e. a drug that has entered the market or whose labeling has changed since 1938) can only be marketed in the United States if it has either been approved by the FDA as safe and effective through the new drug approval process (described below), or if it is “generally recognized among experts ... as safe and effective” (the “GRASE” exception) and has been in use “to a material extent and for a material time”.<sup>19</sup> Biologics—medical articles produced from living things—are regulated much like drugs. If a drug or biologic that is not approved by the FDA is marketed, it can be seized (confiscated) by the FDA, the FDA can enjoin its marketing, and the federal government can criminally prosecute the marketer.<sup>20</sup>

There are, however, three alternatives to the general new drug approval process for certain kinds of drugs; that is, three situations in which drugs can be approved without clinical trials. These exceptions include over-the-counter (OTC) drugs, dietary supplements and generic drugs. OTC drugs are drugs that can be sold without a prescription.<sup>21</sup> The FDA has published a series of “over-the-counter drug monographs”, describing in great detail permissible ingredients, dosages and labeling requirements for classes of nonprescription drugs, for example antacids or inter-

---

<sup>16</sup> See Mo. Ann. Stat. § 630.115(8) (2006) (mental patients); Cal. Health & Safety Code, § 24175(b) (West 2006). State courts also occasionally address research issues in the context of private litigation. See *Grimes v. Kennedy-Krieger Institute*, 782 A.2d. 807, 855-56 (2001) (Maryland case holding that parents cannot consent for their children to participate in non-therapeutic research posing serious health risks).

<sup>17</sup> Jeffrey N. Gibbs, ‘State Regulation of Pharmaceutical Clinical Trials’, 59 *Food & Drug L. J.* 265, 269 (2004).

<sup>18</sup> 21 U.S.C. § 355. Actually the marketing of unsafe or ineffective drugs has been outlawed in the United States since 1938, but the present procedures for approving drugs were established by the 1962 amendments.

<sup>19</sup> 21 U.S.C. § 321(p)(1). In reality, the GRASE alternative to the general requirement of FDA approval turns out to be illusory, since a drug cannot be marketed under this exception unless the manufacturer can present “substantial evidence” that the drug is GRASE, and the term “substantial evidence” is defined by the FDA regulations to require “adequate and well-controlled investigations, including clinical investigations, by experts”, essentially the requirement for general FDA new drug approval. See *Weinberger v. Hynson, Westcott & Dunning, Inc.*, 412 U.S. 609, 632 (1973); *U.S. v. 50 Boxes More or Less*, 909 F.2d. 24, 26 (1st Cir. 1990).

<sup>20</sup> 21 U.S.C. §§ 331(d), 332, 333, 334.

<sup>21</sup> The distinction between non-prescription and over-the-counter drugs is in fact found in the sections of the FDCA dealing with labeling, as over-the-counter drugs must be labeled for consumer use. 21 U.S.C. § 353(b)(1).

nal analgesics.<sup>22</sup> If a manufacturer complies fully with the specifications of such a monograph in producing an over-the-counter drug, it need not seek approval for the particular product, though an over-the-counter drug that does not fit within an existing drug monograph must be specifically approved.<sup>23</sup>

“Dietary supplements” includes vitamins, minerals, herbal remedies, amino acids or concentrates and extracts of such substances marketed in ingestible form—essentially alternative medicines.<sup>24</sup> Under the 1994 Dietary Supplement Health and Education Act, these substances can be marketed in the United States without prior FDA approval if they do not claim to “diagnose, treat, cure or prevent any disease”, and if they state that they are not FDA approved.<sup>25</sup> The supplement manufacturer need only give the FDA seventy-five days notice of intent to market a product, together with information supporting the conclusion that the supplement can reasonably be expected to be safe.<sup>26</sup> The FDA can block marketing of a dietary supplement only if it can prove that the product “presents a significant or unreasonable risk of illness or injury”.<sup>27</sup> In fact, there is a massive alternative medicine industry in the United States, valued at nearly \$25 billion a year, and their products regularly make extravagant health claims that are believed by many of their users.<sup>28</sup>

Finally, if a drug is a “generic” drug, i.e. essentially a copy of a pioneer drug, it can be approved through an “abbreviated new drug application”, a process intended to assure bioequivalence of its active ingredients (and identity of labeling and safety of inactive ingredients) in lieu of the entire new drug approval process, which is intended to establish safety and effectiveness.<sup>29</sup>

Drugs or biologics subject to the premarket approval process may not be marketed in interstate commerce until they are approved by the FDA. The approval process for drugs starts with an application for investigational new drug (IND) status.<sup>30</sup> Because drugs cannot be shipped in interstate commerce without FDA approval, FDA IND status approval is necessary before a manufacturer can ship drugs to investigators to begin clinical investigations.

The IND application must include, among other elements, information about the drug itself and information about the proposed clinical investigation.<sup>31</sup> With

---

<sup>22</sup> See 21 C.F.R. pts. 331-58. See also Alan H. Kaplan et al., ‘Over-The-Counter Drugs’, in David G. Adams et al. (eds.), *Fundamentals of Law and Regulation: An In-depth Look at Therapeutic Products II* (1997), at 233-38.

<sup>23</sup> See 21 C.F.R. § 330.1.

<sup>24</sup> 21 U.S.C. § 321(ff)(1).

<sup>25</sup> 21 U.S.C. §§ 343(r)(6).

<sup>26</sup> 21 U.S.C. § 350(b)(a)(2).

<sup>27</sup> 21 U.S.C. § 342(f)(1)(A).

<sup>28</sup> See *When Diets Turn Deadly: Consumer Safety and Weight Loss Supplements: Before the Subcomm. on Oversight of Gov’n’t Mgmt. of the S. Comm. on Gov’n’t Affairs, 107th Cong. (2002)* (statement of Joseph A. Levitt, Director Center for Food Safety and Applied Nutrition, FDA).

<sup>29</sup> 21 U.S.C. § 355(j).

<sup>30</sup> 21 U.S.C. § 355(a) & (i).

<sup>31</sup> 21 U.S.C. § 355(i)(2); 21 C.F.R. pt. 312.

respect to the drug itself, the manufacturer must provide the pharmacological and toxicological data on the basis of which the sponsor has concluded that clinical trials involving humans are safe, as well as comprehensive information about the drug's chemical composition, structural formula, proposed dosage and route of administration, and prior human experience with the drug, including foreign experience.<sup>32</sup> With respect to the proposed investigation, the IND application must describe proposed study protocols, including the names and qualifications of investigators, patient selection criteria, study design and methodologies, and the study's measurement criteria and monitoring plans.<sup>33</sup> The IND application must also include a commitment from the sponsor to conduct the study under the supervision of an Institutional Review Board (IRB) and to obtain informed consent in accordance with FDA rules.<sup>34</sup>

If the FDA does not object to the IND within thirty days, the sponsor may begin the investigation.<sup>35</sup> The FDA reviews INDs carefully, however, and may impose a "clinical hold" on the investigation (that is, hold up the trial) if it finds that the drug presents an unreasonable risk to the safety of research participants.<sup>36</sup> In practice, the FDA informally notifies the sponsor that the application may proceed if the IND application is in order.<sup>37</sup>

The IND application is based on prior preclinical investigations in the laboratory and usually on animals. The FDA does not directly supervise preclinical investigations, but rather considers the sufficiency of preclinical investigations in the context of the IND approval process.<sup>38</sup> The FDA does have good laboratory practice regulations, however, that manufacturers are expected to comply with in their conduct of preclinical studies.<sup>39</sup>

If the FDA does not object to an IND application, the sponsor can begin clinical trials. Before the clinical trials begin, however, the sponsor or investigator conducting the trial must obtain the approval of the Institutional Review Board or IRB (also called the research ethics review board, or research ERB) of any institution in which the research will be conducted.<sup>40</sup> If the research is to be conducted in the community rather than in an institution, an independent (commercial) IRB might be consulted.<sup>41</sup>

---

<sup>32</sup> 21 C.F.R. § 312.23.

<sup>33</sup> *Id.*

<sup>34</sup> 21 C.F.R. § 312.23(a)(1)(iv).

<sup>35</sup> 21 U.S.C. § 355(i)(2).

<sup>36</sup> 21 U.S.C. § 355(i)(3); 21 C.F.R. § 312.42.

<sup>37</sup> See Geoffrey M. Levitt et al., 'Human Drug Regulation', in David G. Adams et al. (eds.), *Fundamentals of Law and Regulation: An In-depth Look at Therapeutic Products II* (1997), at 159-63.

<sup>38</sup> See 21 C.F.R. § 312.23(a)(8).

<sup>39</sup> 21 C.F.R. pt. 58.

<sup>40</sup> 21 C.F.R. §§ 56.103; 312.23(a)(1)(iv).

<sup>41</sup> See Institute of Medicine, 'Responsible Research: A Systems Approach to Protecting Research Participants', (2002), at 85-86.

The IRB's task is to review the ethics of the proposed study. A major focus of this review is the process through which informed consent to participate in the study is obtained from the research participants.<sup>42</sup> An IRB's other concerns in reviewing research proposals include: assuring that risks to research participants are minimized and that the potential benefits of a study outweigh its risks, making sure that vulnerable populations are protected and that selection of research participants is equitable, and providing for the protection of the privacy and confidentiality of research participants.<sup>43</sup> The IRB also has responsibility for continuing review of all studies under its purview on at least an annual basis.<sup>44</sup>

Once IRB approval is obtained, clinical trials can begin. As elsewhere in the world, clinical investigations are typically divided into three phases. The first phase, involving a small number of healthy subjects, examines the metabolism and pharmacologic actions of the drugs, evaluates side effects associated with increasing dosages, and begins to look at effectiveness.<sup>45</sup> Phase two investigations involve larger groups of participants, use participants that suffer from the disease or condition addressed by the drug, and focus more on effectiveness, though they continue to examine side effects as well.<sup>46</sup> At the end of the second phase, the sponsor usually meets with the FDA to discuss design issues for the phase three trials. Phase three trials can begin with FDA clearance if the sponsor can produce "preliminary evidence suggesting the effectiveness of the drug".<sup>47</sup> They involve from several hundred to several thousand persons, often at multiple locations.<sup>48</sup> Phase three trials focus on effectiveness, though long-term and rarer side effects are also monitored.

At any point in a clinical trial, the FDA can impose a "clinical hold" (that is, put a hold on the continuation of the trial). Clinical holds can be imposed for a variety of reasons, including an unreasonable risk to patients, use of improperly qualified investigators, deficiencies in the protocol or the failure of the study to show the effectiveness of the drug.<sup>49</sup> The FDA can also withdraw or suspend the IND for more serious problems.<sup>50</sup>

At the successful end of phase three, the sponsor applies for approval to market the drug through a new drug application (NDA).<sup>51</sup> Once the FDA "receives" an NDA, it has sixty days to decide whether to accept the NDA for filing.<sup>52</sup> The FDA accepts an NDA for filing only if the NDA is "sufficiently complete to permit a

---

<sup>42</sup> 21 C.F.R. §§ 56.109(b) & (c), 56.111(a)(4).

<sup>43</sup> 21 C.F.R. § 56.111.

<sup>44</sup> 21 C.F.R. § 56.109(f).

<sup>45</sup> 21 C.F.R. § 312.21(a).

<sup>46</sup> 21 C.F.R. § 312.21(b).

<sup>47</sup> 21 C.F.R. § 321.21(c).

<sup>48</sup> 21 C.F.R. § 312.21(c).

<sup>49</sup> 21 C.F.R. § 312.42(b).

<sup>50</sup> 21 C.F.R. § 312.44.

<sup>51</sup> 21 U.S.C. § 355(b).

<sup>52</sup> 21 C.F.R. § 314.101(a).

substantive review”.<sup>53</sup> The FDA can refuse the filing of a NDA on several grounds, usually based on incompleteness or lack of necessary certifications regarding the clinical trials.<sup>54</sup> Once the FDA accepts an application, it has 180 days to approve or disapprove the application.<sup>55</sup> In practice, the approval process often takes much longer (on average fifteen months in 2002), but legislation in recent years authorizing the FDA to charge user fees for new drug approvals has resulted in much faster action by the FDA than was possible before.<sup>56</sup>

The FDA may only approve a drug if there is “substantial evidence” that the drug is safe and effective.<sup>57</sup> “Substantial evidence” is defined to mean evidence from adequate and well-controlled clinical studies.<sup>58</sup> Historically, the FDA required two independent phase three studies, though recent legislation now permits approval based on only one study.<sup>59</sup> A major concern of the FDA in the final NDA process is the wording of labeling, which must provide proper directions for use and disclose risks and side-effects.<sup>60</sup> Another concern is review of the manufacturing process through which the drug will be produced.<sup>61</sup> The FDA may also require ongoing “Phase four” studies of an approved drug in order to acquire additional information about safety and effectiveness.<sup>62</sup>

During the NDA process, the FDA reviews the conduct of the clinical trials through which the drug was investigated. A sponsor or investigator that violates research protocols or conducts trials unethically risks the disapproval of the new drug application and the consequent loss of the millions of dollars spent on the trials. The approval process, therefore, offers some protection to research participants, though the adequacy of this protection is often debated.

The FDA periodically inspects clinical investigators, research sponsors, contract research organizations, institutional review boards and non-clinical (animal) laboratories. Inspections of investigators may be oriented toward a specific study or toward a more general review of an investigator’s performance. These inspections are quite uncommon—a recent Office of Inspector General Report estimated that only one percent of clinical trial sites were inspected between 2000 and 2005.<sup>63</sup> These investigations, moreover, usually result in no more than suggestions for improved practice, but can result in a warning letter identifying serious rule violations or, at

---

<sup>53</sup> 21 C.F.R. § 314.101(a)(1).

<sup>54</sup> 21 C.F.R. § 314.101(d).

<sup>55</sup> 21 U.S.C. § 355(c)(1).

<sup>56</sup> See Geoffrey M. Levitt et al., *supra* note 37, at 174-76.

<sup>57</sup> 21 U.S.C. § 355(d).

<sup>58</sup> *Id.*

<sup>59</sup> *Id.*

<sup>60</sup> See 21 C.F.R. pt. 201.

<sup>61</sup> See 21 C.F.R. § 314.125(b)(1).

<sup>62</sup> See Geoffrey M. Levitt et al., *supra* note 37, at 179.

<sup>63</sup> Office of Inspector General (HHS), *The Food and Drug Administration’s Oversight of Clinical Trials (OEI-01-06-00160)* (2007), at ii, available at <http://www.oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf> (last visited Feb. 9, 2009).

worst, in an administrative action to disqualify the investigator or IRB from participation in further investigation.<sup>64</sup> In a recent undercover investigation, the Government Accountability Office was able to register a bogus IRB with the Department of Health and Human Services strictly through online and fax communications, without any human interaction, and to use the fake IRB to get a fictitious medical device company approved to receive federal funds to do medical research.<sup>65</sup> The GAO also succeeded in getting an actual IRB to approve a fictitious research proposal, designed to be unsafe, strictly on the basis of e-mail and fax communications.<sup>66</sup>

### 3 United States Participation in International Harmonization Efforts

The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use was launched in 1990 in an effort to simplify and expedite the drug approval process for pharmaceutical manufacturers to gain access to the world's three largest pharmaceutical markets—the United States, Europe and Japan.<sup>67</sup> The ICH includes representatives of the regulatory bodies from the U.S., Europe and Japan, and of each of their peak pharmaceutical associations, as well as three observers (the World Health Association, European Free Trade Association and Health Canada) and the International Pharmaceutical Manufacturer's Association.<sup>68</sup> Over the years, the ICH has issued a number of Guidelines on various pharmaceutical topics, including good clinical trial practices. The most important of these is the Good Clinical Practices Guideline (E6) issued in 1996, although other Guidelines (e.g. E7, geriatric trials; E8, general considerations for clinical trials; E10, choice of control group; and E11, pediatric trials) are also important. The ICH E6 GCP Guideline is reflected in EC Directive 2001/20/EC.<sup>69</sup> E6 was also published by the EMEA as CPMP/ICH/135/95.<sup>70</sup>

The status of ICH Guidelines under United States law is unclear. Proposed ICH Guidelines are published by the FDA for comment in the Federal Register, the official Administrative Digest of the United States. Final Guidelines are also published

<sup>64</sup> See 21 C.F.R. §§ 56.120, 56.121, 312.70, 812.119.

<sup>65</sup> GAO, *Human Subjects Research: Undercover Tests Show the Institutional Review Board System is Vulnerable to Unethical Manipulation* (2009).

<sup>66</sup> *Ibid.*, two other IRBs refused to approve it.

<sup>67</sup> See History and Future of the ICH, <http://www.ich.org/cache/html/355-272-1.html>.

<sup>68</sup> See Structure of the ICH, <http://www.ich.org/cache/html/510-272-1.html>.

<sup>69</sup> See Council Directive 2001/20/EC, 2001 O.J. (L 106) 34 (EC) hereinafter EC Directive; Kai Purnhagen, 'The Challenge of Globalization in Pharmaceutical Law – Is an International Drug Approval System Modeled After the European System Worth Considering?', 63 *Food & Drug L. J.* 623, 638 (2008); Markus Schott, 'Medical Research on Humans: Regulation in Switzerland, the European Union, and the United States', 60 *Food & Drug L. J.* 45, 64 (2005).

<sup>70</sup> EMEA, *Note for Guidance on Good Clinical Practice, (CPMP/ICH/135/95)* (Jul. 1997), available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf> (last visited Feb. 9, 2009).

by the FDA in the Federal Register as “notices”. The Guidelines are not promulgated under the legislative rule requirements of the U.S. Administrative Procedures Act, however, and do not have the status of law. The E6 FDA Notice states:

This Guideline represents the agency’s current thinking on good clinical practices. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statutes, regulations or both.<sup>71</sup>

The Guideline is, that is to say, an informal statement of policy, but not law binding either the FDA or entities regulated by it. To the extent that the ICH GCP Guidelines vary from the FDA’s own regulatory requirements therefore (and they do in some respects), the FDA’s regulations govern.

Nevertheless, the ICH GCP are endorsed as the FDA’s “current thinking on good clinical practices”, and to the extent that they do not contradict the U.S. law or regulations, clinical trial sponsors can rely on them. Insofar as the European Directive 2001/20/EC also reflects the ICH GCP Guidelines, the EC and FDA requirements are now cousins, although not twins. Indeed, since the FDA regulations antedated the ICH Guidelines and the EC Guidelines postdated them, their relationship is perhaps best described as uncle and nephew.

Further, the ICH GCP do play a more direct role in U.S. regulatory practice. An ever increasing number of clinical trials relied on to introduce pharmaceuticals into U.S. markets are performed abroad. In 2006, forty-one percent of principal investigators regulated by the FDA were located outside the United States.<sup>72</sup> Many of these clinical trials are performed under a U.S. investigational new drug application, and thus must conform to FDA clinical trial regulations. Many, however, are not conducted under a U.S. IND, but are used subsequently to support a new drug approval application to the FDA.

As noted earlier, an FDA regulation published in 2008 states that foreign clinical studies not conducted under a U.S. investigational new drug application must be conducted “in accordance with good clinical practices”, including review and approval by an independent ethics committee.<sup>73</sup> Although the text of the rule itself does not refer to ICH E6, the preamble makes it very clear that ICH E6 embodies the good clinical practices referred to by the rule. Insofar as the Directive 2001/20/EC also embodies the ICH GCP Guidelines, clinical trials performed under the EC Directive should be acceptable to support a new drug application by the FDA. To that extent, clinical trials conducted under the EC Directive are acceptable for drug approval in the U.S.

---

<sup>71</sup> FDA, Notice: International Conference on Harmonization; Good Clinical Practice: Consolidated Guideline; Availability, 62 Fed. Reg. 25692, 25692 (May 9, 1997).

<sup>72</sup> Carolyne R. Hathaway et al., ‘Looking Abroad: Clinical Drug Trials’, 63 *Food & Drug L. J.* 673, 674 (2008); see also Office of Inspector General (HHS), *The Globalization of Clinical Trials: A Growing Challenge of Protecting Human Subjects (OEI-01-00-00190)* (2001), available at <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-00-00190.pdf> (last visited Feb. 9, 2009).

<sup>73</sup> 21 C.F.R. § 312.120(a)(1)(i).

#### **4 The Regulation of Clinical Trials in the United States as Compared to Regulation in Europe Under Directive 2001/20/EC of 4 April 2001**

The basic FDA regulations governing the protection of human participants in clinical trials are found in 21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 50, governing protection of human subjects, and 21 CFR Part 56, governing institutional review boards. Also relevant are Part 312, dealing with the investigational new drug application, and Part 314, addressing applications for FDA approval to market a new drug. In general, the FDA regulations are more detailed and specific than the corresponding provisions of the EC Directive, as the EC Directive is intended to provide the framework for the adoption of member state laws, regulations and administrative provisions, while the FDA regulations are themselves directly binding regulation.<sup>74</sup>

The EC Directive governs clinical trials intended to ascertain the safety and/or efficacy of investigational medicinal products, but does not apply to non-interventional trials, i.e. studies where medicinal products are prescribed in accordance with the terms of their marketing authorization and patients are not assigned to a particular treatment strategy in accordance with a prior trial protocol.<sup>75</sup> The FDA IND rules similarly apply to clinical investigations involving new drugs and biologics for which approval is required under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (governing drugs) or Public Health Services Act (governing biologics).<sup>76</sup> They are subject to a similar exception for investigations involving lawfully marketed drugs that are not intended to support new indications for use or other significant labeling changes, and that comply with specific requirements, as well as several other minor exceptions.<sup>77</sup>

Under EC Directive Article 9, a clinical trial may not begin unless the sponsor has 1) obtained approval from an ethics committee, and 2) not been informed of non-acceptance by a competent regulatory authority (or, with respect to certain kinds of trials, has received written authorization).<sup>78</sup> This procedure for initiating clinical trials is quite similar to the U.S. procedures described above, and varies primarily in details (U.S. procedures allow thirty days for IND approval, while the EC Directive generally allows sixty days;<sup>79</sup> the ethics committee is denominated as an institutional review board (IRB) under U.S. procedure). The EC Directive, however, contains some provisions not found in the U.S. procedure, including special separate requirements for certain medicinal products and biologics,<sup>80</sup> and a provi-

---

<sup>74</sup> EC Directive, art. 22. The EC Directive also recognizes that further detailed Guidelines will be published by the Commission.

<sup>75</sup> EC Directive, arts. 1.1, 2(a) & (c).

<sup>76</sup> 21 C.F.R. §§ 312.1, 312.2(a).

<sup>77</sup> 21 C.F.R. § 312.2.

<sup>78</sup> EC Directive, art. 9.1.

<sup>79</sup> 21 U.S.C. § 355(i)(2); EC Directive, art. 9.

<sup>80</sup> EC Directive, arts. 9.5, 9.6, 9.7.

sion permitting only one amendment to an application in response to a notification of non-acceptance.<sup>81</sup> The U.S. rules also contain provisions not found in the EC Directive, including provision for “treatment INDs” to treat serious or immediately life threatening diseases when no comparable or satisfactory alternative drug or other therapy is available outside of an existing clinical trial under certain circumstances,<sup>82</sup> and for the use of investigational drugs prior to the approval of an IND in bioemergency situations.<sup>83</sup>

The FDA rules are more directive in defining the composition of an IRB than are the EC rules in describing the composition of an ethics committee. Under FDA rules, for example, an IRB must have at least five members with varying backgrounds; should include both men and women; must include at least one member whose primary concerns are with science, at least one whose primary concerns are nonscientific, and at least one member not affiliated with the institution; and should include members representing diverse backgrounds and with special experience or knowledge in dealing with vulnerable populations that are subject to research supervised by the IRB.<sup>84</sup> The FDA IRB regulations also address IRB member conflicts of interest, prohibiting participation by members in the initial or ongoing review of projects as to which they have interest conflicts except to provide information.<sup>85</sup> By contrast, the EC Directive is far less specific, only requiring that ethics committees be constituted by member states, be independent and have healthcare professionals, as well as non-medical members.<sup>86</sup>

The FDA IRB rules are based, in part, on the traditional U.S. understanding (reflected in the name “institutional review board”) that IRBs are institution-based to supervise the research of particular institutions, and thus in all likelihood are small, numerous and exposed to conflicting interests. The EC Directive is based on the understanding that the nature of ethics committees will vary among member states, and that committees may be national or regional, instead of local in nature, thus great specificity is neither necessary nor desirable. With the growth of independent and coordinated IRBs, the trend in the United States in recent years, however, has been to move away from strictly local review of research. A recent report by the IOM recommended that the U.S. abandon the term IRB in favor of the term research ethics review board (ERB), in part to reflect a decreasing emphasis on the need for local review.<sup>87</sup>

The tasks of the IRB and ethics committees in reviewing research protocols are quite similar under the FDA rules and the EC Directive. Both focus on the weighing of risks and benefits and on the informed consent of the research participant. There are subtle differences between the way in which the Directive and FDA rules handle

---

<sup>81</sup> EC Directive, art. 9.3.

<sup>82</sup> 21 C.F.R. §§ 312.34, 312.35.

<sup>83</sup> 21 C.F.R. § 312.36.

<sup>84</sup> 21 C.F.R. § 56.107.

<sup>85</sup> 21 C.F.R. § 56.107(e).

<sup>86</sup> EC Directive, art. 2(k).

<sup>87</sup> Institute of Medicine, *supra* note 41, at 70-72.

risk assessment and informed consent, however, that might be important in particular cases. The Directive, for example, requires the ethics committee to balance the anticipated benefits “to the individual trial subject and other present and future patients” and the “anticipated therapeutic and public health benefits” against the risks and inconveniences of the trial,<sup>88</sup> while the FDA rules require that risks be reasonable “in relation to anticipated benefits, if any, to subjects and the importance of the knowledge that may be expected to result”.<sup>89</sup> Also, the FDA has a separate rule on informed consent that describes in greater detail than the EC Directive what must be covered in the consent process and document.<sup>90</sup> This rule addresses through the informed consent process certain elements that are independently considered in the EC Directive, such as the rights to withdraw from a clinical trial, to know whom to contact for further information or to compensation for research injury, if any is available.<sup>91</sup>

There are also other distinctions between the specific requirements of the EC Directive and FDA rule that are likely to result in substantive differences in practice. The FDA rule explicitly requires IRBs to assure that risks to participants are minimized by using procedures consistent with sound research design and, when possible, to take advantage of medical procedures already being performed on the subject.<sup>92</sup> Risk minimization is not directly addressed by the EC Directive, though implicit in its requirements. The EC Directive, on the other hand, requires that the medical care of subjects be under the responsibility of a doctor or dentist, an issue not addressed by the FDA human subject protection rules, though obliquely covered by the drug approval statute, which requires that patients to whom investigational drugs are administered be under the personal supervision of an investigator.<sup>93</sup> The EC Directive has special rules for clinical trials concerning gene therapy, somatic cell therapy and medicinal products containing genetically modified organisms, and prohibits modification of the germ line.<sup>94</sup> The FDA rules do not have special provisions for review of genetic therapy clinical trials, but federally-funded clinical trials are overseen by a special body, the Recombinant DNA Advisory Committee of the Office of Biotechnology Activities (OBA), and the FDA urges applicants for FDA approval to have gene therapy research reviewed by the OBA as well.<sup>95</sup>

The FDA rules require that IRBs assure that selection of subjects is equitable, and that IRBs take into account the special problems of research involving vulnerable populations (including children, prisoners, the physically or mentally handicapped and members of disadvantaged communities), and assure that additional safeguards

---

<sup>88</sup> EC Directive, art. 3.2(a).

<sup>89</sup> 21 C.F.R. § 56.111(a)(2); EC Directive, art 3.2.

<sup>90</sup> 21 C.F.R. pt. 50.

<sup>91</sup> Cf. EC Directive, arts. 3.2(e), 3.4, 6.3(h); 21 C.F.R. § 50.25(a)(6), (7) & (8).

<sup>92</sup> 21 C.F.R. § 56.111(a)(1).

<sup>93</sup> Compare 21 U.S.C. § 355(i)(1)(B), with EC Directive, art. 3.3.

<sup>94</sup> EC Directive, art. 9.6. See also arts. 6.7 and 9.4, providing longer time periods for review of clinical trials concerning genetic intervention.

<sup>95</sup> See Nancy M.P. King, ‘RAC Oversight of Gene Transfer Research: A Model Worth Extending?’, 30 *J. L. Med. & Ethics* 381, 381 (2002).

are included in studies involving these populations.<sup>96</sup> The EC Directive does not address equitable selection, but has specific articles providing special protections in clinical trials involving minors or incapacitated adults that address issues affecting these populations more specifically.<sup>97</sup>

Article 4 of the EC Directive provides several additional protections for minors involved in clinical trials, including: 1) a requirement of informed consent by the minor's parent or legal representative, which must represent the minor's presumed will; 2) the provision of as much information to the minor as the minor is capable of understanding and consideration of the explicit wish of a minor capable of forming an opinion to withdraw from or not participate in a trial; 3) a requirement that the research must relate directly to a clinical condition from which the minor concerned suffers, can only be conducted on minors, or is of direct benefit to patients like the minor and must be carried out to validate research done on adults; 4) the trials have been designed to minimize pain, discomfort, fear and foreseeable risk; 5) the ethics committee has pediatric expertise or has taken advice from pediatric experts.<sup>98</sup>

The FDA rules also have special provisions pertaining to children, but the approach they take is quite different. The basic factor determining the level of protection provided children involved in research under the FDA rules is the level of risk that the clinical trial presents. If a clinical investigation presents only minimal risk (risk similar to that encountered in ordinary life or with routine physical or psychological tests), only one parent need consent and the assent of the child can be waived if necessary.<sup>99</sup> Where a clinical investigation presents more than minimal risk but holds out the prospect of direct benefit to the child research subject and the risk is justified by the anticipated benefits, only one parent need consent, and the intervention may be allowed to proceed without the child's assent if the benefit is important enough and not otherwise available.<sup>100</sup> If research does not promise direct benefit to a child, but represents "only a minor increase over minimal risk", and is likely to yield generalizable knowledge relevant to the child's condition, the IRB can approve the research, but must get the consent of both parents and the assent of the child, if possible.<sup>101</sup> Research on children not meeting any of these requirements must be approved by the FDA Commissioner.<sup>102</sup>

The EC Directive also contains an article on clinical trials on incapacitated adults incapable of giving informed consent. The Directive's requirements are quite similar to those applied to research involving children, except that the research must relate "directly to a life-threatening or debilitating clinical condition from which the incapacitated adult concerned suffers".<sup>103</sup> The FDA rules impose no similar requirement

---

<sup>96</sup> 21 U.S.C. § 56.111(a)(3) & (b).

<sup>97</sup> EC Directive, arts. 4, 5.

<sup>98</sup> EC Directive, art. 4.

<sup>99</sup> 21 C.F.R. §§ 50.51, 50.55(d), (e)(1).

<sup>100</sup> 21 C.F.R. §§ 50.52, 50.55(c), (e)(1).

<sup>101</sup> 21 C.F.R. §§ 50.53, 50.55(e)(2).

<sup>102</sup> 21 C.F.R. § 50.54.

<sup>103</sup> EC Directive, art. 5(e).

on research involving incompetent adults. All the FDA rules require is informed consent from the subject's legally authorized representative.<sup>104</sup> Further, the FDA regulations permit research without consent on persons incapable of communicating or of giving legally effective consent where the subject faces a life-threatening situation, and there is no alternative approach offering an equal or greater chance of success and insufficient time to contact a legally-authorized representative.<sup>105</sup> A separate regulation permits IRBs to approve in advance clinical trial protocols to test products to be used in emergencies, which can be implemented without consent when the patient is unable to consent because of the patient's medical condition and no legally-authorized representative is available.<sup>106</sup>

Both the FDA rules and the EC Directive require consideration of issues of privacy and confidentiality, though the EC Directive refers to a separate EC Directive on privacy, and also includes reference to the right of physical and mental integrity.<sup>107</sup> Both address the supervision of multicenter trials, with the EC Directive providing for a single opinion from each member state in which a part of the trial is conducted, and the FDA rules allowing either joint reviews or, to avoid duplication, for one IRB to rely on the opinion of another.<sup>108</sup> Finally, the FDA rules recognize the possibility of expedited review for certain kinds of research involving minimal risk and for minor changes in existing protocols, as well as for the waiver of informed consent in certain situations involving national security.<sup>109</sup> The EC Directive does not address such exceptions.

One of the most important differences between the two regulatory regimes is that the EC Directive requires an ethics committee to consider whether compensation for research subjects' injury or death is available, while the FDA rules only require disclosure of whether or not compensation is available as part of the informed consent process.<sup>110</sup> The EC Directive also requires that arrangements are made for indemnification and insurance of investigators and sponsors, a necessary concomitant of the subject's right to compensation for injury.<sup>111</sup> A recent report of the Institute of Medicine reviewing human research participant protection in the U.S., recommended that a right to compensation for research subjects—at least for medical and rehabilitation costs—be recognized in the U.S., but even this limited right is not yet specified by federal law.<sup>112</sup>

Both the FDA rules and the EC Directive contemplate continuing oversight of research by regulatory authorities and by ethics committees or IRBs; for exam-

---

<sup>104</sup> 21 C.F.R. § 50.20.

<sup>105</sup> 21 C.F.R. § 50.23.

<sup>106</sup> 21 C.F.R. § 50.24.

<sup>107</sup> 21 C.F.R. § 50.25(a)(7); EC Directive, art. 3.2(c).

<sup>108</sup> 21 C.F.R. § 56.114; EC Directive, art. 7.

<sup>109</sup> 21 C.F.R. §§ 50.23, 50.24, 56.104, 56.110.

<sup>110</sup> Compare 21 C.F.R. § 50.25(a)(6), with EC Directive, art. 6.3(h).

<sup>111</sup> EC Directive, arts. 3.2(f), 6.3(i).

<sup>112</sup> Institute of Medicine, *supra* note 41, at 188-95. If research is conducted negligently, the researcher or sponsor may be liable for injury caused by the negligence under regular state tort law.

ple, both require committee or board review of substantial protocol amendments.<sup>113</sup> Both also require the reporting of adverse events and serious adverse reactions.<sup>114</sup> The EC rules require investigators to report serious adverse events to sponsors, except for reports involving the death of a subject, which must also be made to ethics committees.<sup>115</sup> In turn, sponsors have an obligation to report serious and unexpected adverse reactions to regulatory authorities and the ethics committee, as well as to provide an annual listing of such reactions.<sup>116</sup> Similarly, the FDA rules require investigators to report adverse events to sponsors, and sponsors to report serious and unexpected adverse events to the FDA.<sup>117</sup>

IRBs have an obligation to review clinical trials on a continuing basis, including review of adverse event reports from investigators. Many clinical trials in the United States are now also monitored by Data Safety Monitoring Boards (or Data Monitoring Committees); responsible for reviewing not only adverse events, but also data on the effects of the trial, and that have the authority to recommend early termination of a trial where necessary to protect research participants.<sup>118</sup> Similarly, the Directive calls for regulatory authorities of EC member states to take action where a trial's authorization conditions are not being observed or where there are doubts about a trial's safety or scientific validity.<sup>119</sup> The EC Directive, like the FDA procedures described in the first section of this report, provides for periodic inspections by competent regulatory authorities to assure compliance with good clinical practices.<sup>120</sup> Finally, both the EC Directive and FDA rules authorize suspending or terminating a clinical trial, although the FDA procedures for imposing a "clinical hold" or terminating a trial are much more extensive than those sketched out in the Directive.<sup>121</sup>

## 5 Current Debates in Pharmaceutical Regulation in the U.S.

The United States Food and Drug Administration has historically been one of the most respected agencies of the United States government, esteemed both for its scientific expertise and for its effectiveness in protecting the public from unsafe drugs and devices. Its reputation has suffered in recent years, however, and it is

---

<sup>113</sup> 21 C.F.R. §§ 56.109(f), 312.66; EC Directive, art. 10(a).

<sup>114</sup> EC Directive, arts. 16, 17.

<sup>115</sup> EC Directive, art. 17.

<sup>116</sup> EC Directive, art. 18.

<sup>117</sup> 21 C.F.R. §§ 312.33, 312.64(b).

<sup>118</sup> See Institute of Medicine, *supra* note 41, at 154-156; U.S. Food and Drug Administration, *Draft Guidance of Clinical Trial Sponsors: On the Establishment of Clinical Trial Data Monitoring Committees* (2001).

<sup>119</sup> EC Directive, art. 12.

<sup>120</sup> EC Directive, art. 15.

<sup>121</sup> 21 C.F.R. §§ 312.42-312.48; EC Directive, art. 12.

now viewed by some to be a troubled agency. A recent report of the Government Accountability Office identified the FDA as a “high risk area”, citing the agency’s generally inadequate resources and difficulties in inspecting foreign manufacturers, monitoring post-market product safety, reviewing materials used for promoting drugs and devices, and overseeing clinical trials.<sup>122</sup> The Report noted that the FDA had inspected only one percent of clinical trial research sites in the years 2000 to 2005, and that it was not adequately considering the effects of drugs on the elderly and on women.

There are a number of sources and expressions of the FDA’s troubles. Historically, the FDA’s primary objective was thought to be protecting the public from unsafe and ineffective drugs and devices. In the 1980s and 1990s, critics emerged who complained that the FDA was too risk averse and stood in the way of medical progress. In part, this criticism came from persons with HIV/AIDs, cancers and other very serious diseases who believed that the FDA was delaying the availability of potentially life-saving therapies. Pro-market advocacy groups, which reflexively oppose regulation, also criticized the FDA for its excessively paternalistic interference in the market. Finally, and not surprisingly, the drug companies generally favor more rapid access to markets.

One response to the call for more rapid approval of medical products has been increasing reliance on user fees to finance the drug review process. In 2007, user fees from drug companies accounted for over \$305,000 of the FDA’s total budget of \$1.6 million.<sup>123</sup> However, as user fee funding has increased, FDA funding through public revenues has not experienced proportionate growth, leaving the FDA dramatically short on staff.<sup>124</sup> Until recently, moreover, user fees have been used only for the new drug review process, skewing the mission of the FDA toward drug approvals at the expense of other key functions, like oversight of the ongoing production of drugs and drug safety. The demand for rapid access to drugs also led to the creation of a process for providing greater flexibility and expedited handling of drugs treating life-threatening and severely-debilitating illnesses,<sup>125</sup> as well as a procedure for accelerated approval of new drugs for serious or life-threatening conditions based on surrogate endpoints likely to predict clinical benefit.<sup>126</sup> Finally, regulations have been adopted to allow “compassionate use” of investigational drugs for treatment outside of clinical trials,<sup>127</sup> and for personal importation of unapproved drugs from other countries for personal use for serious conditions.<sup>128</sup>

---

<sup>122</sup> Government Accountability Office, *High Risk Series: An Update*, GAO-09-271 (2009), at 18.

<sup>123</sup> Peter B. Hutt, ‘The State of Science at the Food and Drug Administration’, 60 *Admin. L. Rev.* 431, 452-55 (2008).

<sup>124</sup> *Id.*, at 450-59.

<sup>125</sup> 21 U.S.C. § 356; 21 C.F.R. §§ 312.80-312.88.

<sup>126</sup> 21 C.F.R. § 314.510.

<sup>127</sup> 21 C.F.R. § 312.34.

<sup>128</sup> Peter S. Reichertz & Melinda S. Friend, ‘Hiding Behind Agency Discretion: The Food and Drug Administration’s Personal Use Drug Importation Policy’, 9 *Cornell J. L. & Pub. Pol’y* 493, 493-94 (2000).

These trends, have, in turn been accompanied by other concerns. First, after a number of years in which the FDA was under a great deal of pressure to get out of the way of approval of new medicinal products, it is now facing a renewed concern about drug safety. A number of situations arose in the early 2000s in which widely-used drugs turned out to have serious and unappreciated side-effects, including VIOXX and other NSAIDs and anti-depressants in children, and in which it was widely believed that the FDA had had access to data that should have raised questions as to the safety of the drug, and that it failed to take action. Both the Government Accountability Office and Institute of Medicine called for reform of the FDA's patient safety and post-marketing surveillance efforts.<sup>129</sup> This in turn led to legislation to increase funding for post-market surveillance and to expand the FDA's authority to require post-market studies and to monitor adverse drug reactions. Debate about the FDA's capacity to monitor drug safety and about the need for a separate drug safety agency is, however, ongoing.

Despite renewed concerns about patient safety, pressure to expand and speed access to drugs also continues. In a controversial recent case, a group of terminally ill patients sued the FDA, claiming that they had a right under the United States Constitution to access to investigational products that had passed phase I clinical safety trials but that had not yet been approved for marketing. They argued that the "liberty" interest protected by the Due Process Clause of the Constitution embraced "the right of a terminally ill patient with no remaining approved treatment options to decide, in consultation with his or her own doctor, whether to seek access to investigational medications that the [FDA] concedes are safe and promising enough for substantial human testing".<sup>130</sup> The plaintiffs argued that the common law had long recognized a right to self-preservation in life-threatening situations, as exemplified in the doctrines of necessity, self-defense, and protection from tortious interference in rescue. The trial court rejected the plaintiff's claim, but a panel of the Court of Appeals reversed the lower court. The full panel of the District of Columbia Court of Appeals, however, reinstated the trial court's decision ending the case. The court rejected the claim that a fundamental liberty interest was involved in the case, and upheld the rationality of the FDA's action.<sup>131</sup> Still, the case illustrates the continuing tension between, on the one hand, the desire to expedite access to medicinal products addressing life-threatening medical situations, and on the other, to protect the public against unsafe or ineffective drugs.

Another major continuing debate in the United States concerns generic drug approval. The U.S. rigorously protects the patent rights of manufacturers of new drugs and does not impose price controls on new, brand name drugs. It also allows for a patent extension of up to five years for drug producers who use up most of their

---

<sup>129</sup> Government Accountability Office, *Drug Safety: Improvement Needed in FDA's Postmarket Decision-making and Oversight Process*, GAO-06-402 (2006), at 36-38; Institute of Medicine, *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public* (2006), §§ 5-1 – 5-17.

<sup>130</sup> *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 495 F.3d 695, 701 (D.C.Cir. 2007).

<sup>131</sup> *Id.*, at 703, 713.

patent protection period in the drug approval process, as well as a variety of “market exclusivity” periods which protect patented drugs from generic competition in order to fulfill various public policy goals, such as promoting pediatric testing or the discovery of orphan drugs.<sup>132</sup> Once a product reaches the end of patent and market exclusivity protection, on the other hand, it is the policy of the U.S. to encourage vigorous generic competition, as generic competition is our primary strategy for controlling drug costs. Generic drugs are approved based on their demonstrated equivalence to approved drugs, and are not required to undergo the clinical trials that new drugs must undergo.<sup>133</sup>

Because generic competition dramatically reduces the profitability of brand-name drugs, brand-name drug companies vigorously resist approval of generics. This frequently results in litigation, much of it of questionable utility. Brand-name drug and generic manufacturers also enter into agreements whereby the brand-name manufacturers settle litigation by paying the generic manufacturers to keep their products off the market. These “settlements” raise important issues under the antitrust laws.<sup>134</sup> Congress recently adopted legislation providing for approval of generic biologic products (called “bio-similars”) as part of national health care reform legislation.<sup>135</sup>

Finally, there has also been concern expressed in recent years that the FDA has allowed politics to interfere with its scientific mission. One focus of this concern was the controversy surrounding the moving of the “Plan B” morning-after contraception pill from prescription to over-the-counter status in 2006. Although both the FDA’s expert advisory committee and staff recommended approving the drug for over-the-counter use, top FDA management resisted the switch, apparently for political reasons.<sup>136</sup> Only after a lawsuit was filed and members of the Senate threatened to hold up confirmation of the FDA Administrator, was the Plan B switch approved, and even then only for women over 18. A subsequent Government Accountability Office investigation into the approval process found a number of irregularities.<sup>137</sup> Finally, a recent federal court decision struck down the limitation on access to women under 18, finding that the FDA’s decision was politically motivated and not made in good faith.<sup>138</sup>

---

<sup>132</sup> See Lars Noah, *Law, Medicine, and Medical Technology: Cases and Materials* (2nd ed. 2007), at 826-41, 861-90.

<sup>133</sup> 21 U.S.C. § 355(j).

<sup>134</sup> Lars Noah, *supra* note 132, at 890-908.

<sup>135</sup> Public Law 111-148, Title VII.

<sup>136</sup> See Alastair J.J. Wood, Jeffrey M. Drazen & Michael F. Greene, ‘A Sad Day for Science at the FDA’, 353(12) *New Eng. J. Med.* 1197, 1197-99 (2005).

<sup>137</sup> Government Accountability Office, *Decision Process to Deny Initial Application for Over-the-Counter Marketing of the Emergency Contraceptive Plan B Was Unusual*, GAO-06-109 (2006), at 13-28.

<sup>138</sup> *Tummino v. Torti*, 2009 WL 750004 (S.D.N.Y. 2009).

## **6 Conclusion**

Both the EC Good Clinical Practice Guidelines and the FDA statute and regulations represent current practice in conducting ethical clinical trials and approving new drug products. While they differ in important ways, they also are quite similar, allowing global pharmaceutical companies to seek approval in both Europe and the U.S. based on the same trials. Both Europe and the U.S. continue to struggle with the thorny ethical issues presented by clinical trials and with the difficult problems raised by trying to balance expeditious access to new drugs with protection of the public health and safety. As both travel forward along this path, however, their paths are largely parallel, and perhaps will converge.



# Country Report New Zealand

## The Legal Regulation of Human Experimentation in New Zealand

P. D. G. Skegg

**Abstract** New Zealand health law has two distinctive characteristics: the “no-fault” compensation scheme, and the important role of Codes and Commissioners. The statutory compensation scheme has been in a state of continuous development since its introduction in the 1970s. There is now a wide-ranging concept of “treatment injury”. However, the statute has the effect of excluding many pharmaceutical trials from the ambit of that concept, and hence the scheme. A Code of Patients’ Right has legal effect in New Zealand, and this Code (along with the Health Information Privacy Code) applies to a great deal of health research. Both Codes make reference to ethics committees, which have also been in a state of constant evolution in New Zealand. There are some statutory ethics committees, but the most important health research ethics committees are those established (in exercise of statutory powers) in 2004. Half of their members (including the chairperson) are required to be laypeople, and the committees are not associated with the institutions in which research is conducted. There are some other research ethics committees, but these committees also have a large lay element and independent chairpersons. In addition to requiring approval from an ethics committee, clinical trials of medicines must also be conducted in accordance with the requirements of the Medicines Act 1981.

### 1 Introduction

This paper has been written in response to a request from Professor Dr. Dr. h.c. mult. Erwin Deutsch for an account of “the general rules of human experimentation in New Zealand especially the function of ethics committees”.<sup>1</sup> Professor Angelo has already provided helpful and wide-ranging accounts of the regulation of health

---

<sup>1</sup> E-mail, Deutsch to Skegg, 23 December 2008.

---

P. Skegg (✉)  
Faculty of Law, University of Otago, PO Box 56, 9012 Dunedin, New Zealand  
e-mail: peter.skegg@otago.ac.nz

research, and especially pharmaceutical trials, in New Zealand.<sup>2</sup> This being so, no attempt will be made here to traverse all of the ground already covered by Professor Angelo. The focus here will be mainly on the developments that have occurred since Professor Angelo's accounts were published. However, on occasions it will be necessary to place these developments in their broader context.

This chapter starts with a brief account of the distinctive characteristics of New Zealand health care law and their application to health research. This is followed by the main response to Professor Deutsch's request: an account of the structure and role of ethics committees in New Zealand. An appendix then provides an extract from a book, not widely available beyond New Zealand, that gives a very helpful account of the additional legal requirements relating to clinical trials of medicines in New Zealand.

## 2 The Distinctive Characteristics of New Zealand Health Law

New Zealand health law has two characteristics that set it apart from the law of other, usually comparable, common law jurisdictions. One is the "no-fault" compensation scheme. The other is the especially important role of Codes and Commissioners. Both these distinctive characteristics will be summarized here,<sup>3</sup> and the extent of their application (or otherwise) to health research examined.

### 2.1 *The Accident Compensation Scheme (and the Associated Statutory Bar)*

#### 2.1.1 Development

New Zealand's statutory compensation scheme has been in a state of continuous development since its introduction in the 1970s. Controversy and debate continue to surround many aspects of the scheme, but within New Zealand there is an overwhelming consensus that the statutory scheme is much better than the previous approach, which continues to characterize other common law jurisdictions.

---

<sup>2</sup> Anthony Angelo, 'Country Report New Zealand', in Erwin Deutsch & Jochen Taupitz (eds.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin: Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research: The Planned Revision of the Declaration of Helsinki* (2000), 115-147; Anthony Angelo, 'New Zealand Country Report', in Erwin Deutsch, Hans-Ludwig Schreiber, Andreas Spickhoff & Jochen Taupitz (eds.), *Die klinische Prüfung in der Medizin: Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine: European Rules on Trial* (2005), 93-122. See also John Dawson & Nicola Peart (eds.), *The Law of Research* (2003).

<sup>3</sup> For a much fuller account, see P.D.G. Skegg & Ron Paterson (gen. eds.), *Medical Law in New Zealand* (2006).

Cover for mishaps that occur in the course of health treatment or research is only a small aspect of the New Zealand scheme, which embraces accidents at work, on the roads, at home, in recreational pursuits, and elsewhere. Salary-related compensation, and other assistance, is provided to the victims of accidents that come within the ambit of the scheme. If the injury is one that falls within the statutory scheme, victims cannot seek compensatory damages by way of (for example) an action in negligence.

There have been several different phases in the scheme's application to injuries that have resulted from medical mishaps. They can be summarized as follows:

**Scheme 1** (Accident Compensation Act 1972) [amended before coming into force: see Scheme 2]: **no separate provision** for injuries resulting from medical conduct.

**Scheme 2** (1975–1992) (Accident Compensation Amendment Act 1974 and Accident Compensation Act 1982): **specific reference to “Medical, surgical, dental, or first aid misadventure”** (as part of the definition of “Personal injury by accident”), but did not specify what amounted to such misadventure; **left to courts to determine**.

**Scheme 3** (1992–2005): **statutory definitions of medical misadventure**.

Scheme 3A (Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Act 1992): statute provided that “‘Medical misadventure’ means personal injury resulting from medical error or medical mishap” and included narrow definitions of both of these terms (The Act also restricted very considerably the application of the statutory compensation scheme to mental injuries, excluded for the first time many pharmaceutical trials, and made no provision for compensation for pain and suffering.).

Scheme 3B (Accident Insurance Act 1998): made minor changes to the statutory definitions bearing on “medical misadventure”.

Scheme 3C (Injury Prevention, Rehabilitation, and Compensation Act 2001): further relatively minor changes to the statutory definitions bearing on what became the concept of “Personal injury caused by medical misadventure” (The Act also makes some provision for lump sum compensation for permanent impairment).

**Scheme 4** (which came into effect on 1 July 2005): a new **statutory concept of “treatment injury”** replaced that of “medical misadventure”: see below.

### 2.1.2 The Statutory Bar

A common element of all of the above Acts has been a statutory bar on civil actions for compensatory damages for injuries that come within the scope of the scheme (whether or not the injured person will in fact receive compensation under the scheme).<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> For the current provision, see the Injury Prevention, Rehabilitation, and Compensation Act 2001, s. 317.

### 2.1.3 The Current Provisions

In the current scheme, the concept of “treatment injury” plays a key role when it comes to injuries caused by medical treatment or research. The relevant provisions were (in effect) inserted into the Injury Prevention, Rehabilitation, and Compensation Act 2001 by a legislative amendment in 2005.<sup>5</sup> The new section 32 is especially important. It commences by providing that:<sup>6</sup>

- (1) **Treatment injury** means personal injury that is—
- (a) suffered by a person—
    - (i) seeking treatment from 1 or more registered health professionals; or
    - (ii) receiving treatment from, or at the direction of, 1 or more registered health professionals; or
    - (iii) referred to in subsection (7); and
  - (b) caused by treatment; and
  - (c) not a necessary part, or ordinary consequence, of the treatment, taking into account all the circumstances of the treatment, including—
    - (i) the person’s underlying health condition at the time of the treatment; and
    - (ii) the clinical knowledge at the time of the treatment.

Section 32 then goes on to specify that:<sup>7</sup>

- (2) **Treatment injury** does not include the following kinds of personal injury:
- (a) personal injury that is wholly or substantially caused by a person’s underlying health condition;
  - (b) personal injury that is solely attributable to a resource allocation decision;
  - (c) personal injury that is a result of a person unreasonably withholding or delaying their consent to undergo treatment.

And section 32 also makes clear that:<sup>8</sup>

- (3) The fact that the treatment did not achieve a desired result does not, of itself, constitute **treatment injury**.

<sup>5</sup> Injury Prevention, Rehabilitation, and Compensation Amendment Act (No. 2) 2005.

<sup>6</sup> Injury Prevention, Rehabilitation, and Compensation Act 2001, s. 32(1) (in consequence of the insertion of a new s. 32 and related provisions by the Injury Prevention, Rehabilitation, and Compensation Amendment Act (No. 2) 2005). Section 32(1)(a)(iii) makes reference to “subsection (7)”. This provision has the effect of bringing within the ambit of “treatment injury” some instances where a person (“person A”) suffers an infection that is a treatment injury and person A passes the infection on directly to any of the other people specified in paragraphs (a), (b), (c) or (d) of the subsection.

<sup>7</sup> *Ibid.*, s. 32(2).

<sup>8</sup> *Ibid.*, s. 32(3).

The next section, section 33, commences by providing that:

- (1) For the purposes of determining whether a treatment injury has occurred, or when that injury occurred, **treatment** includes—
  - (a) the giving of treatment;
  - (b) a diagnosis of a person’s medical condition;
  - (c) a decision on the treatment to be provided (including a decision not to provide treatment);
  - (d) a failure to provide treatment, or to provide treatment in a timely manner;
  - (e) obtaining, or failing to obtain, a person’s consent to undergo treatment, including any information provided to the person (or other person legally entitled to consent on their behalf if the person does not have legal capacity) to enable the person to make an informed decision on whether to accept treatment;
  - (f) the provision of prophylaxis;
  - (g) the failure of any equipment, device, or tool used as part of the treatment process, including the failure of any implant or prosthesis (except where the failure of the implant or prosthesis is caused by an intervening act or by fair wear and tear), whether at the time of giving treatment or subsequently;
  - (h) the application of any support systems, including policies, processes, practices, and administrative systems, that—
    - (i) are used by the organisation or person providing the treatment; and
    - (ii) directly support the treatment.

#### 2.1.4 The Exclusion

Although section 32(4)–(6) is expressed in terms of what is included within the scheme, section 32 has the effect of excluding from the scheme personal injuries that may result from a good many pharmaceutical trials, and some other trials as well.<sup>9</sup>

Section 32 applies only to treatment injuries and not (for example) to any trials that do not involve treatment in the broad sense of sections 32 and 33. But even if a trial has been carried out as part of treatment, and injury has resulted, the provisions of section 32(4)–(6) will often have the effect of excluding cover. The specific provisions relating to clinical trials are as follows:

- (4) **Treatment injury** includes personal injury suffered by a person as a result of treatment given as part of a clinical trial, in the circumstances described in subsection (5) or subsection (6).

---

<sup>9</sup> For further information about the reasons, application, and consequences of these provisions (in their original form), see Nicola Peart & Andrew Moore, ‘Compensation for Injuries Suffered by Participants in Commercially Sponsored Clinical Trials in New Zealand’, 5 *Medical Law Review* 1-21 (1997).

- (5) One of the circumstances referred to in subsection (4) is where the claimant did not agree, in writing, to participate in the trial.
- (6) The other circumstance referred to in subsection (4) is where—
  - (a) an ethics committee—
    - (i) approved the trial; and
    - (ii) was satisfied that the trial was not to be conducted principally for the benefit of the manufacturer or distributor of the medicine or item being trialled; and
  - (b) the ethics committee was approved by the Health Research Council of New Zealand or the Director-General of Health at the time it gave its approval.

Section 32(5) has the effect of keeping within the ambit of the compensation scheme those personal injuries resulting from “treatment given as part of a clinical trial” where the treatment is provided to people who lack the capacity to agree to participate in a clinical trial, or who are not able to express their agreement in writing. Neonates are an obvious example. However, in the great majority of cases patients will have agreed in writing. In consequence, they cannot obtain compensation under the statutory scheme—unless section 32(6) is applicable.

Section 32(6) keeps within the ambit of the statutory scheme some other instances where personal injury results from treatment given as part of a clinical trial. There are two conditions, one of which will commonly be present, but the other not. Clinical trials will invariably have been approved by an accredited ethics committee. However, it will be less common for an ethics committee to be satisfied that the trial is not to be conducted principally for the benefit of the manufacturer or distributor of the medicine or item being trialled.

This limit on the statutory scheme has not resulted in a flurry of litigation against the sponsors or conductors of clinical trials. One reason for this is that ethics committees have been vigilant in seeking to protect the interests of participants in clinical trials. Trials will only be approved when ethics committees are satisfied that adequate provision has been made to compensate participants who may be injured in the course of a trial.

## ***2.2 The Important Role of Codes and Commissioners***

Other than the statutory compensation scheme (with its associated bar on common law actions for compensatory damages), the distinctive characteristic of New Zealand health law is the important role of Codes and Commissioners.

The Privacy Commissioner and the Health Information Privacy Code predated the Health and Disability Commissioner and the associated “Code of Patients’ Rights”. However, the latter Code applies to a wider range of activities, so looms particularly large in New Zealand health law. It is this Code that will be considered first here.

### **2.2.1 The Health and Disability Commissioner and the Code of Health and Disability Services Consumers' Rights**

The Health and Disability Commissioner Act 1994 was one consequence of the abuses in health research that were examined by a Commission of Inquiry in 1988. The Report of that Inquiry recommended that New Zealand law be amended to “provide for a statement of patients’ rights and the appointment of a Health Commissioner”.<sup>10</sup> In consequence, Parliament enacted the Health and Disability Commissioner Act 1994, which (amongst other things) made provision for the appointment of a Health and Disability Commissioner and the development of a Code of Rights.

The official title of the code is the Code of Health and Disability Services Consumers’ Rights. However, in New Zealand it is commonly referred to—as it is here—as the Code of Patients’ Rights.

The Health and Disability Commissioner Act 1994 provided for what must, and what may, be included in the Code, and gave the Commissioner a key role in developing the Code. Nevertheless, the final content of the Code was left to Government to determine, subject to the statutory parameters.

The Code became law in consequence of the making of the Health and Disability Commissioner (Code of Health and Disability Services Consumers’ Rights) Regulations 1996. The Code itself is set out in the Schedule to these regulations, which are form of delegated legislation.<sup>11</sup> They therefore have the same effect as Parliamentary legislation, insofar as their provisions are authorized by the terms of the Act.

A key provision of the Code is clause 2, which commences: “The rights of consumers and the duties of providers under this Code are as follows”, and then goes on to set out ten rights. Their headings give some idea of their content and are as follows:

RIGHT 1: Right to be Treated with Respect

RIGHT 2: Right to Freedom from Discrimination, Coercion, Harassment, and Exploitation

RIGHT 3: Right to Dignity and Independence

RIGHT 4: Right to Services of An Appropriate Standard

RIGHT 5: Right to Effective Communication

RIGHT 6: Right to be Fully Informed

RIGHT 7: Right to Make An Informed Choice and Give Informed Consent

RIGHT 8: Right to Support

RIGHT 9: Rights in respect of Teaching or Research

RIGHT 10: Right to Complain

---

<sup>10</sup> *The Report of the Committee of Inquiry into Allegations Concerning the Treatment of Cervical Cancer at National Women’s Hospital and into other related matters* (1988).

<sup>11</sup> For the text of the Code of Rights as amended, see: <http://www.hdc.org.nz/> (accessed on 19 June 2009).

Given the wording of the text of these rights and the definitions provided by the Code and the Act, these rights apply to the vast majority of health research, even without the express mention of health research in the text of some of these rights. The express references to research are to be found in rights 6, 7 and 9.

Right 6(1) provides in part that:

Every consumer has the right to the information that a reasonable consumer, in that consumer's circumstances, would expect to receive, including—

...

- (d) Notification of any proposed participation in teaching or research, including whether the research requires and has received ethical approval; and

...

There is also a reference to research in right 6(3), which provides in part that:

Every consumer has the right to honest and accurate answers to questions relating to services, including questions about—

...

- (d) The results of research.

Right 7(10) is that one right that has been amended. Since 2004 it provides that:

No body part or bodily substance removed or obtained in the course of a health care procedure may be stored, preserved, or used otherwise than—

- (a) with the informed consent of the consumer; or
- (b) for the purposes of research that has received the approval of an ethics committee; or
- (c) for the purposes of 1 or more of the following activities, being activities that are each undertaken to assure or improve the quality of services:—
  - (i) a professionally recognised quality assurance programme;
  - (ii) an external audit of services;
  - (iii) an external evaluation of services.

Related to right 7(10)(b), the definitions clause of the Code<sup>12</sup> now provides in part that:

In this Code, unless the context otherwise requires ...

**ethics committee** means an ethics committee—

- (a) established by, or appointed under, an enactment; or
- (b) approved by the Director-General of Health.

As a matter of law, right 9 may well be otiose. This is because the relevant definitions of the key terms in the Code and in the Act would probably have sufficed to ensure that the Code was applicable to all health and disability teaching and research carried out by providers on consumers. But given the likelihood of the broad statutory definitions being unknown to readers of the Code, it may be as well that right 9 expressly provides that:

---

<sup>12</sup> Cl. 4.

The rights in this Code extend to those occasions when a consumer is participating in, or it is proposed that a consumer participate in, teaching or research.

The Health and Disability Commissioner Act 1994 provided a new form of civil liability for breach of the Code. However, damages have rarely been sought or awarded. In practice, the most serious outcome for a provider is that, following an investigation, the Commissioner reports his or her opinion that the Code has been breached. The Commissioner can then refer the matter to the Director of Proceedings, who may then institute disciplinary proceedings before the Health Practitioners Disciplinary Tribunal or civil proceedings before the Human Rights Review Tribunal. Such an outcome is relatively rare, in part because of the emphasis of the Act, and hence the Commissioner. This is spelt out in section 6 of the Act. It commences by stating that the purpose of the Act “is to promote and protect the rights of health consumers and disability services consumers”, but then goes on to place particular emphasis on the facilitation of “the fair, simple, speedy, and efficient resolution of complaints relating to infringements of those rights”. In consequence, a high proportion of matters are resolved without formal legal proceedings being instituted.

In the first of his papers, Professor Angelo identified one lacuna in the new regime.<sup>13</sup> Despite the emphasis on providing recourse, where appropriate, for subjects of health research, health research interventions are sometimes performed by people who are not providers of health services, even in terms of the broad definitions in the Code and the Act. However, it is most unlikely that even a small proportion of health researchers are aware of this gap in the law. Furthermore, it is unthinkable that ethics committees would permit research to proceed because the researcher was not subject to the Code, when such research would not be permitted if it were performed by someone who was subject to the Code.

The Code of Patients’ Rights is much more important in New Zealand health law contexts than are the New Zealand equivalents of the criminal and tort laws that loom large in accounts of otherwise similar jurisdictions.

### **2.2.2 The Privacy Commissioner and the Health Information Privacy Code**

The role of the Privacy Commissioner has a good deal in common with that of the Health and Disability Commissioner. However, the Privacy Commissioner’s role in relation to the Health Information Privacy Code was even more significant than was that of the Health and Disability Commissioner in relation to the Code of Patients’ Rights. The Privacy Act 1993 enacted eleven “privacy information principles”<sup>14</sup> and provided for the investigation of alleged breaches of these principles and for the remedies that could result. The Act also empowered the Privacy Commissioner to vary the application of these privacy information principles by issuing codes of

---

<sup>13</sup> Anthony Angelo, *supra* note 2, at 123-124. See also Joshua McGettigan, ‘New Zealand law’s protection of drug trial participants’, 16 *Journal of Law and Medicine* 885-888 (2009).

<sup>14</sup> Privacy Act 1993, s. 6.

practice in relation to particular activities. The Health Information Privacy Code was the first of these codes.<sup>15</sup> The headings of the twelve rules included in the Code give some indication of their content. They are as follows:

- Rule 1: Purpose of collection of health information
- Rule 2: Source of health information
- Rule 3: Collection of health information from individual
- Rule 4: Manner of collection of health information
- Rule 5: Storage and security of health information
- Rule 6: Access to personal health information
- Rule 7: Correction of health information
- Rule 8: Accuracy etc of health information to be checked before use
- Rule 9: Retention of health information
- Rule 10: Limits on use of health information
- Rule 11: Limits on disclosure of health information
- Rule 12: Unique identifiers

Many of these rules have a bearing on the use of health information for research, and three make express provision for research.

Rule 2(1) provides that:

Where a health agency collects health information, the health agency must collect the information directly from the individual concerned.

However, rule 2(2) then goes on to provide that:

It is not necessary for a health agency to comply with subrule (1) if the agency believes on reasonable grounds:

...

(g) that the information:

...

- (iii) will be used for research purposes (for which approval by an ethics committee, if required, has been given) and will not be published in a form that could reasonably be expected to identify the individual concerned;

Rule 10 commences with the general principle that a health agency “that holds health information obtained in connection with one purpose must not use the information for any other purpose”. It then goes on to provide various exceptions, one on which is:

(e) that the information:

...

- (iii) is used for research purposes (for which approval by an ethics committee, if required, has been given) and will not be published in a form that could reasonably be expected to identify the individual concerned;

---

<sup>15</sup> For the text of the Health Information Privacy Code, as amended, see: <http://www.privacy.org.nz/health-information-privacy-code/> (accessed on 19 June 2009).

Rule 11(1) provides that:

A health agency that holds health information must not disclose the information unless the agency believes, on reasonable grounds:

...

(b) that the disclosure is authorised by:

- (i) the individual concerned; or
- (ii) the individual's representative where the individual is dead or is unable to give his or her authority under this rule:

However, rule 11(2) goes on to provide that:

Compliance with paragraph (1)(b) is not necessary if the health agency believes on reasonable grounds that it is either or not desirable or not practicable to obtain authorisation from the individual concerned and:

...

(c) that the information:

...

- (iii) is to be used for research purposes (for which approval by an ethics committee, if required, has been given) and will not be published in a form which could reasonably be expected to identify the individual concerned;

In the context of all of these provisions:<sup>16</sup>

**ethics committee** means:

- (a) the Ethics Committee of the Health Research Council of New Zealand or an ethics committee approved by that committee; or
- (b) the National Advisory Committee on Health and Disability Support Services Ethics; or
- (c) an ethics committee constituted in accordance with the currently applicable Operational Standard for Ethics Committees promulgated by the Ministry of Health; or
- (d) an ethics committee established by, or pursuant to, any enactment.

This definition serves as a helpful introduction to the next part of this paper.

### 3 Ethics Committees

Ethics committees have been in a state of constant evolution in New Zealand since the enormously influential report of the Cartwright Commission in 1988.<sup>17</sup>

---

<sup>16</sup> HIPC, cl. 3.

<sup>17</sup> *The Report of the Committee of Inquiry into Allegations Concerning the Treatment of Cervical Cancer at National Women's Hospital and into other related matters* (1988).

The role of the two wide-ranging statutory ethics committees will be outlined first, and this account will then focus on the more recently established, and very important, Health and Disability Research Ethics Committees. An account will then be provided of other New Zealand committees that deal with health research proposals.<sup>18</sup>

### ***3.1 The Statutory Ethics Committees and Their (Limited) Roles***

#### **3.1.1 The National Advisory Committee on Health and Disability Support Service Ethics (“NEAC”)**

The New Zealand Public Health and Disability Act 2000 required the Minister of Health<sup>19</sup> to appoint “a national advisory committee on the ethics governing health and disability support services”.<sup>20</sup> This committee is commonly known as the National Ethics Advisory Committee or by its acronym NEAC.

The relevant legislation bears evidence of unresolved disagreement about the role to be exercised this committee. Section 16(1) of the Act required the Minister to appoint the committee “for the purpose of obtaining *advice* on ethical issues of national significance in respect of any health and disability matters (including research and health services)”.<sup>21</sup> However, section 16(2) seems to envisage the committee having more than an advisory role as it provides that the committee “must *determine* nationally consistent ethical standards across the health sector and provide *scrutiny* for national health research and health services”.<sup>22</sup> Such scrutiny would require far greater resources than have in fact been allocated to the committee.<sup>23</sup>

NEAC’s first task was to review the processes for ethical review of health and disability research in New Zealand.<sup>24</sup> Several later reports have dealt matters with little or no bearing on health research. However, NEAC has produced ethical guide-

---

<sup>18</sup> The committees to be discussed all focus on health research on humans. The Animal Welfare Act 1999 established the National Animal Ethics Advisory Committee (NAEAC): see ss. 62-67, and see also s. 82 (restrictions on research involving animals) and s. 85 (restrictions on the use of non-human hominoids).

<sup>19</sup> New Zealand Public Health and Disability Act 2000, s. 2.

<sup>20</sup> New Zealand Public Health and Disability Act 2000, s. 16(1).

<sup>21</sup> Emphasis added.

<sup>22</sup> Emphasis added.

<sup>23</sup> NEAC’s terms of reference may be accessed at [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/3880/\\$File/neac-tor.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/3880/$File/neac-tor.pdf) (accessed on 6 June 2009).

<sup>24</sup> Review of the Current Processes for ethical Review of Health and Disability Research in New Zealand: Report to the Minister of Health (<http://www.neac.health.govt.nz/>, accessed on 19 June 2009).

lines for observational studies,<sup>25</sup> and is well advanced in developing ethical guidelines for intervention studies.<sup>26</sup>

NEAC played no part in the development and promulgation of the current edition of the very influential Operational Standard for Ethics Committees.<sup>27</sup> This was surprising, given NEAC's statutory remit and also the part that its predecessor played in relation to an earlier version.

NEAC's terms of reference provide for NEAC to convene a Subcommittee on Appeals, to hear appeals from the main health and disability ethics committees.<sup>28</sup> However, there are legal objections to NEAC undertaking this role, which statute law confers on the Health Research Council Ethics Committee. In practice, NEAC has not undertaken this role.

### 3.1.2 The Health Research Council Ethics Committee ("HRCEC")

The Health Research Council Act 1990 established the Health Research Council ("HRC"), which is the normal channel for health research funding in New Zealand. The Council's own role includes that of ensuring "the development and application of appropriate assessment standards by committees or subcommittees that assess health research proposals".<sup>29</sup>

The Health Research Council Act 1990 established four committees of the Council, including an Ethics Committee.<sup>30</sup> The functions of the HRC Ethics Committee include considering and making recommendations to the Council on ethical issues in relation to health research ("especially those emerging through the development of new areas of health research")<sup>31</sup> and the provision and review of ethical guidelines for the Council.<sup>32</sup>

In relation to all funding applications for health research that are submitted to the HRC, the HRC Ethics Committee has the role of ensuring that "an independent ethical assessment of the proposed health research" is made, either by the Ethics

<sup>25</sup> Ethical Guidelines for Observational Studies: Observational Research, Audit and Related Activities (<http://www.neac.health.govt.nz/>, accessed on 19 June 2009).

<sup>26</sup> Ethics of Intervention Studies: Discussion Document and draft Ethical Guidelines for Intervention Studies. <http://www.neac.health.govt.nz/> (accessed on 19 June 2009). The final report is likely to be released before this chapter is published.

<sup>27</sup> Operational Standard for Ethics Committees. Updated Edition, April 2006. [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz.moh.nsf/pagescm/6777/\\$File/OperationalStandard2006.pdf](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz.moh.nsf/pagescm/6777/$File/OperationalStandard2006.pdf) (accessed on 19 June 2009), see the Ministry of Health website.

<sup>28</sup> See [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/3880/\\$File/neac-tor.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/3880/$File/neac-tor.pdf) (accessed on 7 July 2009).

<sup>29</sup> Health Research Council Act 1990, s. 6(1)(k).

<sup>30</sup> See section 24. There are two related sections: s. 25 (functions of the Ethics Committee) and s. 26 (membership of the Ethics Committee).

<sup>31</sup> Health Research Council Act 1990, s. 25(1)(a).

<sup>32</sup> *Ibid.*, s. 25(1)(b). For other functions not mentioned in the text of this paper, see Health Research Council Act 1990, s. 25(1)(f)-(h).

Committee itself or by a committee approved by the Ethics Committee.<sup>33</sup> In practice, the independent ethical assessment of these research proposals is carried by the ethics committees that have been accredited by the HRC Ethics Committee.

The legislation also gives the HRC Ethics Committee the role of reviewing, at the request of an applicant for a grant, the independent ethical assessment made by a committee that had been approved for this task by the HRC Ethics Committee.<sup>34</sup> There has been delay in developing this aspect of the committee's statutory role, but draft terms of reference for a Health Research Council Ethics Committee on Appeal ("HRC ECA") have recently been published.<sup>35</sup>

### ***3.2 The Important and Wide-Ranging Health and Disability Research Ethics Committees***

The wide-ranging Health and Disability Research Ethics Committees<sup>36</sup> represent the most important development in New Zealand's law relating to health research in the past decade.

The new arrangements were a result of criticism of the earlier system of ethical review, especially that made a report in 2001.<sup>37</sup> The new committees were established late in 2004—by the Minister of Health, in exercise of powers conferred on him by Parliament.<sup>38</sup>

Under the new arrangements, the country is divided into four Ethics Committee regions: the Northern Region, the Central Region, the Upper South Region and the Lower South Region. There are in all six Regional Ethics Committees (RECs), as two of the four regions have one committee each, but the two regions with the greatest workload have two committees each: Northern X and Y and Upper South A and B.

---

<sup>33</sup> See Health Research Council Act 1990, s. 25(1)(c). Para. (c) is expressed as being subject of para. (d). Para. (d) provides that where an application for a grant for the purposes of health research is submitted to the HRC "in respect of health research that is of national importance or great complexity", the HRC Ethics Committee is itself to make an independent ethical assessment of the proposed health research.

<sup>34</sup> Health Research Council Act 1990, s. 25(1)(e).

<sup>35</sup> The draft terms of reference were included in the consultation document entitled "New Appeals Process for Ethical Review" (March 2009), available as a pdf at [http://www.hrc.govt.nz/root/Ethics/New\\_Appeals\\_Process.html](http://www.hrc.govt.nz/root/Ethics/New_Appeals_Process.html) (accessed on 12 June 2009).

<sup>36</sup> See <http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/> (accessed on 7 June 2009).

<sup>37</sup> See especially the report of an inquiry that investigated the under-reporting of cervical smear abnormalities in the Gisborne region: Helen Cull QC, *Review of Processes Concerning Adverse Medical Events* (March 2001), <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/1154?Open> (accessed on 9 June 2009). For information about the predecessors of the current Health and Disability Research Ethics Committees, see links provided at <http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/indexcm/ethics-ethicalreview-history/>.

<sup>38</sup> New Zealand Public Health and Disability Act 2000, s. 11.

In addition to these six RECs, there is a Multi-region Ethics Committee (MEC). The MEC reviews applications for research in more than one Ethics Committee region, with identical methods and following the same protocol.

The six RECs and the one MEC have almost identical terms of reference,<sup>39</sup> which require them to provide independent ethical review of health research and innovative practice, “to safeguard the rights, health and wellbeing of consumers and research participants and, in particular, those persons with diminished autonomy”.

In order to do this, the committees are directed:

- to foster an awareness of ethical principles and practices in the health and disability sector and research community;
- to facilitate excellence in health research and innovative practice for the wellbeing of society;
- to collaborate with researchers to ensure the interests, rights, dignity, welfare, health, and wellbeing of participants and consumers are protected;
- to give due consideration to community views;
- to operate consistently with section 4 of the New Zealand Public Health and Disability Act 2000 and He Korowai Oranga,<sup>40</sup> by recognising and respecting the principles of the Treaty of Waitangi;
- to operate in accordance with the Operational Standard for Health and Disability Ethics Committees; and
- to operate in accordance with any guidance issued or approved by the Minister of Health.

The terms of reference of the six RECs provide for them to have six lay members and six “non-lay members”.<sup>41</sup>

The lay membership is to include:

- an ethicist,
- a lawyer,
- consumer perspectives, and
- community perspectives.

---

<sup>39</sup> See [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6751/\\$File/multiregion-tor.doc](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6751/$File/multiregion-tor.doc), [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6741/\\$File/northernx-tor.doc](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6741/$File/northernx-tor.doc), [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/3885/\\$File/ethics-ny-tor.doc](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/3885/$File/ethics-ny-tor.doc), [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6802/\\$File/central-tor.doc](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6802/$File/central-tor.doc), [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6803/\\$File/uppertsoutha-tor.doc](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6803/$File/uppertsoutha-tor.doc), [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6803/\\$File/uppertsouthb-tor.doc](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6803/$File/uppertsouthb-tor.doc), [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6753/\\$File/lowersouth-tor.doc](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6753/$File/lowersouth-tor.doc).

<sup>40</sup> Māori Health Strategy.

<sup>41</sup> The terms of reference of the six RECs and the MEC all define “lay person” as someone who is not currently, nor has recently been, a registered health practitioner (for example, a doctor, nurse, midwife, dentist, pharmacist); is not involved in conducting health or disability research or who is employed by a health agency and who is in a sector of that agency which undertakes health research; and who is not construed by virtue of employment, profession or relationship to have a potential conflict or professional bias in a majority of protocols reviewed.

The “non-lay members” are to include:

- two health researchers,
- a pharmacist or pharmacologist,
- a biostatistician, and
- two health practitioners.

The lay membership requirements of the MEC are identical to those of the RECs, but the terms of reference for the MEC provide for the appointment of up to ten (rather than simply six) “non-lay” members. This is to enable health researchers and health practitioners to rotate (on a regular basis) their attendance at meetings. This arrangement helps ensure an adequate representation of health researchers and health practitioners at meetings of the MEC—which are much more likely than are meetings of RECs to require members to be absent from their usual place of work or residence for a full day. At any particular meeting, there should be an even, or close to even, number of “lay” and “non-lay” members in attendance, for the terms of reference for the MEC (like those for the RECs) state that there must be a balanced representation of lay and non-lay members in attendance.

The terms of reference of the RECs and the MEC require the committees to have at least two Māori members. These Māori members may be either “lay” or “non-lay” members, and are to have “a recognised awareness of te reo Māori, and an understanding of tikanga Māori”.<sup>42</sup> All members of the committees are expected to have an understanding of how the health sector responds to Māori issues and their application to ethical review.

The membership of the RECs and the MEC is expected to include expertise in the main kinds of health and disability research (“e.g. interventional, observational, kaupapa Māori, and social research”<sup>43</sup>) and in both quantitative and qualitative research methods.

Although drawn from groups identified with particular interests or responsibilities, the terms of reference of all the committees indicate that members “are not in any way the representatives of those groups”. They indicate that members are appointed in their own right to participate in the work of their committee “as equal individuals of sound judgement, relevant experience and adequate training in ethical review”.

The terms of reference of all the committees provide for the Chairperson to be a lay member of the committee, appointed as Chairperson by the Minister of Health. The committees themselves appoint a non-lay member as Deputy Chairperson, and may appoint either a lay or non-lay member as a second Deputy Chairperson.

The Chairperson and any Deputy Chairperson may (and often do) act with the delegated authority of their committee between meetings.

Agenda and minutes of all meetings of the MEC and the RECs are available to the public. Copies of proposals are also available to individuals who are not mem-

<sup>42</sup> *Te Reo Māori* is the Māori language and *tikanga Māori* are Māori customary values and practices.

<sup>43</sup> *Kaupapa Māori* means Māori ideology.

bers of the MEC or the relevant REC, subject to deletions in accordance with New Zealand's Official Information Act 1982 and any deletions necessary to protect the privacy of individual persons. If applicants wish for their proposals to remain confidential, they must give reasons, consistent with the Official Information Act, to satisfy the committee that the proposal should remain confidential. The reasons for keeping a proposal confidential are subject to review by the Ombudsmen.

The meetings of the committees are usually held monthly, and require a quorum of at least seven members (including the Chairperson or a Deputy Chairperson). The quorum must "include a reasonable representation of lay members and non-lay members to ensure expertise, knowledge and perspective is appropriate for the applications being reviewed".

Information about the dates and times of committee meetings is made available to the public, and members of the public are free to attend, except where their exclusion is necessary to ensure the privacy and confidentiality of participants, or where applicants provide "good and sufficient reasons for this to occur".<sup>44</sup>

For each application that a REC or the MEC reviews, it must state whether its action is to Approve, Approve subject to conditions, Defer or Decline that application. A committee must state its grounds for any action to Defer or Decline. For any decision to Approve subject to conditions, the committee must specify the conditions, the grounds for these, and its process for assessing whether these conditions are subsequently met. In all cases, it must state which matters its action is based upon, and which are instead matters of comment, information or advice to the applicant.

There are extensive annual reporting requirements. Annual reports must be submitted to the Minister of Health, who then tables them in the House of Representatives. Once this is done, they are available to the public.

The annual reports include a list of the research and innovative treatment protocols reviewed in the preceding year, and outline the following details:

- the research title
- the principal investigator
- the institutions where the research is to be/has been undertaken
- the date of first review
- the date of final outcome
- the outcome (i.e. Approved, Approved subject to conditions, Deferred, Declined)
- for each protocol deferred or declined, the reason or reasons for the decision.

Each committee's annual report also provides information about the membership of that committee and indicates how many of that year's meetings of the committee each member attended. The reports also include:

- A list of training undertaken by committee members and a statement on processes for orientation and training of new members;
- A list of any complaints received by the committee and, where there are any, the actions taken to resolve each complaint;

---

<sup>44</sup> Where this is done, the minutes of the meeting are required to indicate the reasons.

- Any areas of review that caused difficulty for the committee in making a decision on particular protocols and any questions on policy or other matters the committee referred to the National Ethics Advisory Committee or the Health Research Council Ethics Committee for comment or guidance.

The terms of reference of each committee state that its decisions “may be reviewed by the Health Research Council Ethics Committee under the Health Research Council Act 1990”.

The Ministry of Health employs staff and provides other resources (out of the allocated budget for ethics committees) to service, advise and administer the RECs and the MEC.

### 3.3 *Other Research Ethics Committees*

#### 3.3.1 **The Ethics Committee on Assisted Reproductive Technology (ECART)**

The Ethics Committee on Assisted Reproductive Technology (ECART) was established by the Minister of Health in exercise of powers conferred by the Human Assisted Reproductive Technology Act 2004 (“HART Act”).<sup>45</sup> One of its functions includes dealing with applications for the approval of the conduct of “human reproductive research”<sup>46</sup>—by which is meant “research that uses or creates a human gamete, a human embryo, or a hybrid embryo”.<sup>47</sup>

ECART is required to liaise with the statutory Advisory Committee on Assisted Reproductive Technology (ACART), whose functions include providing advice (“and, if it thinks fit, recommendations”) about a range of issues raised by human reproductive research.<sup>48</sup>

There are detailed statutory provisions relating to both ECART and ACART and their inter-relationship,<sup>49</sup> and these statutory provisions are supplemented by detailed terms of reference.<sup>50</sup>

Proposals for human reproductive research (as defined) are required to be reviewed by ECART rather than by, for example, a regional ethics committee.<sup>51</sup> Appli-

<sup>45</sup> Human Assisted Reproductive Technology Act 2004, s. 27.

<sup>46</sup> Human Assisted Reproductive Technology Act 2004, s. 28(1)(a).

<sup>47</sup> Human Assisted Reproductive Technology Act 2004, s. 5.

<sup>48</sup> See *ibid.*, s. 35 – and ss. 32-42 generally, for the statutory provisions relating to ACART.

<sup>49</sup> See especially *ibid.*, s. 29(a) (“the ethics committee must operate ... in accordance with any guidelines issued by the advisory committee”).

<sup>50</sup> Their terms of reference, and a wealth of other material, are available on their websites: <http://www.ecart.health.govt.nz/> and <http://www.acart.health.govt.nz/> (both accessed on 9 June 2009).

<sup>51</sup> For a helpful account of the role of ACART and ECART, and other aspects of the legislative scheme, see Nicola Peart, ‘Alternative Means of Reproduction’, in P.D.G. Skegg & Ron Paterson, *supra* note 3, ch. 15.

cations are reviewed by ECART in accordance with guidelines and advice issued by ACART and the Operational Standard for Ethics Committees.

### 3.3.2 The Accredited Institutional Ethics Committees (IECs)

Although the great majority of health research proposals are dealt with by the RECs or by the MEC, some are dealt with by the accredited institutional ethics committees, all of which are associated with tertiary institutions.

Six of the accredited institutional ethics committees are in universities,<sup>52</sup> two at polytechnics.<sup>53</sup> These IECs deal with a wide range of matters other than health (or disability) research, but the fact that they have been accredited by the HRC Ethics Committee indicates that they have several features in common with one another and also with the main Health and Disability Research Ethics Committees (the RECs and MEC) discussed above.<sup>54</sup>

The HRC Guidelines for the accreditation of IECs indicate that the HRC Ethics Committee considers that an acceptable number of members of an IEC is ten. The HRC Guidelines provide that the make up of an IEC should generally be as follows: “Expertise”:

- Tikanga Māori: one
- Research areas regularly reviewed (including qualitative and quantitative): one each
- Ethics (with formal training): one
- Law (preferred): one

“Community”:

- Wider community (non-Institution): two
- The Māori community: two
- The student community: one

The Guidelines recognise that one person could fall into more than one of the categories listed. They also state: “Gender balance should be as close to half male and female as practicable.”

When seeking accreditation, details have to be provided of any variations to normal processes of review (such as fast-track/expedited review) and variations

---

<sup>52</sup> The University-based ethics committees are as follows: Auckland University of Technology Ethics Committee; the Lincoln University Human Subjects Ethics Committee; the Massey University Human Ethics Committee; the University of Auckland Human Subjects Ethics Committee; the University of Otago Human Ethics Committee; and the Victoria University of Wellington Human Ethics Committee.

<sup>53</sup> The two Polytechnic based ethics committees are the UNITEC Research Ethics Committee and the Waikato Institute of Technology Human Ethics Committee.

<sup>54</sup> See the two appendices to the HRC Guidelines for Ethics Committee Accreditation (June 2008). The Guidelines are available as a pdf at [http://www.hrc.govt.nz/root/Ethics/Ethics%20Overview/Accredited\\_Ethics\\_Committees.html](http://www.hrc.govt.nz/root/Ethics/Ethics%20Overview/Accredited_Ethics_Committees.html) (accessed on 9 June 2009).

for particular categories of research (such as student research projects). The HRC Ethics Committee has to be satisfied that a complaints procedure is in place.

Before accreditation is granted, the HRC Ethics Committee must be satisfied that the IEC in question will apply nationally and internationally accepted standards for the conduct of research (including recruitment, informed consent, privacy and protection from harms). The IECs have to identify the guidelines for researchers that the IEC will apply.

There is an expectation that the policies and procedures will cover the need for ethical review of all research carried out by staff of the institution that requires ethical review, and that there are processes and policies for dealing with any failure to do so.

Accreditation is for a three year period, and during these years the IECs are required to provide a very full annual report in order to maintain their accredited status.<sup>55</sup>

The IECs have only a limited role in relation to health research. This is in consequence of the HRC Ethic Committee's very important "Referral Guidelines".<sup>56</sup>

The Referral Guidelines commence by stating that "the primary and over-riding guideline is that where there is any doubt, an IEC should refer the study to a regional HDEC".<sup>57</sup> They go on to spell out categories of research that require the approval of a REC or the MEC. These include:

- Any clinical trial involving the Standing Committee on Therapeutic Trials (SCOTT) or the Gene Technology Advisory Committee (GTAC) approval.<sup>58</sup>
- Any clinical trial (Phase II, III, or IV) sponsored by and/or for the benefit of the manufacturer or supplier of a drug or device.
- Any research study which involves participants who are patients/clients of any organisation providing health services,<sup>59</sup> disability services, or institutionalised care; or which involves health information about any identifiable individual held by such an organisation.
- Any research study which requires ethical approval to access information about the health or disability of any identifiable individual held by the Ministry of Health, or held by any public or private organisation (whether or not that organisation is related to health).

IECs are required to focus on the protection of participants and any relevant health information involved. The Guidelines require IECs to ensure that members of their

<sup>55</sup> See HRC Guidelines for Ethics Committee Accreditation (June 2008), Appendix 2, pp. 19-21.

<sup>56</sup> See "Guidelines for an Accredited Institutional Ethics Committee to refer Studies to an Accredited Health and Disability Ethics Committee" (2003) (hereinafter Referral Guidelines, available as a pdf at <http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/indexcm/ethics-resources-guidanceethicalresearch/>, accessed on 9 June 2009).

<sup>57</sup> Referral Guidelines, para. 1.1.

<sup>58</sup> For example a clinical trial application under section 30 of the Medicines Act.

<sup>59</sup> The following examples were given: general practice, physiotherapy, occupation therapy and sports medicine.

committees possess the appropriate expertise for reviewing the kinds of research studies that are submitted to them. In particular, they specify that an IEC that reviews invasive studies or studies other than those that pose minimal health risk “should have a minimum of two registered health professionals with the appropriate expertise”.

### 3.3.3 Additional Research Ethics Committees

Other than the RECs, the MEC, and the IECs identified in the preceding parts of this chapter, there is only one research ethics committee that has been accredited by the HRC Ethics Committee. This is the Ethics Committee of Zenith Technology Corporation (“ZenTech”). This committee reviews clinical study protocols submitted by ZenTech concerning the studies that Zentech is conducting on behalf of pharmaceutical companies in New Zealand and overseas.

The ZenTech Ethics Committee seeks to ensure that the rights of participants in these trials are protected, and that they are fully informed about the procedures and risks involved in participating. It is required to have ten members, with an equal balance of medical professionals and lay people. Its membership must include two Māori.

The current membership comprises a pharmacist, a toxicologist, two general practitioners (family physicians), a “drug safety monitor”, a lawyer, a journalist, two Māori members (neither of them health professionals) and someone with expertise in human rights and ethics.

All the studies conducted by ZenTech on behalf of pharmaceutical companies are considered to be principally for the benefit of those companies, so even if they did involve treatment, they would be excluded from the ambit of New Zealand’s statutory accident compensation scheme.<sup>60</sup> Subjects are remunerated.

There are other independent ethics committees. For example, the Royal Plunket Society, “New Zealand’s largest provider of support services for the development, health and wellbeing of children under the age of 5”,<sup>61</sup> has an Ethics Committee that considers research proposals that would involve Plunket clients, staff or volunteers. The committee is independent of management and is made up of academics with an interest in ethical and legal issues, clinicians, a biostatistician, consumer representatives and Māori representatives. The committee seeks to ensure that high ethical standards are maintained, and that participants’ rights under the Health Information Privacy Code and the Code of Health and Disability Services Consumers’ Rights are protected. Its website states: “Only research that is in the best interest of children will be approved.”<sup>62</sup>

---

<sup>60</sup> See 2.1.4.

<sup>61</sup> <http://www.plunket.org.nz/> (accessed on 10 June 2009).

<sup>62</sup> <http://www.plunket.org.nz/news-research/ethics-committee/> (accessed on 10 June 2009). This site was the source of the information about the committee that was provided in the text above.

### 3.4 *Relevant Standards and Additional Requirements*

#### 3.4.1 **Relevant Standards**

There are two documents that have a bearing on much of the decision-making of ethics committees. One is the Ministry of Health's "Operational Standards for Ethics Committees", the other is the HRC Ethic Committee's "Guidelines on Ethics in Health Research".

The "Operational Standards for Ethics Committees" was first published by the Ministry of Health in March 2002 and was updated in April 2006. It is a substantial document: more than 100 pages, excluding the lengthy appendices.<sup>63</sup>

The main part of the document is in seven parts:

- Ethical Review,
- Principles of Ethical Review,
- Matters requiring Ethical Review,
- Matters for which Ethical Advice may be sought,
- Ethical Review System in the Health and Disability Sector,
- Administrative Procedures, and
- Locality Assessment.

This is followed by appendices. The first provides Guidelines for Health Research with Children. The other appendices deal with:

- Research involving People with Intellectual Disabilities,
- Research involving Unconscious Participants,
- Clinical Evaluation of Established Therapeutic Practices,
- Research Involving Consumers with a Terminal Illness,
- Research Involving Older Persons,
- Research Involving Healthy Participants, and
- Research Involving Māori.

The "Operational Standards for Ethics Committees" concludes by listing relevant New Zealand legislation and codes and other committees, and with the provision of a glossary and bibliography.

The terms of reference of each of the RECs, and also of the MEC, provide that (subject to the terms of reference themselves) the Operational Standard applies to the committee. And the preamble of the Operational Standard asserts that it "derives its public authority from the terms of reference of ethics committees established by the Minister of Health under section 11 of the New Zealand Public Health and Disability Act 2000". In the case of any conflict, the terms of reference have precedence over the Operational Standard.

The New Zealand research ethics committees that have been accredited by the HRC Ethics Committee (including the IECs discussed above) must take account of

---

<sup>63</sup> For the text of the Operational Standard for Ethical Committees, see [http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6777/\\$File/OperationalStandard2006.pdf](http://www.ethicscommittees.health.govt.nz/moh.nsf/pagescm/6777/$File/OperationalStandard2006.pdf) (accessed on 19 June).

the Operational Standard, given that the HRC Ethics Committee has adopted the Operational Standard. The “HRC Guidelines on Ethics for Health Research” give pride of place to the Operational Standard, and simply state that their own guidelines expand upon the guidelines established by the Operational Standard.<sup>64</sup>

The HRC Ethics Committee Guidelines are of a similar length to the main text of the Operational Standard. The document is divided into five sections:

- Introduction to Ethics Committees,
- Procedures,
- Research involving Humans or Human Materials,
- Specific Issues of Concern, and
- General Issues that may have Legal Relevance.

Two legal instruments mentioned earlier in this paper loom large in the work of ethics committees: the Health Information Privacy Code and the Code of Health and Disability Services Consumers’ Rights.

### **3.4.2 Additional Requirements**

There are two categories of studies that, in addition to the approval of an accredited ethics committee, require the approval of another body.

Pharmaceutical trials involving a pre-registration medicine require the approval of the HRC Standing Committee on Therapeutic Trials (SCOTT), in addition to the approval of an ethics committee. The relevant legislation and practice is explained in the appendix to this chapter.

Research that involves the manipulation of human genetic material requires the approval of the Gene Technology Advisory Committee (GTAC), a standing committee of the Health Research Council that acts in a similar way to the SCOTT Committee.<sup>65</sup>

## ***3.5 The Distinguishing Characteristics of New Zealand Ethics Committees***

The New Zealand ethics committees that deal with applications to conduct health research have two striking characteristics. One is their independence from the hospitals or medical schools in which much of the research is conducted. The other is their large “lay” element. The committees are usually chaired by a lay person, and

---

<sup>64</sup> For the text of the HRC Ethic Committee Guidelines, see: <http://www.hrc.govt.nz/assets/pdfs/publications/Ethics%20Guidelines%20July%202006.pdf> (accessed on 19 June 2009).

<sup>65</sup> See *Process and Guidelines for Application for Approval of Proposals Involving Administration of Gene Products to Human Subjects in New Zealand* (2008) and see also *Guidelines for Preparation of Applications Involving Clinical Trials of Xenotransplantation in New Zealand* (2007), both available at [http://www.hrc.govt.nz/root/pages\\_regulatory/Gene\\_Technology\\_Advisory\\_Committee.html](http://www.hrc.govt.nz/root/pages_regulatory/Gene_Technology_Advisory_Committee.html) (accessed on 16 June 2009).

half of the total committee membership is usually made up of people who are not health professionals or medical scientists.

## 4 Appendix: The Regulation of Clinical Trials of Medicines

Section 30 of the Medicines Act 1981 regulates the conduct of clinical trials of medicines in New Zealand.<sup>66</sup> But for two trifling amendments in 1990, the provision remains precisely as it was enacted almost three decades ago.

Professor Nicola Peart, Dr Fiona McCrimmon, and Professor John Dawson provided a very helpful account of the New Zealand provision and practice in part of their chapter on “Clinical Trials” in a New Zealand book on *The Law of Research*.<sup>67</sup> The authors and publisher have kindly consented to the inclusion here of this slightly abbreviated version of part of their chapter.<sup>68</sup>

### 4.1 Clinical Trials of Medicines

The central legislation in NZ for these purposes is the Medicines Act 1981. This governs the distribution, supply and administration of medicines to human beings for therapeutic purposes and it includes special rules concerning the approval and conduct of clinical trials. In short, conducting a clinical trial of a new medicine will be unlawful unless it is approved and conducted in accordance with this legislation.

The general structure of the legal regime is to impose a broad prohibition on the sale or distribution of ‘medicines’ unless the publicly notified consent of the Minister of Health has been obtained, or an exemption applies. A specific exemption, created by s. 30, permits clinical trials of new medicines—even those not generally approved for use in NZ—when the trial is ‘approved by the Director-General [of Health] on the recommendation of the Health Research Council of New Zealand’ (s. 30(1)).

The Director-General (D-G) is a senior civil servant within the Ministry of Health who exercises a number of statutory functions of this kind. She also advises the Mi-

---

<sup>66</sup> The text of this section may be accessed via <http://www.legislation.govt.nz/>.

<sup>67</sup> The book was edited by Professors John Dawson and Nicola Peart and published by the University of Otago Press, Dunedin, in 2003. The other chapters were as follows: An introduction to the law of research; Research and academic freedom; Research ethics committees; The Treaty of Waitangi and research; Privacy and access to information; Environmental law and research; Research with animals; Health and safety in research facilities; Research with human tissue; Consent and information disclosure; Non-Disclosing and deceptive research designs; Children as research participants; Employment law; Intellectual property; Liability for misconduct in research; and Research contracts.

<sup>68</sup> Other topics examined in the chapter on Clinical Trials included trials of medical devices, trials of medical procedures, liability for adverse events and misconduct in clinical trials, and recording and reporting obligations.

nister on health policy and is in turn advised by other officials within the Ministry, including the staff of Medsafe.

The HRC has lawfully delegated its role in this process, under its own statutory powers, to a special committee established for this purpose, known as the Standing Committee on Therapeutic Trials (SCOTT). It is therefore this committee and officials within the Ministry of Health that play the central roles in the approval of clinical trials in NZ.

## ***4.2 The Definition of a ‘Medicine’***

The approval process under s. 30 applies only to a ‘medicine’. This term is defined in s. 3 of the Medicines Act as:

any substance or article, other than a medical device, that is manufactured, imported, sold or supplied wholly or principally for administering to human beings for a therapeutic purpose.

Use for a “therapeutic purpose” is further defined, at length, in s. 4, as use for the purpose of diagnosing, treating or preventing disease; effecting contraception; inducing anaesthesia; altering the human body; otherwise preventing or interfering with the normal operation of a physiological function; or cleaning, soaking or lubricating a contact lens.

In terms of these definitions, any substance manufactured or distributed by a pharmaceutical company for the treatment of disease in humans generally would be classified as a medicine.

We will call trials of such medicines ‘pharmaceutical trials’ and they will be considered next. We will then consider other substances that might come within the definition of a medicine, such as herbal remedies and complementary medicines that are marketed as therapeutic agents.

But note that the definition of a medicine used in the Act does not include substances used for filling dental cavities, or bandages, surgical dressings or radioactive material. Animal food and remedies are also excluded, as are substances declared by regulation not to be medicines. Trials of these are therefore not covered by the Medicines Act.

## ***4.3 Pharmaceutical Trials***

Section 20 of the Medicines Act prohibits the sale or distribution of medicines in NZ until the consent of the Minister of Health has been notified in the official government publication, the Gazette. Contravening this provision is an offence punishable by imprisonment or a hefty fine. The Act lays down a procedure for obtaining ministerial approval of a medicine and for conditions to be imposed. Once approval is granted, the medicine may be distributed and administered on those conditions. The conditions will determine such matters as the indications for use, dosage and mode of delivery.

It is therefore unlawful to distribute or administer unapproved medicines in NZ unless one of the exemptions to s. 20 applies. Clinical trials may be so exempted through their approval under s. 30. It is this section that establishes the critical approval process when pharmaceutical companies, or other researchers, want to conduct clinical trials of new medicines.

Section 25 provides another exemption to the approval requirements imposed by s. 20. It permits a medical practitioner to supply *any* medicine, including one that has not been approved for use in NZ, provided it is specially prepared or intended for administration to a particular patient. The scope of this exemption is very limited and cannot be relied on if the medicine is to be supplied as part of a clinical trial.

#### ***4.4 The Structure of Clinical Trials***

Clinical trials of new medicines generally proceed through four phases:

- Phase I  
Phase I clinical trials test a new medicine for the first time in a small group of people (20–80) to evaluate its safety, to determine a safe dosage range and to identify side effects. These trials are normally conducted on healthy volunteers.
- Phase II  
In Phase II clinical trials the new medicine is given to a larger group of people (100–300) who are patients suffering from a disease that the new medicine is intended to treat. The purpose of these trials is to see if the new medicine has the desired effects and to evaluate further its safety in the short term.
- Phase III  
In Phase III studies, the new medicine is given to a larger group of patients (1,000–3,000) to determine its short and long term safety and effectiveness, monitor side effects, compare it to commonly used treatments and collect information that will allow the new medicine to be used safely. Once the safety and efficacy of the new medicine has been established, an application can be submitted for its general distribution.
- Phase IV  
Phase IV studies are done after the new medicine has been approved and marketed. These studies continue to collect information about its effects in various patient populations or following long-term use.

#### ***4.5 Applying for Approval Under s. 30 of the Medicines Act***

Under this section clinical trials of new medicines can proceed only with the written approval of the D-G on the recommendation of the HRC. The HRC is constituted by s. 5 of the HRC Act 1990. One of its statutory functions is to advise the Minister of Health, to whom the D-G reports (s. 6). Section 27 permits the HRC to establish committees and appoint their members, while s. 29 empowers the HRC to delegate

any of its functions to such committees. One of the committees so established, to which the HRC has delegated its power to make recommendations on trials of new medicines, is SCOTT.

#### ***4.6 Approval by the Standing Committee on Therapeutic Trials (SCOTT)***

SCOTT was originally established to improve the quality and quantity of clinical research, particularly research concerning therapeutics. One of its main functions is to assess clinical trial applications under s. 30 for the purposes of their approval by the Director-General. Where appropriate, SCOTT also reviews other clinical trials for which HRC funding is sought, providing assessment in areas not necessarily addressed by the referees and assessing committees. It performs these two general functions.

The HRC has established the following terms of reference for SCOTT:

- to assess whether or not the proposed clinical trial of a medicine will provide clinically and scientifically useful information, particularly in relation to the safety and efficacy of the agent
- to assess the ability of the researchers to conduct the trial
- to attempt to improve trial design and the quality of clinical pharmacological research with particular respect to:
  - power analysis and the need for researchers to provide a satisfactory justification for the number of subjects to be recruited
  - efficacy and the need to establish criteria for clearly determining effectiveness
  - toxicity
- to review the merit of clinical trials submitted to the Council for funding.

*Membership and Composition of SCOTT* Membership of SCOTT is based on skills rather than the representation of particular interest groups, because its work requires it to have members with expertise and experience with clinical trials in general and pharmaceutical products in particular.

Its composition is currently as follows:

- up to 7 members who are responsible for reviewing applications for approval of clinical trials
- the Director of the HRC
- a biostatistician, who is not a full time member but is consulted as appropriate
- a nominee of the Pharmaceutical Society (although this appointment is not always filled).

A nominee of the Ministry of Health attends its AGM for liaison purposes.

The Committee works mostly by correspondence. It meets formally only once a year.

*When is SCOTT Approval Required?* SCOTT approval for a s. 30 exemption is required for any comparator or investigational medicine that is not currently approved for marketing in NZ and which is:

- a new medicine; or
- a new or different dose form, delivery system or formulation of an established medicine.

SCOTT approval is not required for clinical trials of new indications of an approved medicine where the particular formulation already has ministerial consent, nor for the trial of new routes of delivery of approved medicines. Nor need SCOTT approve bio-equivalence studies, which compare new generic formulations of approved medicines, or bio-availability studies, which compare the extent of absorption of different routes of delivery of approved medicines.

*Who May Apply?* SCOTT applications are made by the principal investigators conducting the trial. These applications relate mostly to Phase III trials but sometimes to Phase I and II trials of new medicines. Approximately 60–70 applications are made per year.

*Application Process* Section 30 states that applications must be made in a prescribed manner, addressed to the Director-General, and accompanied by the prescribed fee. Applicants are required to complete an application form with supporting documentation. This is called a dossier. The application form is located in the appendix to the *Interim Good Clinical Research Practice Guideline*: [www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz).

The application then proceeds as follows:

- one copy of the dossier is submitted to the NZ Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe), a business unit of the Ministry of Health, who also advise the D-G concerning the approval of trials
- four copies of the dossier are submitted to the Chair of SCOTT
- the Chair of SCOTT sends the dossier to 2 other members of the Committee
- these three members review the application and write reports using the SCOTT checklist below
- the Chair of SCOTT collates the reports and writes a recommendation
- the recommendation is sent to the Director-General of Health
- the Director-General, so advised, makes the final decision.

Section 30(4) stipulates that the Director-General must determine the application within 45 days of its receipt, though in practice the process often takes less time. The application may be approved, conditionally accepted or declined. If the application is declined, the applicant must be given reasons. Where appropriate, the Chair of SCOTT will advise the applicant of any amendments or modifications required.

Section 30 also requires all applications to include the following particulars:

- the nature of the medicine, its identifying name or mark and its clinical formula. This means the medicine has to be an identifiable substance. The applicant

must establish the active substance in a standardised manner and show that the substance can be produced again. This is a common obstacle in applications for approval of complementary therapies.

- The purpose of the trial, including the hypothesis to be tested.
- The names and qualifications of the investigators who will conduct the trial and their CVs. Specialist qualifications and research experience are examined closely. Junior researchers may apply but are unlikely to succeed unless supervised by senior colleagues.
- The written consent from each of the investigators.
- The information supplied to the investigators detailing the safe use of the medicine. This may be the Clinical Investigator Brochure supplied by the applicant company which includes pre-clinical data such as animal pharmacology and pharmacokinetic information, in vitro kinetics and toxicology data.
- The trial protocol, setting out:
  - the number of patients to be involved
  - the form of the trial
  - the nature of records to be kept
  - the persons or classes of persons (if any) who are to be specially excluded from the trial (e.g., pregnant women)
  - special measures to ensure the safety of the patient (e.g., emergency contact numbers or the availability of emergency equipment)
  - names and addresses of institutions or laboratories where medicines will be used by approved persons and a description of the facilities available.

The problems most commonly encountered with applications are:

- incomplete trial design
- inadequate definition of trial endpoints
- absence of up to date CVs
- inadequate measures of compliance.

*Compliance with Medsafe Guidelines* Medsafe also expects compliance with its *Interim Good Clinical Research Practice Guideline*.

These Guidelines cover such matters as the qualifications of investigators, the facilities at the trial site, the trial protocol, participation of vulnerable groups, the responsibilities of the sponsor and preservation of records. The Introduction states that compliance with the Guidelines 'is mandatory only for research conducted by the pharmaceutical industry intended for regulatory submission. Where research is conducted by independent researchers it must be acknowledged that resource restraints will limit compliance with all the requirements ... however, the spirit [of the guidelines] should permeate all clinical research'.

These Guidelines do not replace or reduce the obligations imposed by other legal rules, such as the Code of Health and Disability Services Consumers' Rights.

*Application Fee* The majority of applications are for clinical trials sponsored by the pharmaceutical industry for which there is a fee of \$2800 per application. Applicants

for clinical trials funded by the HRC or other public good health research funding agencies may apply by letter to the Ministry of Health for an exemption from this fee.

*Factors to Be Considered when Assessing Proposals* When the Chair and two other members of SCOTT review an application for exemption under s. 30, they complete a report using the following checklist:

Administrative aspects:

- are the investigators qualified (check CVs)?
- is enough known about this drug?
- does the present status of the drug justify this trial?
- is indemnity assurance provided?
- does the protocol agree with the application?
- does the design raise ethical questions?

Study design:

- are the aims of the trial specified and justified?
- is trial design appropriate and acceptable?
- are controls and contrasts specified?
- are precautions against bias adequate?
- is drug dosage regimen specified and appropriate?
- is number of subjects justified by power calculation?
- is proposed statistical analysis described?
- are inclusion/exclusion criteria adequately specified?
- are criteria for excluding subjects during trial specified?
- are measures of effectiveness appropriate and specified?
- is monitoring of toxic and side effects adequate?
- is other medication allowed or specified?
- are non-permitted medicines specified?
- is washout of existing medication adequate?
- are criteria for ending trial specified?
- is handling of dropouts and withdrawals specified?
- are actions for emergencies outlined?
- are compliance checks adequate?

#### ***4.7 The Additional Requirement of Ethical Approval***

Approval from SCOTT does not avoid the need to obtain ethical approval for a clinical trial. Before a trial can proceed, pharmaceutical or otherwise, approval should be obtained from an ethics committee accredited by the Director-General or the HRC. Although there is no statute that directly requires the investigators to obtain such ethical clearance, as a matter of practice the Director-General will not grant a s. 30 exemption until both SCOTT and an accredited ethics committee have approved a trial.

# Country Report Australia

## Ethical Review of Human Research in Australia

Andrew Alston

**Abstract** The report is not a detailed review of the principles and practices that apply in Australia. Nor does it closely compare what happens in Australia and Europe. Instead, it is a broad overview of the history of ethical review and the guidelines that are followed by Human Research Ethics Committees in Australia. It also discusses some issues that are particular to Australia: our Commonwealth system of government; our isolation and how we are influenced by what happens in Europe and America; ethical concerns associated with research involving Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. The report concludes with a discussion of non institutional ethics committees.

A predominant theme throughout this report is issues concerning children. The style of the National Statement is illustrated by quoting from the chapter on children and young people. Also, the commentary on our Commonwealth system of Government with its multiplicity of legislation is expanded in the discussion of issues concerning children that are governed by State and Territory laws.

### 1 Introduction

This presentation is in response to the kind invitation of the Volkswagen Foundation to report on the effect of the GCP Directive on Australia. This could be done in the briefest of terms. Australia has not directly responded to the GCP Directive. However, the practices of ethical review in Australia correspond closely with the practices advocated in the Directive. The Declaration of Helsinki was issued in 1964. Australia ratified it in 1965 and thereafter created structures for the ethical review of clinical trials and guidelines to be followed by Human Research Ethics Committees that complimented the structures and guidelines that apply in the European community.

---

A. Alston (✉)

School of Law, Flinders University, Adelaide, South Australia

E-mail: andrew.alston@flinders.edu.au

## 2 History

The history of ethical review of human research is briefly stated in the web site of the Australian Health Ethics Committee (AHEC):<sup>1</sup>

Australian activity in ethical review of human research began during the 1960s and was related closely to the federal funding of medical research. Through the passage of the *Medical Research Endowment Fund Act 1937*, the Commonwealth Parliament had established the Medical Research Endowment Fund. Responsibility for the fund was vested in the Minister for Health, who could determine its use for medical research and in the training of persons in medical research, acting on the advice of the National Health and Medical Research Council, constituted in 1936.

In 1966, the Council issued the Statement on *Human Experimentation* that expressly drew on the *Helsinki Declaration*. In 1972, the Council appointed the Ethics in Clinical Research Subcommittee to examine the need to revise the Statement. Their report recommended peer group assessment of experiments involving human subjects and, in 1976, Supplementary Note 1 was added to the Statement, to make the requirement for review by an institutional ethics committee (IEC) explicit. The opening paragraphs were also amended to indicate that the Statement was applicable to all human subject research, encompassing medical, social and behavioural research.

In October 1982, the Council established the Medical Research Ethics Committee to assist the Council by keeping under review and making recommendations to Council on ethical principles in human experimentation and to facilitate, keep under review and report to the Council on the work of IECs, and respond to questions raised by them.

In November 1985, the Council adopted a recommendation that any institution that conducts research on humans must conform to Supplementary Note 1 in order to be eligible to receive funds for research from the Council. The risk of ineligibility to receive Council funds was an effective inducement for institutions to establish IECs. By 1990, it was estimated that there were over 100 IECs throughout Australia and in 2005, there are more than 220. (IECs are now known as Human Research Ethics Committees.)

The *National Health and Medical Research Council Act 1992* establishes the Role of the CEO whose functions include the issue of “guidelines for the conduct of medical research involving humans”. These guidelines must be issued precisely as developed by the principal committee of Council known as the *Australian Health Ethics Committee (AHEC)*.

Three points are of particular significance. First, the *Helsinki Declaration* was promptly ratified in Australia. Secondly, in 1995 the NHMRC adopted the recommendation that an institution that conducts research should not be eligible for funding unless the research is reviewed by an institutional ethics committee. Thirdly, the NHMRC has issued Guidelines that are used by all human research ethics committees in the review of research protocols. These Guidelines are known as the *National Statement on Ethical Conduct in Human Research*.

---

<sup>1</sup> [http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/ethics/human\\_research/index.htm](http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/ethics/human_research/index.htm).

### 3 The National Statement on Ethical Conduct in Human Research 2007

The National Statement contains guidelines for researchers in Australia for the ethical conduct of their research. It states its purpose to be as follows:<sup>2</sup>

The purpose of the National Statement is to promote ethically good human research. Fulfilment of this purpose requires that participants be accorded the respect and protection that is due to them. It also involves the fostering of research that is of benefit to the community.

It is a comprehensive document of 102 pages.

It applies to all types of human research, not just clinical research.

The Statement is organised around four values:

- **Respect for human beings;**
- **Research merit and integrity;**
- **Justice;**
- **Beneficence**

It is set out in five sections:

1. **Values and Principles of Ethical Conduct:** This section discusses the four values and states that each of them must be reflected in the design, review and conduct of all research.
2. **Themes in research ethics: risk and benefit, consent:** This section is about the identification and assessment of risk and benefits in human research. It also contains general guidelines on informed consent and withdrawal from research.
3. **Ethical considerations specific to research methods:** This section is about different research methods: qualitative methods; databanks; interventions and therapies, including clinical and non-clinical trials and innovations; human tissue samples; human genetics; human stem cells.
4. **Ethical consideration specific to participants:** There are particular ethical concerns that apply to specific categories of participants. These concerns are discussed in separate chapters as follows: women who are pregnant and the human foetus; children and young people, people in dependent or unequal relationships; people who are highly dependent on medical care who may be unable to give consent; people with a cognitive impairment, an intellectual disability or a mental illness; people who may be involved in illegal activities; Aboriginal and Torres Strait Islander peoples; people in other countries.
5. **Processes of research governance and ethical review:** This section is about the responsibilities of institutions involved in research, Human Research Ethics Committees, other ethical review bodies and researchers. It also contains chapters on minimising duplicity of ethical review, conflicts of interests, monitoring approved research, handling complaints and accountability.

---

<sup>2</sup> At page 5.

Each chapter purports to be as complete a discussion of its subject matter as possible without the need to constantly cross refer to other chapters. Chapters usually start with an introduction to the topic followed by guidelines that are discussed under headings of the four values. The best way to appreciate this is to look at a complete chapter. Accordingly, chapter 4.2 on “Children and Young People” is set out below:

#### **CHAPTER 4.2: CHILDREN AND YOUNG PEOPLE**

- Introduction
- Guidelines
  - Research merit and integrity
  - Justice
  - Beneficence
  - Respect
  - Standing parental consent
  - Best interests of the child

##### **Introduction**

Research involving children and young people raises particular ethical concerns about:

- their capacity to understand what the research entails, and therefore whether their consent to participate is sufficient for their participation;
- their possible coercion by parents, peers, researchers or others to participate in research; and
- conflicting values and interests of parents and children.

These considerations apply to all research involving children and young people. However, they assume special prominence in educational and health research, where there are particular tensions between not placing children at risk in studies of new interventions and the need for knowledge about how such interventions are best used for children.

Researchers must respect the developing capacity of children and young people to be involved in decisions about participation in research. The child or young person’s particular level of maturity has implications for whether his or her consent is necessary and/or sufficient to authorise participation. Different levels of maturity and of the corresponding capacity to be involved in the decision include:

- A. infants, who are unable to take part in discussion about the research and its effects;
- B. young children, who are able to understand some relevant information and take part in limited discussion about the research, but whose consent is not required;
- C. young people of developing maturity, who are able to understand the relevant information but whose relative immaturity means that they remain vulnerable. The consent of these young people is required, but is not sufficient to authorise research; and
- D. young people who are mature enough to understand and consent, and are not vulnerable through immaturity in ways that warrant additional consent from a parent or guardian.

It is not possible to attach fixed ages to each level they vary from child to child. Moreover, a child or young person may at the one time be at different levels for different research projects, depending on the kind and complexity of the research. Being responsive to developmental levels is important not only for judging when children or young people are able to give their consent for research: even young children with very limited cognitive capacity should be engaged at their level in discussion about the research and its likely outcomes.

**Values, principles and themes that must inform the design, ethical review and conduct of all human research are set out in Sections 1 and 2 of this National Statement. The guidelines and headings below show how those values, principles and themes apply specifically in research that is the subject of this chapter.**

## **Guidelines**

### ***Research merit and integrity***

4.2.1 The research and its methods should be appropriate for the children or young people participating in the research.

4.2.2 In the research design researchers should:

- a. specify how they will judge the child's vulnerability and capacity to consent to participation in research;
- b. describe the form of proposed discussions with children about the research and its effects, at their level of comprehension; and
- c. demonstrate that the requirements of this chapter will be satisfied.

4.2.3 In educational research, discussion with the school community should be built into the research design.

### ***Justice***

4.2.4 When children and young people are not of sufficient maturity to consent to participation in research, it is justifiable to involve them only when:

- a. it is likely to advance knowledge about the health or welfare of, or other matters relevant to, children and young people; or
- b. children's or young people's participation is indispensable to the conduct of the research.

### ***Beneficence***

4.2.5 The circumstances in which the research is conducted should provide for the child or young person's safety, emotional and psychological security, and wellbeing.

### ***Respect***

4.2.6 Researchers should be attentive to the developmental level of children and young people when engaging them in understanding the nature and likely outcomes of research, and when judging their capacity to consent to the research.

4.2.7 Except in the circumstances described in paragraphs 4.2.10 and 4.2.11, specific consent to a child's or young person's participation in each research project should be obtained from:

- a. the child or young person whenever he or she has the capacity to make this decision; and
- b. either
  1. one parent, except when, in the opinion of the review body, the risks involved in a child's participation require the consent of both parents; or where applicable
  2. the guardian or other primary care giver, or any organisation or person required by law.

4.2.8 An ethical review body may approve research to which only the young person consents if it is satisfied that he or she is mature enough to understand and consent, and not vulnerable through immaturity in ways that would warrant additional consent from a parent or guardian.

4.2.9 A review body may also approve research to which only the young person consents if it is satisfied that:

- a. he or she is mature enough to understand the relevant information and to give consent, although vulnerable because of relative immaturity in other respects;
- b. the research involves no more than low risk (see paragraph 2.1.6, page 20);
- c. the research aims to benefit the category of children or young people to which this participant belongs; and
- d. either:
  1. the young person is estranged or separated from parents or guardian, and provision is made to protect the young person's safety, security and wellbeing in the conduct of the research (see paragraph 4.2.5). (In this case, although the child's circumstances may mean he or she is at some risk, for example because of being homeless, the research itself must still be low risk);  
or
  2. it would be contrary to the best interests of the young person to seek consent from the parents, and provision is made to protect the young person's safety, security and wellbeing in the conduct of the research (see paragraph 4.2.5).

### ***Standing parental consent***

4.2.10 'Standing parental consent' enables parents to give standing consent (for example at the beginning of each school year) to their child's involvement in certain types of research in the school setting during that year. Under standing consent, parents are notified of each project, but are not required to give further consent for each project. They should be reminded with each notification that they may withdraw their consent for that project, and also may withdraw their standing consent at any time.

4.2.11 Schools may arrange for standing parental consent to be given for a child's participation in research that:

- a. is for the benefit of children; and
- b. comprises no more than overt observation in school classrooms or anonymous or coded (potentially identifiable) questionnaires or surveys on subject matters not involving sensitive personal information or personal or family relationships.

4.2.12 For any other research, except under the conditions described in paragraphs 4.2.8 and 4.2.9, specific parental consent is needed for each project.

### ***Best interests of the child***

4.2.13 Before including a child or young person in research, researchers must establish that there is no reason to believe that such participation is contrary to that child's or young person's best interest.

4.2.14 A child or young person's refusal to participate in research should be respected wherever he or she has the capacity to give consent to that same research (see levels of maturity (C) and (D) in the Introduction to this chapter). Where a child or young person lacks this capacity, his or her refusal may be overridden by the parents' judgement as to what is in the child's best interest.

Chapter 4.2 is lengthy and detailed. It corresponds generally with European guidelines on human research. However, there is one provision of the GCP Directive that could be usefully added to it. Article 4 of the Directive provides that, in addition to other relevant restrictions, a clinical trial on minors may be undertaken only if:

- (h) the Ethics Committee, with paediatric expertise or after taking advice in clinical, ethical and psychosocial problems in the field of paediatrics, has endorsed the protocol;

Paragraph 5.1.29 (f)<sup>3</sup> of the National Statement specifies that there be at least two people on a committee with current research experience that is relevant to research proposals to be considered at the meeting they attend. However, this may be interpreted to mean expertise in the medical condition affecting children rather than expertise in children as participants. It is too easily assumed that research concerning children does not require the opinion of a person with paediatric expertise. A provision like Article 4 (h) would ensure that all research concerning children is appropriately reviewed.

One apparent difference between research ethics committees that are set up under the Australian National Statement and committees in other countries is the nature of their membership. Paragraph 5.1.29 includes a recommendation that there should be equal numbers of men and women. The writer has been a member of four human research committees in Australia and New Zealand, all of which have maintained equal membership of men and women. It would be interesting to compare the review processes of committees, such as these with the review processes of committees where most, if not all, of the committee members are male.

The requirements for the composition of human research ethics committees under the National Statement are as follows:

#### *Composition of HRECs*

5.1.29 The minimum membership of an HREC is eight. As far as possible:

- a. there should be equal numbers of men and women; and
- b. at least one third of the members should be from outside the institution for which the HREC is reviewing research.

5.1.30 This minimum membership is:

- a. a chairperson, with suitable experience, whose other responsibilities will not impair the HREC's capacity to carry out its obligations under this National Statement;
- b. at least two lay people, one man and one woman, who have no affiliation with the institution and do not currently engage in medical, scientific, legal or academic work;
- c. at least one person with knowledge of, and current experience in, the professional care, counselling or treatment of people; for example, a nurse or allied health professional;
- d. at least one person who performs a pastoral care role in a community, for example, an Aboriginal elder, a minister of religion;
- e. at least one lawyer, where possible one who is not engaged to advise the institution; and
- f. at least two people with current research experience that is relevant to research proposals to be considered at the meetings they attend. These two members may be selected, according to need, from an established pool of inducted members with relevant expertise.

5.1.31 No member may be appointed in more than one of the categories listed in paragraph 5.1.30, but institutions are encouraged to establish a pool of inducted members in each category. These members may attend meetings as needed to meet minimum HREC requirements, and may also be available to provide expertise for the research under review.

---

<sup>3</sup> This is set out below under *Composition of HRECs*. Note also paragraph 5.1.33 which requires committees to seek outside advice on matters where it does not have the necessary expertise.

5.1.32 Wherever possible one or more of the members listed in 5.1.30 should be experienced in reflecting on and analysing ethical decision-making.

5.1.33 The institution should ensure that the HREC has access to the expertise necessary to enable it to address the ethical issues arising from the categories of research it is likely to consider. This may necessitate going outside the HREC membership.

The National Statement 2007 replaced the National Statement of 1999. It is more comprehensive than the earlier Statement: 104 pages compared with 66 pages. It also contains chapters on issues that were not previously addressed. These include databanks, human stem cells, women who are pregnant and the human foetus, people who may be involved in illegal activities and people in other countries.

## **4 Issues Particular to Australia**

### ***4.1 Commonwealth System of Government***

The *National Health and Medical Research Council Act 1992*, pursuant to which the National Statement is promulgated is Federal legislation. There are other Acts concerning research ethics that are also Federal legislation.<sup>4</sup> Also, there is a considerable body of legislation concerning research ethics that emanates from the Parliaments of the six States and two Territories that together with Federal Government constitute the Commonwealth of Australia.<sup>5</sup> Some of these Acts overlap and are complementary to Federal legislation.<sup>6</sup> Other Acts are on matters relevant to research that are regarded as not being within the exclusive jurisdiction of the Federal Government, for example, protection of children<sup>7</sup> and consent to treatment. There is no need to have eight separate sets of laws on these topics and eight separate bodies to administer them. The problem of superfluous legislation and administrative bodies is, of course, not unique to Australia.

### ***4.2 Isolation of Australia—the Influences of Europe and America***

In substance, the National Statement is remarkably similar to guidelines for ethical review of research in the European Community and the United States of America.

---

<sup>4</sup> Such as the *Therapeutic Goods Act 1989*, the *Research Involving Embryos Act 2002*, the *Prohibition of Human Cloning Act 2002* and the *Privacy Act 1988*.

<sup>5</sup> The constitutional issues arising from this need not be discussed here.

<sup>6</sup> See, for example, the various State and Territory Acts on *Privacy*, *Research Involving Embryos* and *Prohibition of Human Cloning*.

<sup>7</sup> This is discussed further below under the heading **4. Local issues that are governed by State and Territory laws, particularly in respect of children.**

This is to be expected in a global environment where research studies are conducted at many different sites in many different countries. It is not unusual for a participant information statement to contain a statement similar to the following:<sup>8</sup>

Approximately 7000 participants from approximately 800 centres in approximately 40 countries will take part in this study.

Clinical studies contain statements on ethical guidelines that are similar to the following:<sup>9</sup>

This clinical study will be performed in accordance with the ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice, with applicable local regulations (including the National Statement on Ethical Conduct in Human Research (Australia), European Directive 2001/20/EC and US Code of Federal Regulations Title 21) and with ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki.

Australia is just one of many places where multinational research takes place. It is this type of research that encourages the standardisation of ethical principles. The National Statement is necessarily consistent with ethical guidelines from other jurisdictions. Other human research which takes place only within Australia must also comply with the guidelines in the National Statement.

### ***4.3 Aboriginal and Torres Strait Islander peoples***

Chapter 4.7 of the National Statement is entitled ABORIGINAL AND TORRES STRAIT ISLANDER PEOPLE. It, together with the earlier document, Values and Ethics: Guidelines for Ethical conduct in Aboriginal and Torres Strait Islander Health Research<sup>10</sup> are based on six core values that are identified as being important to Aboriginal and Torres Strait Islander people:

- Reciprocity
- Respect
- Equality
- Responsibility
- Survival and protection
- Spirit and integrity

These values reflect a response to concern of Aboriginal and Torres Strait Islander people that:

- they should be in control of research and participation in research that relates to them;
- research needs to be culturally sensitive;

---

<sup>8</sup> This statement has not been taken from any one protocol or PIS.

<sup>9</sup> Again, this statement has not been taken from any one protocol or PIS.

<sup>10</sup> Commonwealth of Australia 2003.

- it must provide perceivable benefits to Aboriginal and Torres Strait Islander communities;
- guidelines must have majority Aboriginal and Torres Strait Islander input;
- conceptions of consent must relate not just to individuals but also to communities.

Human Research Ethics Committees should take these matters into account when reviewing research that may affect Aboriginal and Torres Strait Islander people.

There are also separate Aboriginal Health and Medical Research Committees<sup>11</sup> from which approval should be sought if any of the following apply:<sup>12</sup>

- The experience of Aboriginal people is an explicit focus of all or part of the research;
- Data collection is explicitly directed at aboriginal peoples;
- Aboriginal peoples, as a group, are to be examined in the results;
- The information has an impact on any one or more Aboriginal communities;
- Aboriginal health funds are a source of funding;
- Aboriginal people are known, or are likely, to be significantly over-represented in the group being studied;
- The Aboriginal experience of the medical condition being studied is known, or is likely, to be different from the overall population;
- There are Aboriginal people who use the services being studied in distinctive ways, or who have distinctive barriers that limit their access to the services;
- It is proposed to separately identify data relating to aboriginal people in the results.

## **5 Local Issues That Are Governed by State and Territory Laws, Particularly in Respect of Children**

The National Statement purports to apply to all human research ethics committees in Australia and to provide standards that are common to all ethical review. However, it exists alongside other standards that are contained in the statutes and common law of each of the States and Territories and of the Commonwealth of Australia. These standards are not uniform.

One area that that is problematic is research involving children and young people. Chapter 4.2 of the National Statement contains guidelines which correspond with the guidelines in Article 4 of the European Directive. Both guidelines are cle-

---

<sup>11</sup> Aboriginal Health and Medical Research Committee (New South Wales; South Australian Aboriginal Health Research and Ethics Committee; Western Australian Aboriginal Health Information and Ethics Committee; (Northern Territory) Top End Human Research Ethics Committee; (Northern Territory) Central Australian Human Research Ethics Committee.

<sup>12</sup> <http://www.ahmrc.org.au/Ethics%20and%20Research.htm>.

arly expressed and eminently sensible. However, for children and young people there can be no absolute rules. The National Statement puts it as follows:<sup>13</sup>

It is not possible to attach fixed ages to each level [of maturity] they vary from child to child. Moreover, a child or young person may at the one time be at different levels for different research projects, depending on the level of complexity of the research. Being responsive to developmental levels is important not only for judging when children or young people are able to give their consent for research: even young people with very limited cognitive capacity should be engaged at their level in discussion about the research and its likely outcome.

The problems are exacerbated in cases where the research may also be regarded as treatment, for example, where a child with asthma is participating in a trial of a respiratory device that may become the standard treatment for that child. While the States and Territories of Australia generally do not have laws governing research, they all have laws governing the age at which children may consent to treatment. These laws may not be consistent with each other and they may not be consistent with guidelines in the National Statement on consent of children and young people to participate in research.<sup>14</sup>

A further problem arises in cases where, in the course of their research, researchers may develop suspicions that children are being abused or neglected. Should they notify government authorities of their suspicions? The legislation on this question is not consistent.

In most jurisdictions, persons who are listed as mandatory notifiers are under a duty to inform government authorities if in the course of their work they form a suspicion on reasonable grounds that a child has been or is being abused or neglected.<sup>15</sup> Mandatory notifiers generally include doctors, nurses and other health care workers, police officers, teachers, social and community workers, ministers of religion and other persons who may have responsibility for the care or supervision of children. Lawyers, not even family lawyers, are not listed as mandatory notifiers in any of these jurisdictions. Researchers also are not listed as mandatory notifiers. However, many researchers may be mandatory notifiers because of the professional roles in which they are doing their research. People who are not mandatory notifiers are entitled to notify government authorities if they form a suspicion on

---

<sup>13</sup> Introduction to chapter 4.2: CHILDREN AND YOUNG PEOPLE.

<sup>14</sup> The laws in each State and Territory also derive from a multitude of sources. For example, in New South Wales, there is a significant body of common law on consent and children (see, in particular, *Department of Health and Community Services (NT) v JWB (Marion's case)* [1992] 175 CLR and *Gillick v West Norfolk and Wisbech Area Health Authority* [1986] AC 112) together with provisions in the following statutes: *Minors (Property and Contracts) Act 1970* (NSW); *Guardianship Act 1987* (NSW); *Children and Young Persons (Care and Protection) Act 1998* (NSW); *Mental Health Act 1990* (NSW); *Human Tissue Act 1983* (NSW); and *Family Law Act 1975* (Cth). This is discussed further on the Law Reform Commission of New South Wales Issue Paper 24 (2004) *Minors' consent to medical treatment* – <http://www.lawlink.nsw.gov.au/lrc.nsf/pages/ip24cgp02>.

<sup>15</sup> *Children and Young People Act 2008* (ACT) s. 356, *Children and Young Persons (Care and Protection) Act 1998* (NSW) s. 27, *Children's Protection Act 1993* (SA) s. 11, *Children, young Persons and their Families Act 1997* (Tas) s. 14, *Children, Youth and Families Act 2005* (Vic) s. 182.

reasonable grounds that a child has been or is being abused or neglected.<sup>16</sup> Any person who notifies of child abuse or neglect in these circumstances is protected from civil and criminal liability and from disciplinary proceedings for professional misconduct.<sup>17</sup>

In the Northern Territory, all persons are under a duty to notify the government authority if they believe on reasonable grounds that a child has been or is likely to be a victim of a sexual offence or otherwise has suffered or is likely to suffer harm or exploitation.<sup>18</sup>

Queensland, alone, does not impose a duty on any person to notify a government authority of child abuse or neglect. It does however protect persons from civil, criminal and disciplinary liability if, acting honestly, they notify the authority of their suspicions.<sup>19</sup>

What should researchers who are not mandatory notifiers do if, in the course of their research, they become aware of child abuse or neglect or other public interest information, such as an illegal activity or a substantial risk to public health? Also, if researchers believe that they may have an ethical duty to inform an authority about such matters, should they inform prospective participants in research about this possibility at the outset when they are seeking informed consent?

In South Australia, there has been recent debate over these questions. The following guidelines are suggested for researchers on what to say to participants about when they *may* or *must* breach their duty of confidentiality:

In obtaining consent to participate, **researchers must communicate to participants all risks and harms.** Where researchers are **interviewing participants about themselves or other people**, this will frequently include the risk and harm of disclosure by the researchers of **public interest information** and **information about child abuse or neglect.** A participant who has not been told this is unable to give **fully informed consent** to participate. The following practices are **not acceptable**:

- not telling participants about the possibility that information will be disclosed;
- telling participants that they are free to disclose any information and that it will remain confidential;
- telling participants that, subject to legal requirements, anything that they say will remain confidential.

The first two practices are not acceptable because they deceive participants and will not satisfy the requirements of chapter 2.3 of the National Statement on Limited Disclosure (chapter 3.2). The first practice fails to provide important information and may lead participants to make false assumptions. The second practice provides information that deceives participants because it is wrong. There are situations where a researcher may be obliged to

---

<sup>16</sup> *Children and Young People Act 2008* (ACT) s. 354, *Children and Young Persons (Care and Protection) Act 1998* (NSW) s. 29, *Children's Protection Act 1993* (SA) s. 12, *Children, young Persons and their Families Act 1997* (Tas) s. 15, *Children, Youth and Families Act 2005* (Vic) s. 189.

<sup>17</sup> *Ibid.*

<sup>18</sup> *Care and Protection of Children Act 2007* (NT) s. 26.

<sup>19</sup> *Child Protection Act 1999* (Qld) s. 22.

disclose information, in particular, under the Children's Protection Act 1993 or as a witness in a trial.

All three practices fail to provide information that would enable participants to give informed consent. The third practice is vague and does not tell the participants important information about the circumstances in which information may be disclosed.

Information about the possibility of disclosure must be **clearly communicated** to participants. The following example may be appropriate for some participants in some research projects:

I am not allowed to tell the police or other authorities about anything you say to me except for **some things that by law I must disclose** and **some things that the law permits me to disclose**.

First, I must tell the Department of Family and Community Services if I have **a reasonable suspicion of child abuse or neglect**.

Secondly, **if I am called as a witness in a court case**, I may be required to answer any questions that I am asked. A court may also require me to provide records of my interviews.

Also, I do not have to but I am allowed by law to inform an **appropriate authority** of what is called **public interest information**. This includes information that **an adult person** is or has been involved in an **illegal activity** or in conduct that causes **a substantial risk to public health or safety, or to the environment**.

The last paragraph may be queried. Some researchers take the view that, as they do not have to disclose public interest information, they are entitled to say to participants that they will not, in any circumstance, do so. It is to be hoped that those researchers are, mistakenly, not aware of the possibility of extremely adverse consequences for individuals and the community.

It is better to make the statement in the last paragraph of the example and then discuss it with participants so that they are aware of the particular circumstances in which researchers will disclose public interest information.

## 6 Non Institutional Ethics Committees<sup>20</sup>

The National Statement provides that institutions must see that any human research they conduct or for which they are responsible is ethically reviewed and monitored in accordance with the National Statement.<sup>21</sup> Generally, institutions are zealous in ensuring that this is done. But, of course, they do not take responsibility for research that is independent of them. Who reviews this research?

The problem was confronted in 2004 when the Ashford Hospital in Adelaide was taken over and the new management decided that it would not conduct research or be responsible for research that was conducted by medical practitioners associated with the hospital. The practitioners wanted to continue with their research projects but they could not do so unless the projects were ethically reviewed.

---

<sup>20</sup> The information under this heading on Bellberry Pty Ltd and its committees comes from an interview that the author had with Imelda Lynch, the Chief Executive of Bellberry Pty Ltd, on 25/2/09.

<sup>21</sup> Paragraph 5.1.1 (b) of the National Statement.

Ethics Committees attached to other hospitals or other institutions were not prepared to do this. And, there were no other human research ethics committees that they could turn to.

The solution was simple. The Ashford Hospital Research Ethics Committee ceased to exist but, with the approval of the NHMRC, it was reconstituted as an independent research committee as part of a legal entity: Bellberry Pty Ltd. It was assumed that its work would be confined to the review of research in South Australia and, in particular, research conducted by practitioners at the Ashford Hospital. Initially this is what happened. The workload was about the same as it had been for the Ashford committee. However, within a year, it started to receive research applications from research organisations (not hospitals) in Queensland. Soon after, research applications came in from other States in Australia and the work load dramatically increased.

In 2004, the committee met once a month and each meeting usually reviewed about 6 applications. By 2006, the workload had increased and the committee frequently met twice a month. In September 2007, a second committee was formed. Since 2008, one of the committees frequently has had meetings twice a month. It is anticipated that soon a third committee will be formed and it is possible that, within a year, a fourth committee will follow. In 2004, Bellberry reviewed 41 applications. In 2008, it reviewed 173 applications.

The Bellberry committees function in the same way as other research ethics committees. In every respect, they comply strictly with the requirements of the National Statement. However, as an entity, Bellberry Pty Ltd is significantly different. In the first place, it is not part of another institution.<sup>22</sup> It stands alone. Secondly, unlike many committees that are funded by their institutions, Bellberry is funded by the fees that it charges for its services.<sup>23</sup> Thirdly, the members of the committees are paid for their services as members.<sup>24</sup> Fourthly, Bellberry is a not for profit entity.<sup>25</sup> To date, it has donated over one million two hundred thousand dollars to medical research in Australia.

The Bellberry committees are the first independent human research ethics committees in Australia. Another independent committee has recently started to operate

---

<sup>22</sup> And, it is not affected by the conflicts of interests that are a problem for institutional committees where the researchers and the committees are part of the same institutions and the committees may be expected to facilitate the research of the institutions rather than to ethically review the research.

<sup>23</sup> This may be said to involve a conflict of interests. Researchers may be said to be only willing to pay money to a committee that will approve their research. Two comments: first, in accordance with paragraph 5.129 of the National Statement (Composition of HRECs), the committees are constituted by persons who are not employees of Bellberry Pty Ltd); secondly, like all other research ethics committees, they must strictly comply with the provisions of the National Statement.

<sup>24</sup> Members of some committees attached to institutions (particularly hospitals) are also paid fees for their services as members.

<sup>25</sup> All ethics committees in Australia, as distinct from the institutions that they serve, are not for profit.

in Queensland and there are plans for one to start in Auckland, New Zealand.<sup>26</sup> The model for these committees comes from The United States where independent committees have operated since the establishment of the Western Institutional Review Board (WIRB) in 1968. The differences between the WIRB and Bellberry can be seen from the following extract from its web page:<sup>27</sup>

WIRB first offered institutional IRB services in 1996. With the changing regulatory environment of the late nineties, WIRB extended its institutional services to several large university IRBs and other local IRBs. WIRB provides services to a growing number of institutions, while continuing to serve independent researchers around the world.

...

Today WIRB provides review services for more than 100 institutions (academic centers, hospitals, networks and in-house biotech research), as well as for individual investigators in all 50 states and internationally. WIRB has worked with all major pharmaceutical and device manufacturers, and CROs; the biotech industry; and is actively developing internet links for secure, full-electronic submissions. With WIRB's pre-eminent position in the industry, we are able to provide a broad range of services with the flexibility to meet individual needs and in full regulatory compliance.

In short, WIRB has many more committees, it offers institutional services, and it is a for-profit entity. It is unlikely that Bellberry will develop in this way. As other independent committees are established, it should cease its rapid expansion. Also, Bellberry is structured and has been able to function successfully as a not for profit entity. While it is not unusual for an entity to change from being for profit to not for profit, the reverse is unprecedented. It is possible that, in time, Bellberry will provide services for institutions. However, this may require a re-evaluation of requirement that institutions must see that any human research they conduct or for which they are responsible is ethically reviewed and monitored in accordance with the National Statement.

## 7 Conclusions

One thing that became apparent in writing this report is that the principles expressed in the Australian National Statement correspond closely with the principles expressed in the European Directive. In the National Statement, they are expressed in a more detailed form, but the substance is essentially the same.

It is also apparent that, although the National Statement is a very detailed document, it has gaps. This is illustrated in the discussion of local issues that are governed by State and Territory laws. The general principles in the National Statement on Children and Young Persons that are set out above focus on such issues as research merit and safety and informed consent. But there are other important issues that are

---

<sup>26</sup> This was announced at the New Zealand Association of Clinical Research Conference in Auckland on August 28, 2008 by Adina Halpern, Director, New Zealand Ethics Limited, in a presentation entitled *Adopting the Australian Bellberry Ethics Committee Model*.

<sup>27</sup> From **History of WIRB** – [http://www.wirb.com/content/about\\_history.aspx](http://www.wirb.com/content/about_history.aspx).

not dealt with in the National Statement that should also be considered by researchers and Research Ethics Committees. One issue that is discussed in some detail in this report is the entitlement or duty of researchers to notify public authorities when the researchers suspect that there has been or there is a risk of child abuse or neglect. It will be interesting to compare the approaches of the Australian States and Territories with the various other jurisdictions that are represented at the Volkswagen Foundation Symposium.

# Country Report South Africa

## The Implementation of the GCP-Guideline and Its Effects of Radiance

Christa van Wyk \*

**Abstract** This national report on South Africa deals with issues such as informed consent, the protection of persons who are incapable of giving legal consent to clinical trials and research, and the function and composition of research ethics committees. The report discusses relevant South African common-law and constitutional provisions, and critically analyses national legislation and draft regulations which, for the first time in South Africa's legal history, attempt to provide comprehensively for research-related issues. The report concludes that although the EU Directive on the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use of 4 April 2001 (Directive 2001/20 EC) has thus far had very little direct effect on South Africa, there are many points of similarity between the provisions of the directive and the ethical and legal provisions which obtain in South Africa (as at April 2009).

### 1 Background to Research

South Africa is a middle income, developing country with severe socio-economic disparities. It carries a developing country's burden of disease: Drug-resistant tuberculosis, malaria and recently also cholera are ravaging society while HIV/AIDS continues to have a devastating effect on the social fabric of South Africa. Thousands of children have been orphaned by the disease, many of whom have turned to the streets or are heading households where they care for children even younger

---

\* This material is based upon work supported by the National Research Foundation. Any opinion, findings and conclusions or recommendations expressed in this material are those of the author and therefore the NRF does not accept any liability in regard thereto.

---

C. van Wyk (✉)  
Department of Jurisprudence, University of South Africa,  
PO Box 53426, Kenilworth,  
Cape Town 7745, South Africa  
e-mail: theoehri@iafrica.com

than themselves. Young people carry a disproportionate burden of HIV disease and infants and adolescents in many communities are at high risk of HIV infection. The development of a safe and effective HIV vaccine has consequently been identified as an urgent health priority in South Africa.

Many South Africans are disadvantaged and illiterate and have an inadequate understanding of Western scientific research. They may give preference to African indigenous and traditional knowledge systems and medicines. In many communities it is customary that informed consent should be sought from not only participants, but also from their families and communities. Researchers may also have to deal with a multitude of cultures in South Africa and eleven official languages.

Another compounding factor is the intricate legal and ethical framework in which health research is conducted in South Africa. In many respects this framework is also uncertain. For example, a new National Health Act was adopted in 2003 and a Children's Act in 2005, but those sections dealing with research and the medical treatment of children have yet to come into operation. These sections will only become operational once the accompanying regulations, which are currently being finalized, are adopted. Various sections of the largely obsolete Child Care Act of 1983 and Health Act of 1977 are therefore still in force. The Medicines and Related Substances Act of 1965, in terms of which the Medicines Control Council was established to register and approve medicines, is also under review. The Medicines Control Council may soon be replaced by the South African Health Products Regulatory Authority.

Two national sets of ethical guidelines were adopted by the Department of Health, namely the *Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials with Human Participants in South Africa* (2nd edition 2006) and a document entitled *Ethics in Health Research: Principles, Structures and Processes* (2004). The *Guidelines* apply to all clinical research carried out in South Africa and cover all stages of drug development—both prior to and subsequent to product registration and marketing. The preamble to this document states that the *Guidelines* also apply to biomedical research—which is primarily governed by the *Ethics in Health Research* guidelines. Although the two sets of guidelines are identical in many respects, differences which occur may be difficult to reconcile. Furthermore, the South African Medical Research Council (SAMRC) adopted institutional *Guidelines on Ethics for Medical Research: General Principles including Research on Children, Vulnerable Groups, International Collaboration and Epidemiology* (4th edition 2001) which often find wider application, especially when the two national guidelines are silent on a matter. Another set of SAMRC guidelines (*Guidelines on Ethics for Medical Research: HIV Preventive Vaccine Research*, 2003) has been explicitly incorporated into the national *Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials in South Africa*.

Where the law and ethical guidelines differ, the law takes precedence. This would be the case, for example, if the definition of a clinical trial were ever to be contested. The National Health Act<sup>1</sup> defines a clinical trial as “a systematic study, involving

---

<sup>1</sup> National Health Act 61 of 2003. The Act came into operation in May 2005, with certain exceptions.

human subjects that aims to answer specific questions about the safety or efficacy of a medicine or method of treatment”,<sup>2</sup> while the *Guidelines* give a wider (and better) definition, namely “any investigation in human participants [including patients and volunteers] intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining their safety and/or efficacy”.<sup>3</sup> Although South African documents do not otherwise seem to take much note of European Union Directives, this definition is similar to that of the EU Directive on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use (2001).

Despite the formidable barriers which researchers need to overcome, South Africa provides a unique research environment with world-class expertise in clinical trial research. It has modern health facilities and academic institutions of good standing, good laboratory facilities and a well-developed infrastructure with high standards in communications and relevant technologies. The mix of burden of disease on the one hand, and a sophisticated research environment on the other, increasingly attracts international collaborative or multi-centre research. This has understandably given rise to fears that vulnerable communities and indigenous knowledge systems may be exploited. An example of this is a recent media report that American scientists are attempting to patent genetic material donated by rural African communities who donated blood samples as part of a worldwide genome-mapping project. It remains unclear whether the donors agreed to let the scientists use their genetic material for commercial gain.<sup>4</sup>

## 2 The Importance of Informed Consent

Every person has the right to control his or her body and not to be subjected to medical interventions or research without his or her own informed consent or the consent of someone acting on his or her behalf. The right to self-determination or autonomy lies at the basis of the requirement of informed consent. This right is based on various common-law (Roman-Dutch law) rights. They include the personality rights of privacy, identity, dignity and physical integrity.<sup>5</sup>

---

<sup>2</sup> S. 72(7) of the National Health Act.

<sup>3</sup> See Department of Health, *Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials with Human Participants in South Africa* (2006), Appendix F: Glossary.

<sup>4</sup> Bobby Jordan, ‘Africans’ DNA could be abused’, *Sunday Times*, 14 February 2009.

<sup>5</sup> Physical integrity includes the physique, the psyche and feeling. See Johann Neethling, Johan Potgieter & Hans Visser, *Neethling’s Law of Personality* (2005), at 25; and the groundbreaking research by Ferdinand van Oosten, *The Doctrine of Informed Consent* (unpublished LLD thesis, University of South Africa 1989).

In the absence of consent, medical interventions are unlawful or wrongful.<sup>6</sup> Consent is a ground of justification which excludes the wrongfulness or unlawfulness of an action. In terms of common law, this consent can be tacit or express, and need not be in writing. The principle that a defendant is not liable where the injured person has consented to the harm or injury, or the risk of harm or injury, is embodied in the common-law (Roman-Dutch law) maxim *volenti non fit iniuria*. Consent to bodily injury or the risk thereof is normally *contra bonos mores*, unless the contrary is evident. This would be the case with medical treatment and medical research which has obtained ethical clearance. Consent by a person who is able in law to give it is a defence to acts which would otherwise be a breach of contract, a delict,<sup>7</sup> a crime<sup>8</sup> or unethical behaviour which can result in professional censure.

The above common-law rights have been entrenched in the South African Constitution 1996 as the rights to dignity,<sup>9</sup> privacy<sup>10</sup> and physical integrity.<sup>11</sup> The latter right includes the right to security and control over one's body and the right not to be subjected to medical or scientific experiments without one's (own) informed consent.

Patients have to be given sufficient information to be able to make an informed decision. *Castell v De Greef*<sup>12</sup> is considered as the *locus classicus* in South African case law in respect of the scope of the information which needs to be imparted. The Cape High Court held that a patient should be informed of all *material risks* inherent in the proposed treatment. A risk is material if, "in the circumstances of the particular case, a reasonable person in the patient's position, if warned of the risk, would be likely to attach significance to it, or if the medical practitioner is or should be reasonably aware that the particular patient, if warned of the risk, would be likely to attach significance to it".<sup>13</sup> Material risks could include uncommon or remote, but serious or even life-threatening adverse consequences which may result from the proposed treatment.<sup>14</sup> The view was even expressed that consent must be so comprehensive as to include all "possible" consequences.<sup>15</sup> The court's adoption

<sup>6</sup> See *Stoffberg v Elliott* 1923 CPD 148.

<sup>7</sup> See *C v Minister of Correctional Services* 1996(4) SA 292 (T) 300.

<sup>8</sup> This may consist of criminal assault (a violation of the bodily integrity of the patient) or *crimen iniuria* (a violation of an interest in personality, e.g. the dignity or privacy of the patient). Criminal law finds limited application since intent needs to be proved for criminal liability to ensue.

<sup>9</sup> S. 10 of the Constitution.

<sup>10</sup> S. 14 of the Constitution.

<sup>11</sup> S. 12 of the Constitution.

<sup>12</sup> See *Castell v De Greef* 1994(4) SA 408 (C).

<sup>13</sup> *Ibid.*, at 426G.

<sup>14</sup> Ferdinand van Oosten, *supra* note 5, at 408 states that "serious risks and dangers, like death ... should, as a rule, be disclosed irrespective of whether they are real or remote". Pieter Carstens & Debbie Pearmain (eds.), *Foundational Principles of South African Medical Law* (2007), at 885 confirm this viewpoint by remarking that "all serious and typical risks and dangers should be disclosed, but not unusual or remote risks or dangers, unless they are serious or typical, respectively ...".

<sup>15</sup> See Ferdinand van Oosten, 'Castell v De Greef and the doctrine of informed consent: Medical paternalism ousted in favour of patient autonomy', 28 *De Jure* 164-179 (1995).

of a patient-orientated standard was welcomed, as it moved away from paternalism which obtained in South Africa previously, in which the so-called reasonable practitioner standard of disclosure was paramount. Despite the fact that the Supreme Court of Appeal in a rather obscure and disappointing ruling<sup>16</sup> failed to confirm the reasonable-patient approach followed in *Castell*, it did not overrule this decision. This leaves the courts free to continue following the patient-orientated approach.<sup>17</sup>

The National Health Act provides that a “health service”<sup>18</sup> may not be provided to “users”<sup>19</sup> (patients) without their informed consent.<sup>20</sup> A health care provider<sup>21</sup> must take all reasonable steps to obtain their informed consent. “Informed consent” is defined as consent for the provision of a specified health service given by a person with legal capacity to do so and who has been informed by a health care worker of, inter alia, the range of diagnostic procedures and treatment options *generally* available to the user, and the benefits, risks, costs and consequences *generally* associated with each option (my emphasis).<sup>22</sup> The health care provider must, where possible, inform the user in a language that the user understands and in a manner which takes into account the user’s level of literacy.<sup>23</sup>

There is a clear difference between the provisions of the National Health Act and the decision in *Castell* as to the scope of information which a patient needs to receive. According to the general principles of interpretation, an attempt must first be made to reconcile the legislature’s emphasis on *general* risks with the common-law *material* risks embodied in *Castell*. Furthermore, the interpretation must be consistent with the Constitution. The Constitutional Court has remarked that common law

---

<sup>16</sup> See *Louwrens v Oldwage* 2006(2) SA 161 (SCA).

<sup>17</sup> See Pieter Carstens & Debbie Pearmain, *supra* note 14, at 887.

<sup>18</sup> “Health services” mean (a) health care services, including reproductive health care and emergency medical treatment, contemplated in s. 27 of the Constitution; (b) basic nutrition and basic health care services contemplated in s. 28(1)(c) of the Constitution; medical treatment contemplated in s. 35(2)(e) of the Constitution; and (d) municipal health services. See s. 1 of the National Health Act.

<sup>19</sup> I.e. a person receiving treatment in a health establishment. This includes receiving blood or blood products, or using a health service. If the person receiving treatment or using a health service is below the age of consent or incapable of taking decisions, certain other persons are authorized by law to act on such person’s behalf. See s. 1 of the National Health Act.

<sup>20</sup> See s. 7(1) of the National Health Act. Certain exceptions to this principle are listed. For example, the user may be treated without consent if any delay might result in his or her death or irreversible damage to his or her health, and the user has not expressly, impliedly or by conduct refused treatment.

<sup>21</sup> I.e. a person providing health services in terms of any law, including in terms of the (a) Allied Health Professions Act, 1982; Health Professions Act, 1974; Nursing Act, 1978; Pharmacy Act, 1974; and Dental Technicians Act, 1979. See s. 1 of the National Health Act.

<sup>22</sup> See s. 6(1) and s. 7(3) of the National Health Act. The user must further be informed of his or her health status, except in circumstances where there is substantial evidence that the disclosure of the user’s health status would be contrary to the best interests of the user. The user must also be informed of his or her right to refuse health services and the implications, risks, and obligations of such refusal must be explained to him or her.

<sup>23</sup> See s. 6(2) of the National Health Act.

and the Constitution are intertwined and do not constitute separate concepts. “There is only one system of law. It is shaped by the Constitution which is the supreme law, and all law, including the common law, derives its force from the Constitution and is subject to constitutional control.”<sup>24</sup> The Constitution provides that when interpreting legislation and developing common law every court must promote the spirit, purport and objects of the Bill of Rights.<sup>25</sup> It is submitted that in the light of the constitutional rights to human dignity and privacy, and the freedom and security of the person, the scope of information needed for informed consent should not be narrowed, but rather broadened. A purposive approach, which strives to give effect to the values inherent in the Constitution and to secure for individuals the full benefit of the Constitution’s protection, would entail that “general risks” should be interpreted so as to include the patient-orientated test developed in *Castell*.<sup>26</sup> However, this matter has not yet been settled by the courts which will be the final arbiter on this issue.

*Who Can Consent?* Adults who are of sound mind are generally considered capable of giving independent informed consent for medical treatment.<sup>27</sup> In this respect it must be noted that the legislator took note of the difficult socio-economic conditions in which many children find themselves in South Africa. In terms of the Children’s Act,<sup>28</sup> children as young as twelve years may consent independently to their own medical treatment and the treatment of their own children, provided they are of sufficient maturity and have the mental capacity to understand the benefits, risks, social and other implications of the treatment.<sup>29</sup> Competence will have to be assessed in relation to the specific treatment envisaged. A medical practitioner who wishes to treat a child of say, thirteen, would have to make sure that the child understands and appreciates the nature and consequences of the treatment. If children lack this ability, or if they are under the age of twelve, a parent, guardian or care-giver may consent on their behalf. “Care-givers” are defined in the Children’s Act<sup>30</sup> and include children at the head of child-headed households

<sup>24</sup> *Pharmaceutical Manufacturers Association of SA: In re Ex parte President of the Republic of South Africa* 2000(2) SA 674 (CC), paragraphs 44 and 45.

<sup>25</sup> See s. 39(2) of the Constitution.

<sup>26</sup> Such interpretation would be generous rather than legalistic. See *R v Big M Drug Mart Ltd.* (1985) 18 DLR (4<sup>th</sup>) 321, 359-360 on purposive interpretation, cited with approval in *S v Zuma* 1995(2) SA 642 (CC) 651F.

<sup>27</sup> Someone under the age of 18 is considered to be a child. See s. 28(3) of the Constitution and s. 1 of the Children’s Act 38 of 2005. The Children’s Act repealed the Age of Majority Act of 1972, in terms of which majority was reached at the age of 21. There is therefore no longer any difference between the terms “minor” and “child” in terms of South African law.

<sup>28</sup> Children’s Act 38 of 2005. This Act came into effect on 1 July 2007, with certain exceptions.

<sup>29</sup> S. 129(2) of the Children’s Act. This section has not yet come into operation. The same requirements apply when surgical operations are to be carried out, with the addition that child should be “duly assisted” by a parent or guardian. It is uncertain what exactly “duly assisted” means. Special provisions are made for cases of urgency or emergency treatment.

<sup>30</sup> A care-giver is any person other than a parent or guardian who factually cares for the child and includes the child at the head of a child-headed household. See s. 1 of the Children’s Act. A care-giver can consent to medical treatment, but not to an operation.

who are at least sixteen years old.<sup>31</sup> Consent to an HIV-test may be given by children twelve years and older, or even by those under the age of twelve if they are of sufficient maturity to understand the benefits, risks and social implications of such a test.<sup>32</sup>

### 3 Medical Treatment and Research

The above general discussion on medical treatment is considered relevant, since the line between medical treatment and (therapeutic) research is sometimes a fine one. The SAMRC *Guidelines on Ethics for Medical Research: General Principles* distinguish between treatment and research in the following manner: “clinical practice” is an activity which “is undertaken with the sole intention of benefiting an individual patient, and where there is a reasonable chance of success”.<sup>33</sup> “Research” on the other hand, is described as a systematic investigation, including research development, testing and evaluation designed to develop or contribute to generalisable knowledge. Research raises ethical issues which must be subject to ethics review.<sup>34</sup> The National Health Act also makes provision for instances where medical treatment (or a “health service”) is provided for experimental or research purposes. In such cases the health establishment must inform the patient that the treatment is for experimental or research purposes or part of an experimental or research project.<sup>35</sup> An example of where it may be difficult to distinguish between research and treatment is the off-label-use of medicines.

The current situation, where laws have yet to become fully operational, is clearly unsatisfactory. It necessitates an interpretation of “medical treatment” (for which the Child Care Act of 1983 made provision) to include therapeutic research. This approach entails that children above the age of fourteen can consent independently to participate in therapeutic research. It also entails that parents or guardians may

---

<sup>31</sup> Section 137(1) of the Children’s Amendment Act 41 of 2007 provides that a child must be at least 16 years old to be able to assume the role of care-giver in a child-headed household. This Amendment Act has not yet become operative.

<sup>32</sup> S. 130(2) of the Children’s Act. This section has come into effect.

<sup>33</sup> It goes on to state that the progressive modification of methods of investigation and treatment, in the light of a clinician’s experience, is a normal feature of clinical practice and should not be considered as research.

<sup>34</sup> The issues themselves may be small, but studies may involve subordination of at least the immediate interest of the individual participant to the objective of the advancement of knowledge. See paragraphs 2.1.1 and 2.1.2 of the SAMRC *Guidelines*.

<sup>35</sup> Before this may be done, the health care provider primarily responsible for the patient’s treatment, the head of the health establishment in question and the relevant health research ethics committee, must give prior written authorization for the provision of the health service in question. See s. 11 of the National Health Act. This section has not yet come into operation.

consent to non-therapeutic research, provided the research is of an observational nature only and does not involve more than “negligible risk” of harm.<sup>36</sup>

However, in the discussion which follows, the legal situation which is envisaged by newly adopted laws will be set out. This is done in anticipation of their becoming fully operational in the near future. Regulations to give effect to the broad provisions of the National Health Act as regards research are currently being finalized. The Minister of Health published draft Regulations Relating to Research on Human Subjects for public comment in 2007.<sup>37</sup>

## 4 Experimentation and Research

Apart from its protection of dignity and privacy, the Constitution makes specific reference to experimentation. Section 12(2) of the Constitution provides that “everyone has the right to bodily and psychological integrity, which includes the right ... (b) to security in and control over their body; and (c) not to be subjected to medical or scientific experiments without their informed consent”.<sup>38</sup> I have elsewhere argued that “experiment” in this context should be interpreted to mean research (whether of a therapeutic or non-therapeutic nature), and that certain types of research<sup>39</sup> may be carried out on people even though they are not able to give their *own* informed consent (as a strict interpretation of the wording of Section 12 would imply).<sup>40</sup>

The National Health Act uses both the terms “research” and “experimentation”, but makes no meaningful distinction between them.<sup>41</sup> In the rest of this discussion, reference will therefore be made to “research” only. “Health research” in terms of the Act includes any research which contributes to knowledge of (a) the biological, clinical, psychological or social processes in human beings; (b) improved methods for the provision of health services; (c) human pathology; (d) the causes of disease; (e) the effects of the environment on the body; (f) the development or new applic-

<sup>36</sup> This was also the case when the provisions of the (now repealed) Mental Health Act 18 of 1973 had to be reconciled with s. 12(2)(c) and s. 36 of the Constitution. S. 12(2)(c) prohibits research without the participant’s own consent, while s. 36 provides for the limitation of rights in certain circumstances. For a discussion of this approach, see Ferdinand van Oosten, ‘The law and ethics of information and consent in medical research’, 63 *Journal of Contemporary Roman Dutch Law* 5-31 (2000); Christa van Wyk, ‘Guidelines on medical research ethics, medical ‘experimentation’ and the Constitution’, 64 *Journal of Contemporary Roman Dutch Law* 3-22 (2001); Ann Strode et al., ‘How well does South Africa’s National Health Act regulate research involving children?’, 95 *South African Medical Journal* 265-268 (2005). See also SAMRC, *Guidelines on Ethics for Medical Research: General Principles*, paragraph 5.3.1.2.

<sup>37</sup> GN R135 *Government Gazette* 29637, 23 February 2007.

<sup>38</sup> This section echoes article 7 of the International Covenant on Civil and Political Rights (1966) which provides that “no one shall be subjected without his free consent to medical or scientific experimentation”.

<sup>39</sup> See text to note 36 above.

<sup>40</sup> See Christa van Wyk, *supra* note 36, at 17.

<sup>41</sup> The Act uses the two terms together consistently in s. 71 entitled “Research on or experimentation with human subjects”. This section has not yet come into operation.

tion of pharmaceuticals, medicines and related substances; and (g) the development of new applications of health technology.<sup>42</sup> Clinical trials on medicinal products for human use are therefore included under the concept of “health research”.

Section 71 of the National Health Act provides as follows: “Notwithstanding anything to the contrary in any other law, research or experimentation on a living person may only be conducted (a) in the prescribed manner;<sup>43</sup> and (b) with the written consent of the person after he or she has been informed of the objects of the research or experimentation and any possible positive or negative consequences on his or her health.”

The requirement of written consent would seem to apply to all research participants, including children, those with intellectual impairment and those who are illiterate. Exactly what “written” means, is not explained, and it is uncertain whether a cross or fingerprint would suffice in the case of, for example, illiterate participants. Ethical guidelines suggest that verbal consent should be obtained from illiterate participants in the presence of and countersigned by a literate witness.<sup>44</sup>

From the wording of the section it would also seem that persons who consent on behalf of others need not do so in writing. This is probably an oversight on the part of the legislator.

The scope of the information that needs to be imparted to all research participants is wide and includes “any possible” consequences that may follow.<sup>45</sup> The draft Regulations Relating to Research on Human Subjects narrow the scope slightly and provide that research participants have the right to be informed of the “potential or real harm and risks involved in participation” and of the “expected benefits to the participant and other persons in the research”. They must further be informed of the purpose of the research; treatments and possibility of random assignment of each treatment (if the research involves treatment); methods and procedures to be followed or used during the research; alternatives apart from participating in the research; extent to which confidentiality and privacy will be maintained; available insurance in the event of injury or damage caused whilst participating in research; details of the contact person in the event of a research related injury; incentives given for participation, as well as any differences in incentives, if any; in cases of clinical trials, the availability of treatment beyond the duration of the trial; details of the sponsor and any potential conflict of interests; and proof of ethics committee approval.<sup>46</sup> As for clinical trial participants in particular, ethical guidelines provide that they have to receive additional informations, such as that the trial involves research. Aspects of the trial which are experimental have to be pointed out to them. They have to be informed about their own responsibilities, the fact that their participation is voluntary and that their refusal to participate or withdraw from the trial will not prejudice their ongoing care. Other aspects, such compensation and/or treatment in the event

---

<sup>42</sup> See s. 1 of the National Health Act.

<sup>43</sup> I.e. prescribed by regulations made by the Minister of Health in terms of the Act.

<sup>44</sup> Department of Health, *supra* note 3, paragraph 3.5.

<sup>45</sup> This is in accordance with the proposal made by Ferdinand van Oosten, referred to above, that patients should be informed about “all possible” consequences of the proposed treatment.

<sup>46</sup> Draft regulation 6.

of a trial-related injury, the anticipated payment and any expenses for participating, need to be explained to them.<sup>47</sup>

Apart from the provision in Section 11 (that if a health service is to be provided for research purposes, the health care user has to be informed of this in the “prescribed manner”) the National Health Act is silent on the issue of how informed consent for research should be obtained.<sup>48</sup> This has been elaborated on by the two national ethical guidelines.<sup>49</sup> They provide that plain-language information sheets, consent forms and questionnaires should be used, and that where research involves the participation of persons unfamiliar with the language in which the research is to be conducted, the information has to be translated into the participant’s language. The investigator has to ensure that the participant understands the information and an interpreter should be present during the discussions.

#### **4.1 Research on Minors or Children**

It is generally assumed that adults who are of sound mind are capable of giving legal consent for participation in research. Persons above the age of eighteen years are considered to be adult in the sense that they are no longer children or minors in terms of South African law.<sup>50</sup> When persons below the age of eighteen are to participate in research, proxy consent from a parent or legal guardian must be obtained, as well as consent from the child, according to his or her evolving capabilities. This principle has been encapsulated in various ethical guidelines which apply in South Africa,<sup>51</sup> as well as in Section 71 of the National Health Act.

Children sometimes need to be included in clinical trials in order to verify the safety, immunogenicity and efficacy of drugs from their standpoint. The development of HIV vaccines for children in South Africa in particular must address specific scientific considerations relevant to children of various ages so that their welfare is safeguarded and promoted.<sup>52</sup>

---

<sup>47</sup> Department of Health, *supra* note 3, paragraph 3.5.

<sup>48</sup> See its provisions on consent to the provision of health services in general, discussed above.

<sup>49</sup> See Department of Health, *Ethics in Health Research: Principles, Structures and Processes*, paragraphs 4.3 and 4.4; and Department of Health, *supra* note 3, paragraph 8.

<sup>50</sup> See note 27 above.

<sup>51</sup> See SAMRC, *Guidelines on Ethics for Medical Research: HIV Preventive Vaccine Research*, paragraphs 18.6 to 18.7; and SAMRC, *Guidelines on Ethics in Medical Research: General Principles*, paragraph 7.1.3.2. General requirements are further that the research would not be equally informative if carried out on less vulnerable participants. There should be a specific need to perform the research on children. The participation of children should be indispensable. The purpose of the research should be to obtain knowledge relevant to the health needs of children; and the risks presented by research should be reasonable and justifiable in relation to the expected benefits.

<sup>52</sup> Ann Strode et al., ‘HIV vaccine research – South Africa’s ethical-legal framework and its ability to promote the welfare of trial participants’, 95 *South African Medical Journal* 598-601 (2005); Christa van Wyk, ‘HIV preventive vaccine research on children: Is this possible in terms of South African Law and research guidelines?’, 68 *Journal of Contemporary Roman Dutch Law* 35-50

The National Health Act provides specifically for research on minors or children (the terms are used interchangeably in the Act). In the discussion which follows the term “child” will be used.<sup>53</sup> It is noteworthy that as far as research is concerned, the legislator is not as liberal in its approach to the capacity of children to consent *independently* as is the case with medical treatment and HIV testing, discussed above. Their own consent, regardless of their age, is not sufficient. It has to be accompanied by that of their parent or guardian (and not care-giver).

#### 4.1.1 Therapeutic Research on Children

The National Health Act distinguishes between therapeutic and non-therapeutic research, but unfortunately fails to define either. The meaning of “therapeutic” has to be gleaned from the definition of “non-therapeutic” research contained in the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects. The draft Regulations define non-therapeutic research as research not *directed* (own emphasis) towards the benefit of the individual, but rather towards improving scientific knowledge or technical application.<sup>54</sup> From this, it would follow that therapeutic research is research *directed* toward or aimed at the benefit of the individual participant.

The National Health Act provides that *therapeutic* research may only be conducted if

- (a) It is in the best interests of the child;
- (b) In such manner and on such conditions as may be prescribed (by regulation);
- (c) With the consent of the parent or guardian of the child; and
- (d) With the consent of the child, if he or she is capable of understanding.

The draft Regulations add that the child’s refusal to participate always takes precedence.<sup>55</sup>

The “best interests” standard has been described to promote among other things, the child’s physical, psychological, emotional, intellectual, social, spiritual and cultural welfare. The term “best interests” is not defined in the National Health Act,

---

(2005): Christa van Wyk, ‘The participation of minors in preventive HIV research trials in South Africa: Legal and human rights considerations’, 22 *Medicine and Law* 589-595 (2003).

<sup>53</sup> The draft Regulations Relating to Research on Human Subjects use the term “child”.

<sup>54</sup> The Department of Health, *supra* note 3, paragraph 2.3.1 describes the difference as follows: “Therapeutic refers to interventions that may hold out the prospect of direct benefit for the participant, whilst non-therapeutic research refers to interventions that may not hold out the prospect of direct benefit for the participant but results may be produced that significantly contribute to generalisable knowledge.” According to the SAMRC, *Guidelines on Ethics in Medical Research: General Principles* the aim of therapeutic research is to benefit the individual research participant or patient by treating or curing their condition. The aim of non-therapeutic is to benefit people other than the research participant. The participant or healthy volunteer may unexpectedly become a direct or indirect beneficiary of non-therapeutic research. The acquisition of knowledge may be of no immediate benefit to the participant or healthy volunteer (paragraph 2.1.2).

<sup>55</sup> See clause 4(1)(c) of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects.

but the Children's Act<sup>56</sup> lists various factors to be taken into consideration when the "best-interests-of-the-child" standard is applied in terms of the Children's Act. They include the child's age, maturity, stage of development, gender, background, physical and emotional security, intellectual development, any disability the child may have and any chronic illness from which the child may suffer.<sup>57</sup> The child's view must also be taken into consideration, provided that the child is of such an age and stage of development as to be able to participate in the matter under discussion.<sup>58</sup> Since the best interests-of-the-child standard is also contained in the Constitution,<sup>59</sup> this list cannot be exhaustive. It has been suggested that it would be "the most advantageous" position practically possible and desirable.<sup>60</sup>

The draft Regulations add the general proviso that if the research poses a greater than a minimal risk to the child, the child can participate only if the "research" will possibly be for the benefit of the child.<sup>61</sup> This provision should probably be interpreted to apply to therapeutic research only.

#### 4.1.2 Non-therapeutic Research on Children

The National Health Act provides for *non-therapeutic* research on children.<sup>62</sup> This development is to be welcomed.<sup>63</sup>

The Act provides that non-therapeutic research on children may be conducted

- (i) in such manner and on such conditions as may be prescribed (by regulation);
- (ii) with the consent of the parent or guardian of the child;

<sup>56</sup> Children's Act 38 of 2005.

<sup>57</sup> See s. 7 of the Children's Act.

<sup>58</sup> See s. 10 of the Children's Act.

<sup>59</sup> See s. 28(2) of the Constitution. This section provides that "a child's best interests are of paramount importance in every matter concerning the child".

<sup>60</sup> See Hans Visser, 'Some ideas on the 'best interests of a child' principle in the context of public schooling', 70 *Journal of Contemporary Roman Dutch Law* 459, 461 (2007). He points out that "what is in the best interests of a child may not accord with his or her wishes".

<sup>61</sup> See clause 4(1)(a) of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects. The SAMRC, *Guidelines on Ethics in Medical Research: General Principles*, paragraph 9.12.4.4 also limit the risk in both therapeutic and non-therapeutic research to minimal: "In therapeutic research, the benefits likely to accrue to a participant should outweigh the risk of harm. As a general rule, research involving patients should not incur risk greater than minimal. An exception to this rule is where there is great potential benefit to the individual. In non-therapeutic research the healthy volunteer may be subjected to no more than minimal risk as a result of participation. The possibility or probability that a particular investigation will be of benefit to humanity or to posterity, affords no defence in the event of legal proceedings. Incompetent participants in research should not be subjected to more than negligible risk."

<sup>62</sup> See s. 71(3) of the National Health Act.

<sup>63</sup> Space does not allow any discussion of the constitutional scrutiny to which this provision may be subjected. I have argued elsewhere that a law of general application which provides for therapeutic and non-therapeutic research will probably be able to withstand judicial scrutiny in terms of s. 36 of the Constitution. See Christa van Wyk, *supra* note 36, at 21.

- (iii) if the child is capable of understanding, the consent of the child; and
- (iv) with the consent of the Minister (of Health).

The child's refusal to participate always takes precedence.<sup>64</sup>

Surprisingly, no mention is made of the child's best interest in the context of non-therapeutic research. This is probably an oversight on the part of the legislator. It must, however, be borne in mind that the constitutional best-interests-of-the-child standard applies.<sup>65</sup>

The Minister of Health (or the person to whom this power has been delegated)<sup>66</sup> may not give consent in circumstances where

- (i) The objects of the research can also be achieved if it is conducted on an adult;<sup>67</sup>
- (ii) The research is not likely to significantly improve scientific understanding of the child's condition, disease or disorder to such an extent that it will result in significant benefit to the child or other children;
- (iii) The reasons for the consent to the research by the parent or guardian and, if applicable, the child are contrary to public policy;
- (iv) The research poses a significant risk to the health of the child; or
- (v) There is some risk to the health or well-being of the child and the potential benefit of the research does not significantly outweigh that risk.<sup>68</sup>

Neither the Act nor the Regulations define "significant risk"—the level of risk to which the Minister may not consent. While significant risk (i.e. more than minimal risk)<sup>69</sup> is not allowed in terms of the draft Regulations, "minimal risk" *is*. Minimal risk is defined as "the probability or magnitude of harm or discomfort anticipated in the research [being] not greater in itself than that ordinarily encountered in daily life".<sup>70</sup> Because of the wide range in the risks and dangers of daily life for different

<sup>64</sup> See clause 4(1)(c) of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects.

<sup>65</sup> See note 59 above.

<sup>66</sup> See s. 92 of the National Health Act on the delegation of powers.

<sup>67</sup> Clause 4(1) of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects also requires that the research must be of such a nature that it can only be done on children.

<sup>68</sup> This provision is also not clear. Should the potential benefit be to the child participant or other children?

<sup>69</sup> Examples of more than minimal risk are given in the SAMRC, *Guidelines on Ethics for Medical Research: General Principles*, paragraph 9.12.4.3: They include procedures such as spinal taps, biopsies, certain drug tests and interventions that may entail hospitalisation, and behavioural interventions likely to cause psychological stress. Also included is the situation in which a procedure is of minimal risk but the outcome of that procedure is not. For example, venesection for an HIV test is of minimal risk, but a positive result represents more than minimal risk for an individual.

<sup>70</sup> See clause 1 of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects. If the following words were added after daily life: *during the performance of routine medical or psychological examinations or tests in a stable society*, the definition would accord with that given to "negligible risk" (the smallest possible risk, synonymous with insignificant risk) in the SAMRC, *Guidelines on Ethics in Medical Research: General Principles*. These guidelines define "negligible risk" as equal to the probability and magnitude of physical or psychological harm that is normally encountered

members of South African society, “ordinarily” should be interpreted to refer to daily life in a stable community. To suggest that children who are already exposed to high levels of risk in daily life could therefore be exposed to high levels of risk in a research procedure, would be untenable.

Unfortunately the draft Regulations provide no clarity on how children’s capability of understanding should be assessed or how their informed consent on the issues listed above should be obtained. Difficult concepts such as the potential or real harm and risks involved in participation and the expected benefits will need to be explained to them in a way that they can understand.<sup>71</sup> The requirement that the child should be “capable of understanding” before his or her consent should be sought for participation in research, runs contrary to the Children’s Act, which provides that “every child that is of such age, maturity and stage of development as to be able to participate in any matter concerning that child has the right to participate in an appropriate way and views expressed by the child must be given due consideration.” In terms of this provision, the child’s view must be considered even though he or she may not be capable of understanding the research.<sup>72</sup>

Another problem is that it may be difficult in practice to distinguish between therapeutic and non-therapeutic research, and researchers may be tempted to label research of little or no benefit to a child as “therapeutic” since the consent of the Minister would otherwise be needed.<sup>73</sup>

Where there is no parent or guardian to give consent to therapeutic or non-therapeutic research, the child cannot participate unless the High Court appoints a guardian who then consents. Interested parties would then have to bring an application to court. This will be the case, for example, where researchers wish to include street children in research.

---

in the daily lives of people in a stable society or in the routine performance of physical or psychological examination or test. Examples are simple physiological experiments involving exercise on healthy volunteers, procedures such as collecting urine by normal voiding, taking measurements of weight and height, collection of nail clippings or small samples of hair, developmental assessment, routine physical examination, observation of behaviour or changes of diet, or obtaining a single peripheral venous blood sample from an adult or bigger child (paragraph 9.12.4.3.1).

<sup>71</sup> They should also be informed of the methods and procedures to be followed or used during the research; alternatives apart from participating in the research; extent to which confidentiality and privacy will be maintained; available insurance in the event of injury or damage caused whilst participating in research; details of the contact person in the event of a research related injury; incentives given for participation as well as any differences in incentives, if any; in cases of clinical trials, the availability of treatment beyond the duration of the trial; details of the sponsor and any potential conflict of interest; and proof of ethics committee approval. See draft regulation 6.

<sup>72</sup> See also Ann Strode et al., *supra* note 36, at 266.

<sup>73</sup> The SAMRC, *Guidelines on Ethics for Medical Research: General Principles* pre-empts this by providing that all types of clinical research on children are to be presumed to be non-therapeutic. See paragraph 5.3.1.2.2.

## 4.2 *Persons with Intellectual or Mental Impairment*

The Mental Health Care Act<sup>74</sup> provides for care and treatment “aimed at enhancing” the mental health status<sup>75</sup> of “mental health care users”,<sup>76</sup> but does not provide for any other medical treatment. Such “general” medical treatment is provided for by the General Regulations made in terms of the Act.<sup>77</sup> These regulations provide for surgical procedures and medical or therapeutic treatment which is not specifically aimed at enhancing the patient’s mental health status. A number of persons are allowed to consent on behalf of persons incapable of giving informed consent to such treatment. They are a curator (if a court has appointed one), a spouse, next of kin, a parent or guardian, a child over the age of eighteen, or a brother or sister, or a partner or associate.<sup>78</sup> People who are incapable of making an informed decision may be provided treatment specifically aimed at enhancing their mental status without their consent under certain circumstances, and an application for treatment must be made by a spouse, next of kin, partner, associate, parent, guardian or health care provider.<sup>79</sup>

The National Health Act does not provide for research on persons with intellectual or mental impairment, but the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects do. They provide that such research may be carried out, provided that the following conditions are met:

- (a) The research must strictly involve mental disability, so that it is necessary to involve persons who are mentally disabled.
- (b) If the research is to be carried out on institutionalized persons, there must be sufficient justification for their involvement as the study population.
- (c) Suitable evaluation procedures must be followed to confirm that the participant is incapable of giving informed consent.
- (d) Consent by the person responsible for the participant must be free from coercion.<sup>80</sup>

<sup>74</sup> Mental Health Care Act 17 of 2002.

<sup>75</sup> I.e. the level of mental well-being of an individual as affected by physical, social and psychological factors and which may result in a psychiatric diagnosis. See s. 1 of the Act.

<sup>76</sup> See s. 1 of the Mental Health Care Act for the definition of “mental health care users”.

<sup>77</sup> GN R1467 *Government Gazette* 27117 of 15 December 2004.

<sup>78</sup> Regulation 35(2). If none of these persons is available and unsuccessful attempts have been made to locate them, the head of the health establishment where the mental health care user resides may grant consent, provided that relevant alternatives have been discussed with him or her and that he or she is satisfied that the most appropriate intervention is to be performed. The medical practitioner who is going to perform the intervention, must recommend the treatment or operation. See regulation 35(3).

<sup>79</sup> See s. 27(1) and (2) of the Mental Health Care Act.

<sup>80</sup> Such person is probably one of the following: a curator (if a court has appointed one), a spouse, next of kin, a parent or guardian, a child over the age of 18, or a brother or sister, or a partner or associate. See regulation 35(2) of the General Regulations made in terms of the Mental Health Care Act. See also clause 4(2) of the draft Regulations.

- (e) Research may only be carried out if no or minimal risk is involved. If the risk is minimal, it should be outweighed by the anticipated benefits to the participants.

From the above it follows that if mentally impaired persons are capable of giving consent, they must do so themselves. The draft regulations do not distinguish between therapeutic and non-therapeutic research where persons with mental impairments are involved. It is further evident that such persons may only be subjected to research risks which are at most minimal. The risk to which they may be submitted is smaller than that to which children may be submitted. This approach is consistent with the EU Directive on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use (2001) in terms of which persons with dementia should be included in clinical trials on an even more restrictive basis than that which is the case with children.

## 5 Ethics Committees

### 5.1 Centralised Research Oversight

The research focus of the public sector in South Africa is directed by a central authority.<sup>81</sup> A National Health Research Committee was established in terms of the National Health Act to determine the health research to be carried out by public health authorities.<sup>82</sup> It ensures that health research agendas and resources focus on priority health problems which are locally relevant, and it advises the Minister of Health on an integrated national strategy for health research.<sup>83</sup> It must have regard to, inter alia, the burden of disease, the cost-effectiveness of interventions aimed at reducing the burden of disease and the health needs of vulnerable groups and communities.<sup>84</sup>

The Department of Health further created a national regulatory body to act as a watchdog for good ethical practice in South African health research. It established the National Health Research Ethics Council, also in terms of the National Health Act.<sup>85</sup> This Council consists of a maximum of fifteen persons nominated by interested parties. It gives direction on ethical issues relating to health research and has the overall responsibility to promote, ensure and monitor compliance by research

---

<sup>81</sup> Ann Strode et al., *supra* note 52, at 598 posit that this is a prerequisite for an effective ethical-legal framework for research.

<sup>82</sup> See Regulations relating to the National Health Research Committee GN R136 *Government Gazette* 29637 of 23 February 2007.

<sup>83</sup> See s. 69(3) of the National Health Act.

<sup>84</sup> S. 70 of the National Health Act.

<sup>85</sup> See Regulations relating to the National Health Research Ethics Council GN R134 *Government Gazette* 29637 of 23 February 2007.

ethics committees with relevant legislation, regulations and guidelines. In order to perform these functions, the Council may conduct inspections and instruct persons to modify health research protocols, or to cease health research projects conducted contrary to its directives.<sup>86</sup> The Council reports to the Minister of Health and advises on international developments in health ethics. It also liaises with relevant international organizations.

In terms of the National Health Act, the National Health Research Ethics Council has to

- (i) Determine guidelines for the functioning of health research ethics committees;
- (ii) Register and audit local health research ethics committees;
- (iii) Set norms and standards for conducting research on humans and animals, including norms and standards for conducting clinical trials;<sup>87</sup>
- (iv) Adjudicate complaints about the functioning of health research ethics committees, and hear any complaint by a researcher who believes that he or she has been discriminated against by a health research ethics committee;
- (v) Refer to the relevant statutory health professional council matters involving the violation or potential violation of an ethical or professional rule by a health care provider;
- (vi) Institute such disciplinary action as may be prescribed against any person found to be in violation of any norms and standards, or guidelines, set for the conducting of research in terms of the National Health Act;
- (vii) Advise the national and provincial departments on any ethical issues concerning research.<sup>88</sup>

## ***5.2 Accreditation of Research Ethics Committees***

Every institution, health agency<sup>89</sup> or health establishment at which health research<sup>90</sup> is conducted must establish or have access to a health research ethics committee, which is registered and accredited with the National Health Research Ethics Coun-

<sup>86</sup> See regulation 3 of the Regulations relating to the National Health Research Ethics Council.

<sup>87</sup> See s. 72(7) of the National Health Act for the meaning of “clinical trial.”

<sup>88</sup> See s. 72(6) of the National Health Act.

<sup>89</sup> “Health agency” means any person other than a health establishment (a) whose business involves the supply of health care personnel to users or to health establishments; (b) who employs health care personnel for the purpose of providing health services; or (c) who procures health care personnel or health services for the benefit of a user, and includes a temporary employment service ... involving health workers or health care providers. “Health worker” means any person who is involved in the provision of health services to a user, but does not include a health care provider. See s. 1 of the National Health Act.

<sup>90</sup> It includes any research which contributes to the knowledge of the biological, clinical, psychological or social processes in human beings; improved methods for the provision of health services; human pathology; the causes of diseases; the effects of the environment on the human body;

cil.<sup>91</sup> The definitions of “establishment”<sup>92</sup> and “institution”<sup>93</sup> are wide enough to include private entities which conduct research.

The following two documents adopted by the Department of Health (*Ethics in Health Research: Principles, Structures and Processes* and *Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials with Human Participants in South Africa*) prescribe, in similar terms, the composition of research ethics committees, the appointment of their members, the procedures to be followed, the monitoring of research by such committees, the complaints procedure and the suspension or discontinuation of research by research ethics committees.<sup>94</sup> Both state that research ethics committees should consist of members who, collectively, have the qualifications and experience to review and evaluate the science, health aspects and ethics of the proposed research. Research ethics committees should be independent, multi-disciplinary, multi-sectoral and pluralistic. For example, a research committee must be representative of the community it serves and must include members of both genders. It must have at least nine members, of whom at least two should be lay persons and one legally trained. Research ethics committees should establish and record working procedures concerning, among other things, the frequency of meetings, the decisions made by the committee and reasons for them, the confidentiality of the content of the protocols and the committee’s proceedings, regular (at least annual) monitoring and end-of trials review. Procedures have to be put in place to prevent conflict of interests and to seek the assistance from experts in the consideration of research protocols.<sup>95</sup> A record of all research protocols received and reviewed must be maintained for at least fifteen years.

Research ethics committees need to comply with these document and are audited according to the provisions contained in the two documents. They must report annually to the National Health Research Ethics Council on, inter alia, their membership,

---

the development or new application of pharmaceuticals, medicines and related substances; and the development of new applications of health technology. See s. 1 of the National Health Act.

<sup>91</sup> S. 73 of the National Health Act. By 2004 there were 34 research ethics committees in South Africa.

<sup>92</sup> “Health establishment” means the whole or part of a public or private institution, facility, building or place, whether for profit or not, that is operated or designed to provide inpatient or outpatient treatment, diagnostic or therapeutic interventions, nursing, rehabilitative, palliative, convalescent, preventative, or other health services. See s. 1 of the National Health Act.

<sup>93</sup> “Institution” is not defined in the National Health Act. “Medical institution” is defined in the Glossary (Appendix F) to the *Guidelines for Good Practice in the Conduct of clinical Trials with Human Participants in South Africa* as “any public or private entity or agency or medical or dental facility where clinical trials are conducted”. Most higher education and research institutions (such as the South African Medical Research Council and the Human Sciences Research Council) have ethics committees which are responsible for the ethical review of research protocols.

<sup>94</sup> See paragraph 4.1 of the *Ethics in Health Research: Principles, Structures and Processes* and paragraph 8 of the *Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials with Human Participants in South Africa*.

<sup>95</sup> See paragraph 4.3 of the *Ethics in Health Research: Principles, Structures and Processes* and paragraph 8 of the *Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials with Human Participants in South Africa*.

the number of meetings held, the number of protocols presented, approved and rejected, the monitoring process and complaints they received. The National Health Research Ethics Council may withdraw its accreditation.

Since health research includes both clinical trials and drugs research, and non-pharmaceutical research, the process of registration, auditing and accreditation of research ethics committees differentiate between committees responsible for the approval and monitoring of different types of research.<sup>96</sup> They are defined as Level 1 and Level 2 research ethics committees, level 1 indicating that they have the capacity to assess health research proposals that do not involve drug research and where minimal risk is involved. Level 2 comprises committees that may review all types of health research protocols.<sup>97</sup> Factors which determine the level of research ethics committees include their structure, expertise and functioning.

### 5.3 *Ethical Approval of Research Protocols*

Researchers conducting health research are obliged to submit their research proposals for approval to an accredited research ethics committee.<sup>98</sup> They must disclose the sources and extent of funding for the research to participants and the research ethics committee.<sup>99</sup> A health research ethics committee must review research proposals and protocols in order to ensure that research conducted by the relevant institution, agency or establishment will promote health, contribute to the prevention of communicable and non-communicable diseases or disability or result in cures for communicable or non-communicable diseases. It must grant approval for research in instances where the research proposals and protocol meet the ethical standards of that health research ethics committee.<sup>100</sup> The study must satisfy the requirements as determined by such committee and must adhere to the recommendations made by the committee.<sup>101</sup> Documentation must be obtained stating that approval has been granted prior to the commencement of any health research project.

The draft Regulations list a number of principles which should inform health research involving human participants and which will be used by research ethics committees as a yardstick. Research must

- (i) Be relevant both to the overall health and developmental needs of the people of South Africa and the individual needs of those who suffer from disease;

<sup>96</sup> Department of Health, *supra* note 49, paragraph 3.3.1.

<sup>97</sup> *Ibid.*, paragraph 3.3.2.

<sup>98</sup> Clause 3(1)(b) of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects.

<sup>99</sup> Clause 3(1)(d) of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects. Researchers must further, in terms of the draft Regulations, ensure the monitoring of safety and disseminate research results, whether negative or positive, in a timely and competent manner.

<sup>100</sup> S. 73(2) of the National Health Act. "Ethical standards" would include the protection of human dignity and well-being and ensuring that informed consent is obtained.

<sup>101</sup> Clause 8 of the draft Regulations Relating to Research on Human Subjects.

- (ii) Have a valid scientific methodology and high probability of providing answers to the research questions that are posed;
- (iii) Be managed and conducted by a suitably qualified principal investigator who has extensive experience in the field of health research, who is also a resident of South Africa;
- (iv) Ensure that participants' rights to autonomy, privacy and confidentiality are protected;
- (v) Ensure that selection, recruitment and inclusion/exclusion of research participants in a research project are just and fair;
- (vi) Be preceded by a risk-benefit analysis; and
- (vii) Undergo independent review by an accredited registered health research ethics committee.<sup>102</sup>

#### 5.4 Conduct of Research and Clinical Trials

National norms and standards for the conduct of research referred to by the National Health Act<sup>103</sup> have been adopted by the Department of Health. They are the *Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials with Human Participants in South Africa* (2006) and the document *Ethics in Health Research: Principles, Structures and Processes* (2004). These documents were referred to above.<sup>104</sup>

The conduct of clinical trials in particular is prescribed by regulations made in terms of the Medicines and Related Substances Act.<sup>105</sup> Before a clinical trial in respect of an unregistered medicine, a new indication or new dosage regimen of a registered medicine<sup>106</sup> or substance can be conducted in South Africa, the sponsor or principal investigator must *first* of all apply to the Medicines Control Council (MCC) for approval to conduct the trial. The MCC is a statutory body<sup>107</sup> with prescribed expertise.<sup>108</sup> It has to ensure that the drugs available in South Africa fulfill

<sup>102</sup> See clause 2 of the Regulations Relating to Research on Human Subjects.

<sup>103</sup> See s. 72(6)(c) of the National Health Act.

<sup>104</sup> See discussion in 1.

<sup>105</sup> Medicines and Related Substances Act 101 of 1965. General Regulations were made in terms of this Act. See GN R510 *Government Gazette* 2472 of 10 April 2003, especially regulation 34. This Act, in terms of which the Medicines Control Council was established to register and approve medicines, has recently been amended. The MCC will be replaced by the South African Health Products Regulatory Authority. See the recently adopted Medicines and Related Substances Amendment Act 72 of 2008 (*Government Gazette* 32148 of 21 April 2009). It will come into effect on a date to be proclaimed in the *Government Gazette*.

<sup>106</sup> A medicine (1) must be properly labelled and the package must sufficiently identify the (a) clinical trial to be carried out; (b) medicine to be used; (c) person to whom the medicine is to be administered; and (d) name and address of the premises where the clinical trial is to be carried out.

<sup>107</sup> It was established in terms of the Medicines and Related Substances Control Act 101 of 1965, as amended.

<sup>108</sup> The Council must include the following: (a) At least three medical practitioners of whom one must be a paediatrician, another a specialist in internal medicine and another a specialist in public

the necessary requirements for safety, quality and efficacy, and that the decision to register a drug is in the interest of public health.<sup>109</sup>

The application must be on the prescribed form and accompanied by the prescribed fee.<sup>110</sup> It must contain at least the following information:

- (a) The trial protocol, which should contain prescribed minimum information;<sup>111</sup>
- (b) The investigator's brochure containing relevant chemical, pharmaceutical, pre-clinical pharmacological and toxicological data and where applicable, human pharmacological and clinical data with the substance concerned;
- (c) The curricula vitae of all the investigators;
- (d) A signed declaration by the applicant and all investigators that they are familiar with and understand the protocol and will comply with Good Clinical Practice as determined by the MCC in the conduct of the trial; and
- (e) An informed consent document and endorsement by any ethics committee recognised by the MCC.

No person may conduct a clinical trial without the authorisation of the MCC. The person conducting the clinical trial must submit progress reports to the MCC after every six months from the date when the clinical trial was started and 30 days after the completion or termination of the clinical trial. The MCC may request additional information, inspect a clinical trial or withdraw the authorisation to conduct a clinical trial if it is of the opinion that the safety of the subjects of the trial is compromised, or that the scientific reasons for conducting the trial have changed. Clinical trials must be conducted in accordance with guidelines for good clinical practice as may from time to time be determined by the MCC.<sup>112</sup>

*Second*, the investigator has to apply for and receive ethical approval from an accredited research ethics committee based in South Africa (this applies also to multi-national trials). This process was described above.<sup>113</sup>

The *third* step is to register the trial on the South African National Clinical Trials Register. This central register is accessible to the public, and serves to promote collaboration among researchers, the private sector and the community through the

---

health; (b) an expert in clinical pharmacology; (c) an expert in pharmaceutical chemistry; (d) an expert in toxicology and drug safety; (e) an expert in biotechnology; (f) a pharmacist who is an expert in pharmaceuticals; (g) one person with knowledge in the study of adverse drug reactions; and (h) an expert in virology and microbiology; (i) one person with specialised knowledge in veterinary clinical pharmacology; (j) one veterinarian designated by the Minister of Agriculture; (k) one person with knowledge of complementary medicines and (l) a person with expertise in law (see regulation 35(1)).

<sup>109</sup> Department of Health, *supra* note 3, paragraph 3.5.

<sup>110</sup> As determined in the Regulations Relating to Fees Payable.

<sup>111</sup> The number of human subjects to be involved in the trial and the name of an investigator, who has to be an appropriately qualified and competent person approved by the MCC, resident in South Africa, and must be in charge of the site where trials are conducted. See regulation 34.3. The MCC may determine other information to be included.

<sup>112</sup> Regulation 34.

<sup>113</sup> See paragraph 5.3 above.

sharing of research information. It reduces duplication of research efforts and promotes the best use of limited research resources.<sup>114</sup> Once registered, the trial receives a unique study number after which the study may commence.

## 6 Conclusions

The EU Directive on the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, adopted by the European Parliament and the Council of Europe on 4 April 2001 (Directive 2001/20/EC), has thus far had very little direct effect on South African law and ethical guidelines. There are nevertheless many points of similarity between the provisions of the Directive and the ethical and legal provisions which obtain in South Africa. This is mainly due to a common civil-law heritage, the adoption of a Bill of Rights as part of the Constitution of South Africa in 1996 and a research tradition which is steeped in the principles emanating from the World Medical Association's Declaration of Helsinki and concepts put forward by the bodies such as the World Health Organisation.

Furthermore, the South African legislator has attempted to "codify" the law on research-related issues such as informed consent and the participation of children and people with intellectual or mental impairment, and has "modernised" the terminology used. For example, "medical experiments" referred to in the Constitution has been changed into "research or experimentation" in the National Health Act, and into the more modern "health research" in the draft Regulations. However, a number of problems were pointed out above. They include uncertainty about how written consent should be obtained from illiterate persons, the various levels of risk to which children may be subjected during therapeutic and non-therapeutic research, and the difference between therapeutic and non-therapeutic research. Proper definitions and a consistent and uniform use of terminology in the various legal and ethical instruments should go a long way towards providing greater clarity.

---

<sup>114</sup> Department of Health, *supra* note 3, paragraph 1.2.5.

# Country Report Israel

Amos Shapira

**Abstract** In 1980, the Director-General of the Ministry of Health promulgated the Public Health Regulations (Human Experimentation). The Regulations provide that no medical experiment on humans may be conducted in violation of the Helsinki Declaration, which has thus been incorporated into Israeli law. The two principal criteria prescribed in the Helsinki Declaration are Risk-Benefit calculus and Informed Consent. In 2006, the Ministry of Health issued a detailed Directive on Medical Experiments on Humans. The Directive stipulates that medical human experiments must conform to, inter alia, the provisions of the Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (ICH-GCP E6) and to the provisions of the Standard for Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects. “Good Clinical Practice” is defined as “standards of practice and methodology which are designed to safeguard the welfare and rights of the experiment’s subjects as well as to guarantee the experiment’s quality and efficacy”. While the 1980 Human Experimentation Regulations were a step in the right direction, such a complex and sensitive problem-area is worthy of treatment by the Legislature itself, speaking through primary legislation. Indeed, a draft bill titled “Medical Experiments on Human Beings Act” has been pending for some time now before the Israeli Knesset (Parliament).

Until 1980, Israeli law did not prescribe a specific scheme for prior review of bio-medical experimentation involving human beings. The licensing of drugs in Israel is generally regulated under the Pharmacists Regulations (revised in 1986). The Pharmacists Regulations prohibit the manufacture, marketing, importation and authorization for use of a pharmaceutical, unless it is registered under the Regulations and according to the registered specifications. The Director-General of the Ministry of Health (hereafter Director-General), who is in charge of keeping the Pharmaceuticals Registry, is duty bound under the Regulations not to register a drug unless, among several other pre-conditions, he is satisfied that the drug in question “is not harmful or likely to harm health and is effective for the purpose described to it”.

---

A. Shapira (✉)

Faculty of Law, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Tel Aviv 69978, Israel  
e-mail: shapira1@post.tau.ac.il

Both freedom from risk and functional effectiveness are thus made a *sine qua non* to the licensing of a drug in Israel. These requirements seem reasonable in view of the fact that registration authorizes the mass manufacture, marketing, importation and use of a drug in the free market.

Certain kinds of pharmaceuticals are exempt from the requirements set forth by the Regulations. Among them is a drug “intended for medical or other scientific research, with the authorization of the Director-General” (Reg. 29(a)(5)). The apparent rationale underlying this exemption is that a pharmaceutical designed for medical research, which by its very nature is limited in scope and likely to be controlled, need not satisfy all the strict criteria governing the wide-spread dissemination of licensed drugs. In a decision rendered by the Israeli Supreme Court in 1982, the view was expressed that this exemption may only pertain to the application of an unlicensed drug for the purpose of pure medical research, as distinguished from therapeutical usage. With due respect, the present writer does not subscribe to this view. Neither the wording of the regulation in question nor its supporting rational mandates a narrow reading of the expression “medical or other scientific research” so as to confine it to pure research only. In my opinion, the Director-General may exercise his discretion under this regulation to authorize—with all prerequisites he may deem fit to prescribe—the administration of a drug for research purposes in the context of therapeutical treatment as well.

The law presumes that an adult person of sound mind is competent to consent to medical interventions. By contrast, a medical procedure sought to be performed on an incompetent (such as a minor or a mentally deficient person) requires the surrogate consent of a duly authorized guardian or representative. In performing their task, such guardian or representative are duty bound to take care of the incompetent’s needs and to act in his best interest. Furthermore, a specific statutory provision requires a prior judicial authorization for certain surgical interventions and some other medical procedures sought to be performed on an incompetent. Where an application for such an authorization is brought before a court of law, the court is instructed not to issue the authorization unless it is satisfied that the requested measure is necessary in order to protect the physical or mental well-being of the incompetent. The Israeli Supreme Court has held that such authorization must be granted cautiously and sparingly only in situations where the adjudicator is convinced that the proposed medical intervention is supported by an objective and reliable medical opinion, that without it the incompetent’s welfare is likely to be compromised, and that there is no viable alternative to safeguard the incompetent’s welfare that is clearly and materially bound to be promoted by the suggested procedure. These legal standards do not address explicitly and specifically the problem of involving incompetents in scientific and clinical biomedical trials.

In 1996, the Israeli Knesset (Parliament) enacted the Patient’s Rights Act (Official Gazette, Statutes, no. 1591, p. 327, 12 May 1996). The Act incorporates provisions regarding, inter alia, the right to medical care, informed consent, medical records and information, hospital investigative, quality control, ethics committees and responsibility for the safeguarding of patients’ rights in medical facilities. Various provisions of the Patients’ Rights Act may well be relevant to the human biomedical

research problem-area, certainly to human experimentation in a clinical setting. Yet human biomedical research is referred to, specifically and explicitly, only twice. First, in order to obtain informed consent, a clinician must provide the patient with relevant medical information as to the innovative nature of the proposed treatment (where this is the case). And second, a clinician or medical facility may pass medical information onto a third person in case, among others, where the disclosure is for the purpose of publication in a medical journal or for research or teaching purposes and provided that all details identifying the patient have been suppressed. The Minister of Health is authorized to promulgate regulations prescribing ways of passing on medical information for scientific publication or for research and teaching purposes.

In the nineteen seventies, ethics committees were constituted in various medical centers and universities in Israel. This has been done in a sporadic, piecemeal, rather improvised fashion, often to satisfy the formal requirement by funding institutions abroad that an ethics committee review on and endorse a research protocol before a grant can be offered. The overall performance of these institutional committees cannot be assessed in depth for lack of sufficient empirical data as to their *modus operandi*. It is fair, nonetheless, to assume that, by and large, the criteria and procedures elaborated by such bodies fall short of providing a pervasive mechanism of biomedical human research control.

In the year 1980, the Director-General of the Ministry of Health promulgated the Public Health Regulations (Human Experimentation). This measure presents the first endeavour to devise a legislative regulatory mechanism in the field of human experimentation in Israel. The term "medical experiment on Humans" extends to the experimental administration of medication, radiation or a chemical, biological, radiological or pharmacological substance which is bound to affect the health, body or psyche of a person or an embryo, including the genetic code. The term also embraces the performance of any process, procedure and investigation on a person which is not common. The Human Experimentation Regulations impose a blanket prohibition on medical experiments conducted in a hospital, unless such experiment has been authorized by the Director-General in writing and subject to the conditions set forth by him. Patently, this prohibition applies only to clinical research done in hospitals but not elsewhere. One can doubt the wisdom of restricting so severely the Regulations' scope of coverage. Why should biomedical human experimentation conducted, say, in a university department or a research institute be exempted from supervision under the Regulations? The Human Experimentation Regulations further provide that no medical experiment on humans may be conducted in a hospital in violation of the provisions of the Helsinki Declaration. The Helsinki Declaration, the text of which is reproduced in the Appendix to the Regulations, has thus been incorporated into Israeli law and become the official guide to the conduct of human research in Israel (Incidentally, the Knesset (Israeli Parliament) Public Services Committee had already endorsed the Helsinki Declaration in a resolution on medical experiments with humans that was passed back in January 1967.).

Before the Director-General may authorize a medical experiment on human beings, it must be approved by a Helsinki committee, i.e. an institutional review

board, at the hospital where the experiment is to be carried out. In addition, prior to deciding on the matter, the Director-General may obtain an opinion from the Drugs and Food Administration of the Ministry of Health or from the Supreme Helsinki Committee (the Central Review Board) for Medical Experiments on Humans appointed by the Director-General. The opinion of the Supreme Helsinki Committee must be sought in the following instances: (1) an experiment concerning the human genetic code; (2) an experiment concerning the artificial fertilization of a woman; (3) any other matter as to which the Director-General wishes to be advised concerning the experiment's compliance with the provisions of the Regulations and of the Helsinki Declaration. The Committee's ten member panel includes a jurist, a clergyman, six university professors (of which at least three are Physicians), the Director-General of the Ministry of Health or his representative (provided that they are licensed physicians) and the head of the Medical Association in Israel. The Director-General instructs hospitals regarding the composition of their respective institutional Helsinki committees. In a circular issued to all hospital directors in Israel in March 1981, the Director-General instructed that an institutional Helsinki committee should be comprised of five expert physicians appointed by the director of the hospital in question, including at least three heads of hospital departments representing different medical disciplines, one representative of the hospital's medical management and at least one expert internist. No provision was made for mandatory lay participation (of, e.g., an ethicist, clergyman, jurist, social worker or public representative) in hospital Helsinki committees. In practice, however, such lay participation is common.

An application for an authorization of a biomedical experiment involving humans is submitted in writing to the Director-General by both the director of the hospital where the experiment is expected to be conducted and the physician in charge of the experiment. The application must be accompanied by a detailed research protocol, including a statement of the objectives underlying the proposed experiment as well as all tests and research endeavours already conducted within the framework of the experiment in question or of similar experiments in Israel or abroad. The Director-General may require further information regarding the intended experiment either prior or subsequent to authorizing it. He may also set conditions to his authorization and qualify or abrogate it at all times. Finally, it is explicitly stated in the Human Experimentation Regulations that their provisions are "in addition to any law and canons of ethics; any right, authorization or permission conferred by or under these regulations are not in derogation from any obligation imposed by any law or canons of ethics". That is to say, the requirements set up by the Human Experimentation Regulations (including the prescriptions of the Helsinki Declaration) constitute the necessary minimum legal standard for the sanctioning of biomedical human research.

It is evident from the above survey that the Human Experimentation Regulations are essentially procedural in nature. Substantive standards for biomedical human research are to be found in the Helsinki Declaration, which provides a medley of principles, guiding considerations and some procedural provisions. Like many similar national and international instruments, the Helsinki Declara-

tion's pronouncements are rather nebulous in tenor and often vague in formulation. Their practical utility in guiding every-day, concrete decision-making by those responsible for biomedical human research is, therefore, limited. The two principal criteria prescribed in it are the Risk-Benefit calculus and the Informed Consent requirement.

In 2006, the Ministry of Health issued a detailed, lengthy Directive on "Medical Experiments on Humans" (hereinafter the Directive). The Directive is designed to "administer the manner of submission, approval and monitoring of medical experiments and research on humans [and to] define the way of dealing with medical experiments' proposals, the requirements for conducting them and the mode of their control". It further stipulates that "the planning, approval, conduct, documentation and reporting of medical experiments must strictly conform to the principles of the Helsinki Declaration, the 1980 Regulations, the 2000 Genetic Information Law, the provisions of this Directive, the provisions of the Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (ICH-GCP E6), and the provisions of the Standard for Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects". The Directive reasons that compliance with the said norms is aimed to protect the experiment's subjects and to guarantee that their rights, safety and welfare are preserved, as well as to ensure the credibility of the researcher's results. "Good Clinical Practice" is defined as "standards of practice and methodology which are designed to safeguard the welfare and rights of the experiment's subjects as well as to guarantee the experiment's quality and efficacy".

The Human Experimentation Regulations were definitely a step in the right direction. Considering their innovative nature, one could tolerate—for a while—the flaws in the legal arrangements they provide, and there are many such flaws. In the first place, it is submitted that such a complex and sensitive problem-area as biomedical research on human beings is worthy of treatment by the Legislature itself speaking through primary legislation. The Pharmacists Regulations were promulgated by the Minister of Health and the Human Experimentation Regulations by the Director-General of the Ministry of Health. With all due respect, administrative secondary legislation is not the constitutionally proper vehicle for establishing the basic normative framework for human research. What we need, therefore, is an integrative and perceptive measure, grounded in primary legislation, which will come to grips with all underlying issues of the biomedical human experimentation process, such as:

1. A possible distinction between categories of clinical trials where effective control should always be mandatory and experiments which might be exempted from close external scrutiny (e.g. no-risk research).
2. A possible distinction between full supervision and expedited review in certain instances (e.g. routine, low-risk procedures and minor variations in already approved research protocols).
3. Special substantive and procedural prescriptions for the recruitment of particular groups of research subjects, such as incompetents and notably vulnerable populations (e.g. children, prisoners, the mentally sick, and the terminally ill).

4. An elaborate scheme of the informed consent process, including detailed instructions as to the essence and scope of information to be imparted to patient-subjects as well as carefully designed procedures for the effective and continuous monitoring of that process (e.g. through the use of consent observers or intermediaries and holding discussions with subjects).
5. Adequate provisions for insurance and fault or no-fault compensation of subjects injured in the course of biomedical research.
6. Appropriate standards concerning the constitution and *modus operandi* of institutional review boards and the central committee for clinical experiments (composition and appointment of members; educational and orientation programs for members, as well as investigators, concerning research ethics in general and human subjects protection in particular; adequate manpower resources, funding and other logistic facilities; documentation and records; privacy and confidentiality).
7. Viable arrangements for continuous monitoring and periodical reporting (particularly of modifications in research design, problems, injuries and other adverse incidents), including announced or unannounced site visits.
8. Reliable procedures for identifying undue financial or other inducements to investigators and research subjects, and for the initial screening of prospective investigators and research sponsors concerning their past ethical review record.
9. Examination of the unique problematic of randomized trials involving placebo, no-treatment or inferior-treatment control groups.
10. Reassessment of the methodological implications of the traditional distinction between therapeutic (clinical) and purely scientific (non-clinical) research on man.
11. Consideration of a possible extension of the prescribed principles to non-biomedical scientific research and to biomedical research participants who are non-physicians.
12. Special concern for research involving human germ cells, fertilized eggs, embryos, fetuses and cadaveric human parts.

A committee of experts, assembled by the Ministry of Health, has been drafting—for some time now—a text for a law that, if enacted by the Israeli Knesset (Parliament), will provide a statutory framework for the conduct of biomedical research on human beings in Israel. In its current—probably not final—version, the draft bill of 2007 is titled “Medical Experiments on Human Beings Act”. Let me point out some of its proposed features.

1. The Declaration of Helsinki is explicitly referred to in article 4: “Medical experiments on human beings shall be conducted in the spirit of the Declaration of Helsinki and in accordance with good clinical practice”.
2. The draft bill distinguishes between high-risk and other experiments. While the latter may be approved upon the recommendation of the relevant institutional human experimentation committee, the former require, in addition, the recommendation of a national human experimentation board and the approval of the Director-General of the Ministry of Health.

3. Institutional human experimentation committees are specifically instructed to monitor studies following their approval and to require periodic reporting (at least once a year) throughout the duration of the experiment.
4. A proposed medical experiment on human beings may not be authorized by a human experimentation committee unless it is satisfied that the relationship between the sponsor and the investigator and the research institution involved does not adversely affect the appropriate conduct of the experiment or the rights of the participating subjects.
5. Human experimentation committees, institutional and national, must include a member who is knowledgeable and experienced in medical ethics, a member who is a jurist, and a member in the capacity of a public representative (who is neither a physician nor a jurist and is unaffiliated with the research institution and the sponsor).
6. The draft bill provides for the establishment of a central control and review unit, whose task will be to review systematically and regularly the *modus operandi* of all institutional human experimentation committees, to monitor the conduct of medical experiments approved by them, and to recommend necessary measures to be taken in consequence of its findings. The central control and review unit is authorized to conduct site visits, to require information and to perform inspections.
7. Where the subject is unable, for any reason whatever, to consent, and the experiment is of a high-risk nature, a surrogate consent given by the subject's guardians or representatives requires the further recommendation of an ethics committee and the approval of the Director-General.
8. In a medical emergency situation, prospective patient-subjects usually are unable to give informed consent. The Director-General, upon the recommendation of a national human experimentation committee, is authorized by the draft bill to waive the requirement of informed consent in emergency circumstances where neither the patient-subject nor his guardian or representative can give it if the medical experiment in question is designed for patients in a medical emergency situation, and if the contemplated experiment is reasonably expected to bring about an improvement in the patient-subject's medical situation with a likelihood that is not inferior to that of any other accepted treatment.

Again, all the above are proposed provisions of a draft bill on human experimentation. At the present time one can hardly predict if and when this draft bill, with or without revisions, will be legislated into law by the Israeli Knesset (Parliament).

The Supreme Helsinki Committee is also the highest regulating body in the field of human genetic research. It examines genetic research proposals submitted for its approval by scientific bodies, such as hospitals and research institutes (occasionally in collaboration with commercial entities, such as bio-technological corporations and pharmaceutical manufacturers). Before reaching the stage of the Supreme Committee review and authorization, a genetic research proposal must be approved by an institutional review board at the institution where the research is to be con-

ducted. The Committee may approve or reject proposals, ask further information, set conditions and qualify or abrogate its authorization.

A major source of normative guidance to the Supreme Helsinki Committee in the area of genetic research is the Genetic Information Act of 2000 (Official Gazette, Statutes, no. 1766, 25 December 2000). Under clause 40, the Supreme Helsinki Committee is installed as an advisory board that is mandated to follow medical, scientific and biotechnological developments in the field of genetic information, to submit to the Minister of Health an annual report, to advise the minister on these matters, and to offer to the Minister recommendations in regard to necessary adjustments and modifications of the Act in view of scientific developments concerning genetic information.

# Country Report Denmark

Povl Riis

**Abstract** This paper deals with the EU Guidelines on Good Clinical Practice and their implementation in Denmark. First, the author gives an introduction to the concept and the term “Good Clinical Practice”. After that, he elaborates on the inspiration and implementation of the GCP in Danish law, in particular the Danish committee system’s guidelines of April 2008 and their appendices and preprints. In addition, he summarises the competences, the composition and the work of ethical committees in Denmark, also referring to the Central Research Ethical Committee of Denmark. Finally, the author describes the European research ethical progress and points to what is still missing, e.g. consistent national committee structures and common control systems in Europe.

## 1 Introduction

When the concept and the term “Good Clinical Practice” (GCP) was originally introduced as a theme in European discussions on research ethics related to controlled clinical drug trials the reactions were positive, especially because the aim was to inspire and control respect and security for potential project participants, and at the same time to forward scientific progress for intervention of new effective drugs.<sup>1</sup>

But before the level of implementation was visible, two obstacles had to be removed, one related to terminology and one to the scientific scope of a future GCP-control.

---

<sup>1</sup> Povl Riis, ‘Ethiske synspunkter’, in Inger Schou (ed.), *Good Clinical Practice/Kvalitets krav til kliniske undersøgelser* (1991), 57-63; Povl Riis, ‘Ethical aspects of Phase I studies’, in Lothar Lange, Havlor Jaeger, Wolf Seifert & Ingrid Klingmann (eds.), *Good Clinical Practice I – Grundlagen und Strategie* (1992), 129-31.

---

P. Riis (✉)  
Nerievej 7, 2900 Hellerup, Copenhagen, Denmark  
Phone: 4539629588  
Fax: 4539629688

The terminological obstacle was the choice of a “*toto pro parte*”-term, in which all three key-words meant something much broader than a large part of target groups knew from their daily professional languages: “Clinical” means patient-centred or -related, far beyond patients as participants in scientific projects (and even with research ethical dilemmas in phase one studies, when healthy volunteers participate); “Practice”, related to “Clinical”, is also referable to for instance patient-centred quality of surgery, medical diagnostics, psychotherapy, and to many more examples of patients’ meeting health professionals outside project encounters. It would have been preferable to have chosen the term “Good Scientific Clinical Pharmacological Practice” (GSCPP), but when acronyms have entered a language and have been repeated again and again “linguistic transplantations” are almost impossible to get working.

I realized after a number of meetings with the Council of Europe and with European drug industry representatives that even if GCP is a “*toto pro parte*”-term it only means, what is defined in semantics, and not what is expressed in an etymological analysis. So far, so good.

The other obstacle was that some representatives of drug industry administrations had misunderstood the disciplinary scope of GCP and believed that its control codes and systems would comprise the full scope of biomedical research ethics, i.e. not only clinical pharmacology but all other disciplines of biomedical research on man, far beyond pharmacology. This obstacle was also removed after much definitional work with organisational representatives of the European drug industry.

After the re-definition of this “*toto pro parte*” no. two, the conditions were in order for European biomedical scientists’ acceptance of GCP and the political and research ethical control systems to work seriously with inclusion and implementation of the code principles in the common area of active biomedical science. These principles were national laws,<sup>2</sup> committee systems, and drug industry organisations. In the following chapter the implementation in Denmark until today will be reported, with a few supplementary comments about what is still missing.

## 2 The GCP-Inspirations and -Implementations in Denmark

After approximately 20 years with a semi-official national control system of research ethics, based on a democratically elected, two-tiered regional committee system with a fifty percent, later 60%, lay memberships, Denmark acquired in 1993 its first legal basis for the rather detailed ethical-judicial principles (Law No. 503 of 1993), which had been tested during the long administrative running – in period.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> Povl Riis, ‘Danish law on research ethics’, 84 *Bull Med Ethics* 24-7 (1992).

<sup>3</sup> *Ibid.*

The law has been revised several times, last time in 2006.<sup>4</sup> In the following a list of topics and areas included is described in summarized form, with those topics, which are emphasized by the symposium organizers in Regensburg-Göttingen, given a major emphasis here. The present national status will end with a short list of topics which are still needed in an international scope of biomedical research ethics.

The Danish committee system's guidelines of April 2008 (116 pages) comprise:<sup>5</sup>

1. Which projects must be included in the legal control evaluation (2.0); drug testing (clinical, non-clinical); equipment testing; non-therapeutical projects; quality testing; biological sample projects; the creation of scientific biobanks, including registers for biological material; projects including anonymous biological material; non-biological register projects; questionnaire and interview projects; projects including fertilized human eggs, stemcells or stemcell lines.
2. The application form and content (3.0, 4.0):
  - (a) Projects comprising competent participants, lay-person committee membership, information to project participants, both in writing and in the additional oral form; the statement of informed consent.
  - (b) Project comprising incompetent participants.

For participants under 18 years of age parents' or guardian's consent is obligatory. A multitude of ethical conditions also have to be fulfilled via detailed and documentable arguments in subgroups including drug treatment, non-drug treatments, informative levels dependent on age, psychiatric disease, or unconsciousness due to acute causes. In the latter cases when access to informed consent from parents, guardians or doctors with official authority are not accessible, consent instead can be substituted by a statement of two independent medical ad hoc guardians. In some projects supplemented consent from the Data Registers Authorities, description of the GCP-accordance, information about side-effects and many other important details are demanded.

Together with the conditions and official demands in projects, in which the participants are competent, the full set of guidelines take up 72 A4-pages in Danish (IT-access: <http://www.cvk.sum.dk/>), which presented here would fall outside the physical scope of this chapter.

---

<sup>4</sup> Povl Riis, 'Informed consent in research and non-research situations', in H.E.G.M. Hermans, A.F. Casparie & Jean H.P. Paelinck (eds.), *Health care in Europe after 1992* (1992), at 101-3; Central Scientific-Ethical Committee of Denmark (later named The Danish National Committee on Biomedical Research Ethics), *Annual Reports for each year 1980-2007. English summaries in Annual Reports 1980-1994*, Copenhagen: Danish Research Agency, Ministry of Science, Technology and Innovation: <http://www.cvk.sum.dk/>, e-mail: [cvk.@sum.dk](mailto:cvk.@sum.dk).

<sup>5</sup> Central Scientific-Ethical Committee of Denmark, *l.c.*

### 3 Appendices to the Guidelines

These parts of the set of guidelines comprise guidance in writing participant information sheets, with a special section on 15-17 years old participants; use of ionizing radiation in projects; and instructions for fees for project participation.<sup>6</sup>

### 4 Preprinted Formula

A complete set of preprints is published,<sup>7</sup> covering *informed consent* to competent participants (plus or minus coincidence with the establishment of a biobank), to parents or to guardians in different projects, in register projects, and in projects involving deceased persons.

### 5 Summing Up Competence, Membership, Management etc.

As described earlier the committee system is legally based and its competence is also based on the directives and codes of EU and Council of Europe. The administrative procedures are further described in detailed by-laws.<sup>8</sup> The traditional avoidance of voting in decision-making is not formally banned, but based on the fundamental principle that very complicated ethical decisions with yes/no-scopes are better served by negotiations until a unanimous result is reached, than to a numerical procedure. Hability of members follow usual judicial principles to the extent that members whose hability is questioned must also leave the meeting room physically.

The legal protection is served by written minutes of premises for *principal decisions*, not detailed references by quoting in detail what named members have said. Protection of propriety rights, either intellectual to original scientific ideas, or to potential interest in commercial patenting, are formally secured, unless the scientists and/or drug firm accept it in written permission form.<sup>9</sup>

Free, also named institutional, ethical committees, which also deal with non-scientific dilemmas in individual clinical cases, are not official in Denmark. Consequently such committees do not play a formal role in the two-tiered Danish system of seven regional committees covering all biomedical research involving man, whether in basic university institutes, university hospitals or other clinical instituti-

---

<sup>6</sup> *Ibid.*

<sup>7</sup> *Ibid.*

<sup>8</sup> *Ibid.*

<sup>9</sup> Povl Riis, 'Research ethics – a widening of the scope and extrapolation into the future', 238 *J Intern Med* 521-9 (1995).

ons, general medical practice – either official or private, drug and equipment industry etc. The upper level consists of one national committee, the Central Research Ethical Committee of Denmark, dealing with principal discussions, international relationships, and functions as a court of appeal. In both committee levels lay members constitute a majority, described in the law and adjusted to the chosen levels of committee members, in accordance with their work load in the region.

## 6 European Research Ethical Progress and What Is Still Missing

After the Second World War Europe has learned from the tragic neighbour wars and civil atrocities. On a basis of the resulting serious slogan “Never again” Europe has created strong cooperations, friendships and implementations of fundamental ethical principles to public levels, where citizens live, work, create networks, make political decisions and engage in other free expressions as art, science and journalism.

Research ethics is one of the fields where progress has been strongest. Still a few areas, where cooperation in research is still waiting, are the following:

- The national committee structures and systems are still very different in Europe and very cautiously defined – or not at all defined – in directives, bioconventions and other set of codes.
- The EU member countries have increasingly strong scientific cooperation with the World’s developing countries, either individually or via common European institutions, but on both levels needs strengthening this aspect of research ethical cooperation.<sup>10</sup>
- Scientific projects comprising life-threatening acute diseases with sudden lack of ability to consent, and where substituted consent can not be timely obtained, have been hindered via a EU Directive, in this way placing such patients in a “scientific golden ghetto”. Some countries, including Denmark, have now fortunately lifted this obstacle, but all members states ought to do the same.

---

<sup>10</sup> *Ibid.*; Povl Riis, *Council of Europe. Convention on human rights and biomedicine* (1996); *id.*, ‘Ethics. Council of Europe’s convention for the protection of human rights with regard to the application of biology and medicine – Distributional ethics and prioritization’, 277 *JAMA* 1855-6 (1997); *id.*, ‘The Declaration of Helsinki: concept, development and contents’, in Erwin Deutsch & Jochen Taupitz (eds.), *Freedom and control of biomedical research* (2000), 257-60; *id.*, ‘Revising the Helsinki Declaration: content of rules and their importance for science’, in Jochen Taupitz (ed.), *Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates – taugliches Vorbild für eine weltweit geltende Regelung?/The Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe – a Suitable Model for World-Wide Regulation?* (2002); Working Party (incl. Povl Riis), *The ethics of research related to healthcare in developing countries* (2002); Povl Riis, ‘The purpose of ethical review (A) & Setting up research ethics committees (B)’, in Council of Europe & Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia (ed.), *Research and medical ethics committees, proceedings of the bilateral conference* (2003).

- Reliability is a fundamental ethical condition for biomedical scientists' contact with healthy volunteers and project patients. Reliability's presence is a fundamental condition on both sides, but because human non-scientific participants are the most vulnerable the primary ethical condition rests on the scientific side. Some countries, including Denmark, have created official and independent authorities which control and secure research subjects' right to rely on all information related to a biomedical research project. In the perspective of today's large number of biomedical multicenter projects in Europe common control systems in Europe would be a very positive future initiative.<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> Daniel Andersen, Lis Attrup, Nils Axelsen & Povl Riis (eds.), *Scientific dishonesty and good scientific practice [in Danish]* (1992); The Danish Committee on Scientific Dishonesty (later named Committees according to a subgrouping of disciplines and corresponding sub-committees), the present summary is based on *Annual Reports 1992-2004*, only partly in English as a supplement to Danish, Copenhagen: Danish Medical Research Council, then Danish Ministry of Research and Information Technology, and ultimately Ministry of Science, Technology and Innovation: <http://www.forsk.dk/>, e-mail: [forsk@forsk.dk](mailto:forsk@forsk.dk); Povl Riis, 'Fraud in medical research: the Danish scene', in Stephen Lock & Frank Wells (eds.), *Fraud and misconduct in medical research* (2nd ed. 1993), 116-27; *id.*, 'Scientific dishonesty and good scientific practice', 40 *Dan Med Bull* 250-2 (1993); *id.*, 'The functions of ethics committees and the control of fraud in Denmark', in England: European Pharma Law Centre Ltd. (ed.), *Clinical trials for pharmaceuticals* (1994), 75-80.

# Country Report Portugal

André Dias Pereira

**Abstract** The implementation of Directive 2001/20/EC changed considerably the legal regulation of clinical trials in Portugal. The rights of the participants in research, including minors and incompetent adults, are now more accurately described and the possibility of non-therapeutic research with minors was introduced. Moreover, the new administrative procedure and the role of ethics committees changed substantially, since the new National Ethics Committee for Clinical Research was given extensive power and the traditional local ethics committees have seen a decrease in their functions and activities.

## 1 Introduction

Law (Act of the Parliament) 46/2004, of 19 August,—Clinical Trials Act—implemented the Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 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. This Act does not apply to non-interventional trials.<sup>1</sup>

Clinical trial is any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of one or more investigational medicinal product(s), and/or to identify any adverse reactions to one

---

<sup>1</sup> ‘Non-interventional trial’: a study where the medicinal product(s) is (are) prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study. No additional diagnostic or monitoring procedures shall be applied to the patients and epidemiological methods shall be used for the analysis of collected data.

---

A. D. Pereira (✉)

Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, 3000-545 Coimbra, Portugal  
e-mail: andreper@fd.uc.pt

or more investigational medicinal product(s) and/or to study absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its (their) safety and/or efficacy.

This Act replaced Law 97/94.<sup>2</sup> It introduced deep modifications in the legal system of clinical trials and the daily practice, notably in what concerns the administrative procedure of authorization.

In general terms, this law follows closely the text of the Directive. It regulates only clinical trials, as there is another act that regulates other aspects of drugs (the Drug Act, Decree-Law 176/2006, of 30 August), contrary to what happens, for example, in Germany.<sup>3</sup>

In order to describe the legal system of clinical trials we must take into consideration some other documents: the Constitution and the Convention on Human Rights and Biomedicine, Chapter V, in force since December 1st 2001,<sup>4</sup> as well as some documents of *soft law*, notably the Helsinki Declaration (of the World Medical Association),<sup>5</sup> and the WHO and UNESCO Declarations and Guidelines.<sup>6</sup>

From the Constitution of the Portuguese Republic one shall point out the following:

- (i) According to Art. 18 (1), fundamental rights have horizontal effect;
- (ii) The list of fundamental rights in Portugal is very comprehensive;

---

<sup>2</sup> See Jorge Sinde Monteiro, Manuel da Costa Andrade & José de Faria Costa, with the collaboration of André Dias Pereira, 'Country Report Portugal', in Erwin Deutsch & Jochen Taupitz (eds.), *Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle in der Medizin – Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki/Freedom and Control of Biomedical Research – The Planned Revision of the Declaration of Helsinki* (1999), 149-154; Jorge Sinde Monteiro & André Dias Pereira, 'Landesbericht Portugal', in Jochen Taupitz (ed.), *Zivilrechtliche Regelungen zur Absicherung der Patientenautonomie am Ende des Lebens – eine internationale Dokumentation/Regulations of Civil Law to Safeguard the Autonomy of Patients at the End of their Life – an International Documentation* (2000), 819-866; André Dias Pereira, 'Portuguese Country Report', in Jochen Taupitz (ed.), *Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates - taugliches Vorbild für eine weltweit geltende Regelung?/The Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe – a Suitable Model for World-Wide Regulation?* (2002), 705-738; João Carlos Loureiro & André Dias Pereira, 'Portuguese Report', in Erwin Deutsch, Hans-Ludwig Schreiber, Andreas Spickhoff & Jochen Taupitz (eds.), *Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial* (2005), 259-293 and bibliography indicated in that paper.

<sup>3</sup> Cf. AMG – Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. Cf. Erwin Deutsch & Andreas Spickhoff (eds.), *Medizinrecht*, (6th ed. 2008), at 689.

<sup>4</sup> According to Art. 8 (2) of the Constitution: Conventional law has a higher ranking than national legislation.

<sup>5</sup> The Directive refers to the 1996 version of the Helsinki Declaration. Or, according to the *principle of interpretation of law according to European Law*, the Portuguese lawyer shall accept only – with a binding force – that version of the Helsinki Declaration.

<sup>6</sup> See CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences): *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (Genebra: CIOMS/OMS, 2002), *WHO and ICH Guidelines for Good Clinical Practice*; UNESCO: *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights* (2005).

- (iii) According to Art. 16 fundamental rights shall be interpreted in accordance with International Human Rights Law (notably with the Universal Declaration on Human Rights).

The principle of respect for the human dignity is stated in Art. 1 of the Constitution, and Art. 3 of Law 46/2004 affirms that the interests of the individual shall prevail over the interests of science and society.

The right to physical and moral integrity, notably in the field of experimentation can be found in Art. 25 (1). Furthermore, the International Covenant on Civil and Political Rights, which is in force in Portuguese law,<sup>7</sup> states (Art. 7): “In particular, no one shall be subjected without his free consent to medical or scientific experimentation.”

Art. 26 recognizes several personal rights, including the right to development of personality and the right to private and family life. Its number 3 provides an original statement, in constitutional law comparative terms: “*The law shall guarantee the personal dignity and genetic identity of the human being, particularly in the creation, development and use of technology and in scientific experimentation.*”

The *right to development of personality* is very relevant in the field of informed consent, among others the respect for the will of minors and incompetent adults, through a right of veto (Art. 7 (c) and Art. 8 (2) (b) and (c)), as well as the acceptance of the advance directives as a tool to decide whether to include an incompetent adult in a (*therapeutic*) clinical trial or not (Art. 8 (2)).<sup>8</sup> The free development of personality is a legal expression of the principle of autonomy.<sup>9</sup>

The *guarantee of personal dignity and genetic identity of the human being, particularly in the creation, development and use of technology and in scientific experimentation* is an expression of the protection of the dignity of human being in face of the risks of modern technology.<sup>10</sup> The Clinical Trials Act provides some norms that aim to give a special protection in cases of trials of drugs that include gene therapy, cell therapy or genetically modified organisms (Arts. 21 (3), (4) and (5)).<sup>11</sup>

On the other hand—also in the Chapter concerning *rights, liberties and guarantees*—the Portuguese Constitution protects the *liberty to scientific creation* (Art. 42).<sup>12</sup> In the Chapter concerning *economic, social and cultural rights*, Art. 73<sup>13</sup> establishes the obligation of the State to incentive and to support scientific creation

<sup>7</sup> Ratified by Law 29/78, of 12 June.

<sup>8</sup> See also Art. 9 of the Oviedo Convention.

<sup>9</sup> Tom Beauchamp & James Childress (eds.), *Principles of Biomedical ethics* (2001).

<sup>10</sup> See Francis Fukuyama, *Our Posthuman Future: Consequences of the Biotechnology Revolution* (2003).

<sup>11</sup> See also Art. 6 (7) of the Directive 2001/20/EC.

<sup>12</sup> Article 42 (Freedom of cultural creation): 1. Intellectual, artistic and scientific creation shall not be restricted. 2. This freedom shall comprise the right to invent, produce and publicize scientific, literary and artistic works and shall include the protection of copyright by law.

<sup>13</sup> Article 73 (Education, culture and science): 4. The state shall stimulate and support scientific research and creation and technological innovation, in such a way as to ensure their freedom and autonomy, reinforce competitiveness and ensure cooperation between scientific institutions and businesses.

and research. Furthermore, Art. 15 of the Oviedo Convention also states a positive approach towards scientific research.<sup>14</sup>

Main Portuguese literature affirms that the Constitution does not establish a normative ranking of fundamental rights. Art. 42 is also included in the Chapter of rights, liberties and guarantees and has the same formal dignity as the right to life, the right to personal integrity, the right to development of personality and the right to privacy, for example. Therefore, the freedom to create and to scientific research shall only be limited through a “practical concordance” (*praktische Konkordanz*—*Konrad Hesse*) or harmonization of the mentioned rights.<sup>15</sup>

## 2 Rights of the Participant in the Clinical Trial

Before analyzing in detail the right to information and to consent, we will mention briefly some other rights of the subjects in a clinical trial:

- **The right to respect for the principles of good clinical practice (Art. 4) and Art. 33 (the INFARMED<sup>16</sup> shall control the good clinical practice);**
- **The right to accurate evaluation of risks and benefits (Art. 5 and Art. 24 (Urgent measures during a clinical trial));**
- **The right to informed consent (Arts. 6, 7 and 8);**
- **The right to compensation for damage (Art. 14).**

Compensation of damage caused by a clinical trial deserves a special regulation in this law. The compensation system is more generous than ordinary tort law.<sup>17</sup> The Clinical Trials Act provides a *strict liability* or *no-fault liability* system (Art. 14 (1)) of the *sponsor* and the *investigator* for damage caused to the subject during the trial. Thus, there is no need to prove the fault of the tortfeasor, as it is the rule in tort law (Art. 487 (2) of the Civil Code). Moreover, Portuguese law does not distinguish—in the field of no-fault liability—between therapeutic and non-therapeutic research.<sup>18</sup> The reason for this solution can be seen as following: a premium for the subject, a compensation for the sacrifice she did in favour of society and science (*theory of*

<sup>14</sup> Art. 15 of the Oviedo Convention: “Scientific research in the field of biology and medicine shall be carried out freely, subject to the provisions of this Convention and the other legal provisions ensuring the protection of the human being.”

<sup>15</sup> As Joaquim Canotilho, *Direito Constitucional e Teoria da Constituição* (7th ed. 2003), at 1225 states: “The principle of practical concordance means – in its essential feature – the *coordination* and *combination* of “legal goods” in conflict in order to *avoid the (total) sacrifice* of some towards the others.”

<sup>16</sup> INFARMED – National Authority of Medicines and Health Products, IP is a Government agency accountable to the Health Ministry. The objective is to monitor, assess and regulate all activities relating to human medicines and health products for the protection of Public Health.

<sup>17</sup> For more information on Portuguese tort law, see André Dias Pereira, ‘Portuguese Tort law: a comparison with the European Principles on European Tort Law’, in Helmut Koziol & Barbara Steininger (eds.), *European Tort Law 2004* (2005), 623-648.

<sup>18</sup> Former French law only provided no-fault liability in case of therapeutic research. Since the law of 9 August 2004 (Loi n.º 2004-806) there is a unification of the provisions: there is a presumption of fault in all cases of clinical trials; the sponsor (and not the physician/investigator) has the burden of proof that there was no fault.

*reward or premium*).<sup>19</sup> Or, in a similar perspective, there is a *voluntary assumption of risk* of the subject that is compensated by law with a no-fault liability scheme.<sup>20</sup> The no-fault liability of the sponsor is undisputed in the literature. However, the well-reasoning of strict liability of the investigator may be questioned.

Secondly, the sponsor and the investigator are joint and severally liable. This rule follows the general one of tort law (Art. 487 of the Civil Code).

Thirdly, there is a *presumption of causality*: the damage that affects the health of the subject during the clinical trial and up to one year after its conclusion is presumed to be caused by the clinical trial (Art. 14 (3)). After this period, general rules apply, that is, the plaintiff has the burden of proof of the causal link between the act (or the omission) and the damage (Art. 344 of the Civil Code). The presumption of causality is a very rare situation in Portuguese law and a similar situation is to be found in case of labour accidents.<sup>21</sup>

In order to promote the solvability of the tortfeasor(s), there liability insurance is compulsory. This solution suits best the *Guideline 19* of CIOMS: *Right of injured subjects to treatment and compensation*.<sup>22</sup>

- **The right to ethical and administrative control of clinical trials (Articles 15 to 22);**
- **The right to free and compassionate use of drugs.**

Art. 39 (1) states that “investigational medicinal products and devices used for its administration, as well as other drugs already authorized necessary for the realization of the clinical trial, are offered for free by the sponsor”. Number 2 adds: “After conclusion of the trial, the experimental drug shall be available for free by the sponsor to the subject, until its introduction in the market, *as long as the investigator considers indispensable its use and there are no therapeutic alternatives*.”

### 3 Information and Consent

The traditional distinction between therapeutic and non-therapeutic trials is, in general, no longer relevant. There are general conditions for participating in research (Art. 6) and stricter rules for research with incompetent adults and children (Art. 7 and 8).<sup>23</sup>

<sup>19</sup> Carla Gonçalves, *A Responsabilidade Civil Médica: um Problema para além da Culpa* (2009), at 66.

<sup>20</sup> Jorge Sinde Monteiro, Manuel da Costa Andrade & José de Faria Costa, with the collaboration of André Dias Pereira, ‘Country Report Portugal’, in Erwin Deutsch & Jochen Taupitz (eds.), *supra* note 2, at 154.

<sup>21</sup> See Art. 6 (5) of Law 100/97, of 13 September.

<sup>22</sup> “Investigators should ensure that research subjects who suffer injury as a result of their participation are entitled to free medical treatment for such injury and to such financial or other assistance as would compensate them equitably for any resultant impairment, disability or handicap. In the case of death as a result of their participation, their dependants are entitled to compensation. Subjects must not be asked to waive the right to compensation.”

<sup>23</sup> However, that distinction is still important to interpret the rule of Art. 7 (1) (e), as it allows research with direct relation with the clinical condition of the minor, or “some direct benefit for

The basic conditions for research are the following:

- (a) In a previous interview with the investigator or a member of the team the participant has been explained in a complete way and in language adequate to his/her capacity to understand the objectives, the risks and the inconveniences of the trial, as well as the conditions under which it is to be conducted.**

The law pretends a full disclosure of information in a personal way in order to obtain a truly informed consent.<sup>24</sup>

- (b) In that interview the participant must be informed of the right to withdraw from the trial at any time.**

The right to revoke the consent or to withdraw from the trial is assured.

- (c) The right to physical and moral integrity must be assured, as well as the right to privacy and protection of data;**  
**(d) Informed and free consent must be obtained as prescribed by this law; the written consent shall include information about the nature, the scope and the consequences and risks of the trial;**  
**(e) An insurance that covers the liability of the sponsor and the investigator, its team and the owner of the trial centre is mandatory.**

The liability insurance assures that the participant receives compensation in case of damage.

- (f) Medical care and medical decisions are taken by a physician with adequate qualification.**

---

the group of patients is obtained from the clinical trial". In this case the research is non-therapeutic for the minor. On the contrary, in case of incompetent adults such non-therapeutic research is not allowed.

<sup>24</sup> Information concerning placebo in blinded trials or double-blinded trials is mandatory. European Guidelines accept the use of placebo and those methodologies. According to ICH Harmonised Tripartite Guideline (EMA) (1.10) Blinding/Masking means: "A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s)." (1.14) *Comparator (Product)*: An investigational or marketed product (i.e., active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

Some protocols do use placebo and the Ethics Committee has a careful approach to these cases, generally applying the international standards: The *Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine* (signed by Portugal but not yet ratified), concerning Biomedical Research states (Art. 23 (3)): "The use of placebo is permissible where there are no methods of proven effectiveness, or where withdrawal or withholding of such methods does not present an unacceptable risk or burden." The *Helsinki Declaration* (October 2008) affirms (32): "The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances: The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option."

This norm aims to protect the participant from any undue pressure of the monitor or any auxiliary of the sponsor. Any medical act or decision must be taken by a physician and with independence.

**(g) A contact person must be designated, who shall answer to any question concerning the clinical trial.**

This norm reinforces the procedure of informed consent. It is not only an isolated act, a formality, informed consent is a long-lasting procedure and the participant has the right to be learned at all time.

**(h) The participant, or the legal representative, may revoke, at any time, the informed consent without any responsibility or negative consequence.**

The right to revoke the informed consent is an inalienable right provided in Art. 81 (2) of the Civil Code. The Clinical Trials Act states clearly that there can be no negative consequence for the participant for revoking the consent. The sponsor or the investigator have no right to compensation for damages; neither there can be any form of retaliation against the participant.

**(i) Revocation can be done by any means and can be expressed or tacit.**

Contrary to the informed consent, which must be written, revocation does not need any form.

## 4 Minors

Article 7 states some special rules to protect the minors, including children and adolescents. Majority is acquired at 18.

Portuguese law does not consider in general the category of adolescents. However, in the field of rights of personality and family law, the minor after 16 years has several rights. Sometimes even after 12 or 14. The minor of 16 can get married (Art. 1601 of the Civil Code) and recognize himself as father (affiliation) (Art. 1850 of the Civil Code); the right to choose religious education (Art. 1886 of the Civil Code). Concerning sexual and reproductive health, several norms guarantee the autonomy of the minor during the adolescence.<sup>25</sup> The treatment of drug abuse is free and anonymous, also for adolescents. On the other hand, Art. 38 (3) of the Penal Code recognizes the efficacy of consent of the person after 16 years of age and with the necessary discernment to evaluate the sense and scope of the consent.

Therefore, some authors advocate there is a “majority for health care purposes”, at least, after 16 years. This interpretation is in accordance with the right to development of personality (Art. 26 of the Constitution), the rules of the Oviedo Convention (Art. 6) and the International Convention on the Rights of the Child (Art 12).

---

<sup>25</sup> Art. 5 of Law 3/84, of 24 March; Ordinance 52/85, of 26 January. The woman after 16 years has the right to consent in an abortion (Art. 142 (3) (b) of the Penal Code).

Some other health legislations provide the “mature” minor the right to consent or, at least, the right to *co-consent*<sup>26</sup> or a *right of veto* (“*Vetorecht*”).<sup>27</sup>

The special norms of the clinical trials act to protect minors are the following:

- (a) Free and informed consent of the legal representative has been obtained which shall reflect the presumed will of the minor and can be revoked at all time without prejudice for the minor.**

The parents or the guardian must be informed in an interview with the investigator or a member of his/her team. The decision of the parents must reflect the will and the personality of the minor. The right to revoke consent is also guaranteed.

A clinical trial is not an “ordinary act of life of the minor”; it is rather an issue of special importance, therefore, the consent of both parents must be obtained.<sup>28</sup> A further argument is that also the European Directive uses the expression (a) “the informed consent of the *parents (...)*” (Art. 4).

In case there is an appointed guardian, he/she does not need the authorization or confirmation of the court. Only the Act on Organ and Tissue Transplants demands the authorization of a court of law to validate the donation of a renewable organ of a child when the parents are not present.<sup>29</sup> This is an exceptional norm and shall not be applied by analogy. The general rule stated in Art. 1935 (1) of the Civil Code affirms that the guardian has the same rights and duties as the parents. Moreover, the Ethics Committee shall follow the clinical trial and in case of any abuse or suspicion of abuse the clinical trial shall be interrupted.

- (b) The minor has received, by personnel qualified in a pedagogical perspective, information concerning the trial and its benefits and risks, in a manner adequate to his/her capacity to understand.**

The minor is a person with inherent dignity, who shall be the subject of the trial and not an object or a tool. Therefore, he/she shall be informed and his/her opinion shall be taken into account.

- (c) The investigator shall consider the expressed wishes of the minor, who is able to formulate an opinion and evaluate the information and refuses to participate or decides to leave the clinical trial at any time.**

The minor can refuse the participation and even revoke the authorization given by his/her parents; the law provides a right of veto to the child.

- (d) No financial incentives or benefits have been given or promised without prejudice of the right to reimbursement of the damage suffered for participating in the clinical trial.**

<sup>26</sup> Art. 17 (4) of Law 12/2005, of 26 January: the minor must co-consent in case of genetic tests. Art. 8 of Law 22/2007, of 29 June: co-consent on the donation of renewable organs and tissues to a brother.

<sup>27</sup> Jens Kuhlmann, *Einwilligung in die Heilbehandlung alter Menschen* (1994), at 215.

<sup>28</sup> Art. 1902 (1) of the Civil Code.

<sup>29</sup> Art. 7 (3) of Law 22/2007, of 29 June.

The principle of gratuity aims to guarantee full liberty of the decision, at least in an economic perspective. The prohibition of financial gain<sup>30</sup> applies both to the minor and to the parents or the guardian. This rule has a dimension of *liberty*, but also of *equality*: the economic background of the family shall play no role in the decision to participate or not in the trial.

- (e) The trial has a direct relation with the clinical situation of the minor or when, by its nature, it can only be carried out with minors and direct benefits to the group of participants is obtained, as long as it is essential to validate data obtained in trials on persons able to give free and informed consent or by other research methods.**

The norm distinguishes two different situations. In the first one, the trial aims to have a direct benefit to the participant: it is a therapeutic research; only these were accepted by previous Portuguese law. The second situation—introduced by the Directive—allows non-therapeutic research with minors. Such research shall bring direct benefits for the *group of patients*. This is only accepted in exceptional cases and only where such research is “essential to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods.”

A further requisite is that “*the research entails only minimal risk and minimal burden for the individual concerned*” (Art. 17 (2) ii) of the Biomedicine Convention).<sup>31</sup>

- (f) The research shall follow the scientific recommendations approved by the INFARMED (National Institute of Drugs and Medicines), in accordance with the EMEA (European Medicines Agency).**

National and European agencies shall be especially careful in supervising clinical trials on minors; Regulation (EC) No. 1901/2006, of 12 December 2006, shall be followed. New legislation governing the development and authorization of medicines for paediatric use entered into force in the European Union on 26 January 2007.<sup>32,33</sup>

- (g) Clinical trials have been designed to minimize pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage; both the risk threshold and the degree of distress have to be specially defined and constantly monitored.**
- (h) The protocol has been approved by the competent Ethics Committee, with paediatric expertise or after taking advice in clinical, ethical and psychosocial problems in the field of paediatrics, has endorsed the protocol.**

---

<sup>30</sup> Art. 21 of the Biomedicine Convention.

<sup>31</sup> Consideration 3 of the Directive explains the purpose of this exception.

<sup>32</sup> Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 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 (Official Journal of the European Union, 27.12.2006).

<sup>33</sup> On 21.1.2009, the Portuguese Government approved a decree that assures the fulfilment of the national obligations that arise from Regulation (EC) No. 1901/2006.

Consideration 4 of the Directive mentions the participation of the treating physician of the patient. It only refers to incompetent adults. However, the participation of the *treating paediatrician* of the minor in the clinical trial procedure would be desirable.

## 5 Incompetent Adults

Article 8 provides the specific conditions for the participation of incompetent adults. These rules are stricter than the general ones and those that regulate the participation of the minors. This may be due to the aggravated risk of abuse of these persons; on the other hand, their physiological condition is equivalent to that of competent adults, therefore, the justification for research—notably when such research does not have direct benefit for the patient—is scarce.

Competence to consent is not to be mistaken with incapacity for legal acts, regulated in the General Part of the Civil Code. Rather, Portuguese literature accepts the concept of *Einwilligungsfähigkeit* in medical law context.<sup>34</sup>

When the adult is incompetent to consent there are two contradictory interests at stake: on the one hand, this person has a right to participate in clinical trials, as part of the right to health-care treatment and the right to participate in the community (medical and scientific development); on the other hand, the law shall guarantee his/her dignity as a person. Therefore the role of advance directives and legal representatives is very important in this field. Number 2 of Article 8 refers to advance directives and gives them some legal value, as it states that if the person, before being incompetent has accepted or refused to participate in the clinical trial, that opinion shall be respected. This is in accordance with Art. 9 of the Oviedo Convention, which states: “*The previously expressed wishes relating to a medical intervention by a patient who is not, at the time of the intervention, in a state to express his or her wishes shall be taken into account.*” Moreover the interpretation in conformity with the Constitution also goes in the same direction, as Art. 26 recognizes the right to development of personality that can be exercised previously.

The requisites for participating in the research are the following (Art. 8 (2)):

**(a) Free and informed consent of the legal representative has been obtained.**

Very often the patient has no legal representative. In these cases, should the family decide? Is the presumed consent a valid justification in clinical trials? Shall we refer to the Ethics Committee?

Presumed consent is the general justification in case of health care treatment of incompetent adults, as there is no law in Portugal that gives the family or a particular relative the power to decide. However, a clinical trial is an extraordinary circumstance, since in general there is no urgency in participating. Secondly, the risks of abuse of persons who are incompetent by using the presumed consent existed

<sup>34</sup> André Dias Pereira, *O Consentimento Informado na Relação Médico-Paciente* (2004).

throughout history. Therefore, participation in clinical trials is not possible when there is no legal representative.

According to Art. 142 of the Civil Code, the court can nominate a guardian in a fast procedure. In exceptional cases of emergency the participation of an incompetent adult may be authorized by the ethics committee of the research centre. As a rule, the incompetent patient shall not be deprived of access to treatment of *last resort*, even experimental treatment. However, some procedural safeguards shall be mentioned. The decision shall not be taken by a physician or a group of physicians alone; it shall be taken by a multidisciplinary Ethics Committee.

Moreover, in any case, “consent must represent the subject’s presumed will and may be revoked at any time without detriment to the subject” (No. 3).

**(b) The person not able to give informed legal consent has received information according to his/her capacity of understanding regarding the trial, the risks and the benefits.**

The situations of incompetence vary very often; with modern drugs some persons can recuperate very fast the capacity to understand and to decide. Therefore, the physicians shall always inform the participant and, eventually, accept his/her opinions.

**(c) The explicit wish of a subject who is capable of forming an opinion and assessing this information to refuse participation in, or to be withdrawn from, the clinical trial at any time is considered by the investigator or where appropriate the principal investigator.**

The right of veto is guaranteed for incompetent persons.

**(d) No incentives or financial inducements are given except compensation.**

Art. 21 of the Biomedicine Convention and Art. 3 (2) (3rd phrase) of the European Charter on Fundamental Rights provide this solution, which is a basic rule of European bioethics.

**(e) Such research is essential to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods and relates directly to a life-threatening or debilitating clinical condition from which the incapacitated adult concerned suffers.**

Clinical trials with incompetent patients shall be subsidiary. The Directive<sup>35</sup> and National Law distinguish the situation of children and incompetent adults. On the contrary, the Biomedicine Convention (Art. 17 (2)) does not.<sup>36</sup>

**(f) Clinical trials have been designed to minimize pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental**

---

<sup>35</sup> See consideration 4.

<sup>36</sup> The distinctions therapeutic/non-therapeutic research; direct benefit/indirect benefit; and medical indication are discussed by Rainer Schweizer & Benedikt van Spyk, ‘Arzt und Forschung’, in Moritz W. Kuhn & Tomas Poledna (eds.), *Arztrecht in der Praxis* (2nd ed. 2007), at 538 et seqq.

**stage; both the risk threshold and the degree of distress shall be specially defined and constantly monitored.**

- (g) The Ethics Committee, with expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice in clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and patient population concerned, has endorsed the protocol.**

As we shall see the Executive Commission of the National Ethics Committee can ask for the participation of an expert in the field.

- (h) There are grounds for expecting that administering the medicinal product to be tested will produce a benefit to the patient outweighing the risks or produce no risk at all.**

Consideration 4 of the Directive further requires the participation of the treating physician: “Moreover, in such cases the written consent of the patient’s legal representative, *given in cooperation with the treating doctor*, is necessary before participation in any such clinical trial.” The participation of the treating physician is a very important instrument to avoid any kind of abuse.

## 6 The Role of Ethics Committees

Law 46/2004 introduced dramatic changes in the administrative authorization of clinical trials. The Single Opinion imposed by Art. 7 of the Directive is the main responsible for such change. It states:

For multi-centre clinical trials limited to the territory of a single Member State, Member States shall establish a procedure providing, notwithstanding the number of Ethics Committees, for the adoption of a single opinion for that Member State.

In the case of multi-centre clinical trials carried out in more than one Member State simultaneously, a single opinion shall be given for each Member State concerned by the clinical trial.

The system is now centralized, efficient and fast; it assures a stable and clear procedure to promote a clinical trial. Consideration 8 of the Directive stated: “A single opinion for each Member State concerned reduces delay in the commencement of a trial without jeopardizing the well-being of the people participating in the trial or excluding the possibility of rejecting it in specific sites.”

Nowadays, in case of multi-centre trials Ethics Committees in Hospitals have a much reduced activity (Art. 20 (1) and (5)).

The Clinical Trials Act created the CEIC (*Comissão de Ética para a Investigação Clínica*)—*Ethics Committee for Clinical Research*: an independent body composed by health care professionals and others, with the aim of assuring the protection of rights, safety and well-being of participants in clinical trials and the public in general, and who shall, as a rule, *give the single opinion*. Ordinance 57/2005, of 20 January, gives the CEIC the power to give the ethical and scientific Opinion, which is mandatory for the realization of clinical trials.

The CEIC is not a “peer review”,<sup>37</sup> since there are other persons such as sociologists, jurists, ethicists and other persons who debate the ethical dilemmas that each protocol presents. This institution respects the international standards.<sup>38</sup> The CEIC is composed of about 30 members and has a monthly meeting. In order to ensure its efficiency, an *Executive Commission* was created, which is composed by the President, Vice-President and other 7 members. The Executive Commission ensures the daily work and is responsible for a timely decision of the CEIC. This Executive Commission has a weekly meeting, and has a secretariat. Its members are experts on the field of medicine and pharmacy, and there is a very strict system of *conflict and declaration of interests*. The system is similar to the one adopted by the EMEA and the *Commission of Evaluation of Drugs* of the INFARMED.

The new Portuguese system is, thus, very centralized and professionalized. The Ethical debate takes place in Lisbon, far away from many research centres and somehow professional, since the members of the Executive Commission dedicate a great deal of time to this task.

The sponsors of clinical trials have now clear rules and can obtain an answer (positive or negative) in due time. Participants in clinical trials also have the safety of knowing they participate in a protocol that has been analyzed by independent experts in a multidisciplinary approach and with a strict system of conflict of interests.

## 7 Administrative Procedure Prior to a Clinical Trial

Conditions for the authorization of clinical trials are stated in Chapter III of Law 46/2004, of 19 August (Clinical Trials Act). The INFARMED is now the main actor in this procedure; the CEIC gives the binding ethical opinion, the Administration of INFARMED gives the authorization for realization of the clinical trial.

The sponsor submits a valid request for authorization, with the following documents: a) the protocol; b) the investigator brochure; c) the full identification of the sponsor, the investigator; d) identification and curriculum of the members of

---

<sup>37</sup> Cf. Erwin Deutsch & Andreas Spickhoff, *supra* note 3, at 627-628.

<sup>38</sup> Art. 16 of the Biomedicine Convention (iii): “The research project has been approved by the competent body after independent examination of its scientific merit, including assessment of the importance of the aim of the research, and multidisciplinary review of its ethical acceptability.” Guideline 2 of CIOMS states: *Ethical review*: “The ethical review committee is responsible for safeguarding the rights, safety, and well-being of the research subjects. Scientific review and ethical review cannot be separated; scientifically unsound research involving humans as subjects is ipso facto unethical in that it may expose them to risk or inconvenience to no purpose; even if there is no risk of injury, wasting of subjects’ and investigators’ time in unproductive activities represents loss of a valuable resource. Normally, therefore, an ethical review committee considers both the scientific and the ethical aspects of proposed research. It must either carry out a proper scientific review or verify that a competent expert body has determined that the research is scientifically sound. Also, it considers provisions for monitoring of data and safety.”

the team; e) identification of the research centres; f) in case of multi-centre trials, with centres in other European Union States, its identification and a Portuguese translation of the Ethics Committee's opinions (if they exist); g) the liability insurance contract; l) the retribution to the investigator and the compensation for the participants and any financial contract between the sponsor and the research centre.

As established in the Directive, the INFARMED has 60 days to deliberate on the authorization.

There is a *tacit or implied authorization* if the INFARMED does not respond to the submission in a delay of 60 days. If the INFARMED refuses the protocol, the sponsor can only change the submission once. The tacit authorization is very favourable for the organization of the sponsor's activity, as they can foresee, in a multi-centre clinical trial that they will start in a given period of time.

On the other hand, such implied authorization is very demanding for the CEIC and the INFARMED, and it requires a serious, diligent and professional activity on the part of those entities.

In some specific cases, the INFARMED may opt for a compulsory express authorization; those cases are the "trials on medicinal products which do not have a marketing authorisation within the meaning of Directive 65/65/EEC and are referred to in Part A of the Annex to Regulation (EEC) No. 2309/93, and other medicinal products with special characteristics, such as medicinal products the active ingredient or active ingredients of which is or are a biological product or biological products of human or animal origin, or contains biological components of human or animal origin, or the manufacturing of which requires such components."<sup>39</sup>

In case of clinical trials involving medicinal products for *gene therapy*, *somatic cell therapy* including *xenogenic cell therapy* and all medicinal products containing *genetically modified organisms*, there are procedural foresights and substantial precautions. The authorization is always express and the delay for the decision can be prolonged another 30 days. The delay of 90 days can be extended for another 90 days if the INFARMED consults an expert committee, and in case of *xenogenic cell therapy* there is no term. Regarding the material requirements, no gene therapy trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity.<sup>40</sup>

According to Art. 20 (4) the competent Ethics Committee—normally the CEIC—has also the term of 60 days to deliver an opinion, and the positive opinion of the Ethics committee is a mandatory requirement for the authorization (Art. 20 (1)).

*Quid juris* if the Ethics Committee does not deliver an opinion in the period of 60 days? Is there a tacit or implied approval or not? This case—so far—has never taken place. If it would happen, I argue that the mandatory requirement of an *ethical approval* is worth more than the *implied approval* by the board of trustees

<sup>39</sup> Art. 9 (5) of the Directive 2001/20/EC and Art. 17 of Law 46/2004.

<sup>40</sup> Art. 9 (7) of the Directive 2001/20/EC and Art. 17 (6) of Law 46/2004: This authorization shall be issued without prejudice to the contained use of genetically modified micro-organisms and the prohibition of deliberate release into the environment of genetically modified organisms.

of INFARMED, since the protection and well-being of the participants is more important than the expectation of the sponsor to have a decision/approval within 60 days. The interests of the human being prevail over the interests of science and research.

The system of approval foreseen in Law 46/2004, of 19 August, respects the principles and the rules of the European Directive and the practice of INFARMED, with the CEIC and its Executive Committee represent a positive implementation of the European norm.

However, some hospitals (research centres) are creating some practical problems in the field of clinical trials. In a wrong interpretation of the law, some jurists still interpret literally the norm provided in Art. 6 (1) (g) of Decree-Law 188/2003, of 20 August, which states that the Administration of the Hospital is competent to “authorize the realization of clinical trials, after hearing the ethics committee”. This law was published in 2003 before the implementation of the Directive 2001/20/EC that took place in August 2004 (Law 46/2004). Or, *lex posteriori, revogat lex anteriori!* Therefore, this norm should no longer be applicable, otherwise the whole structure of authorization of clinical trials *imposed* by the Directive is not respected. On the contrary, there would be a duplication of bureaucracy! One would apply the previous requirements (positive Opinion of the Ethics Committee in each research centre and the authorization of each Hospital) plus the new requirements (ethical approval by the CEIC and authorization by the Direction of INFARMED)!

The Directive is very clear in imposing a *Single Opinion* for multi-centre trials. If the country does not respect this, it violates its legal duties towards the European Union. In my opinion, however, it is not the Portuguese State (the legislator) that is infringing the Directive; rather some jurists, in some hospitals, are violating the law because they don't interpret correctly the law, notably the principles of succession of legislation in time.

## 8 The Reality of Clinical Trials in Portugal

In the following table, the activity of the CEIC ([National] Ethics Committee for Clinical Research) is presented, including submissions of new protocols and submissions of alterations to protocols.

Year	Positive Opinion (Absolute number and percentage)	Negative Opinion (Absolute number and percentage)	Total
2005	86–95%	5–5%	91
2006	309–96.9%	10–3.1%	319
2007	491–96.7%	17–3.3%	508
2008 (until June)	223–92.6%	18–7.4%	241 (1st semester)

According to the information contained online in the annual report of the CEIC,<sup>41</sup> there is a growing activity in the field of clinical trials, increasing from 91 in 2005 to around 500 submissions (including alterations) which are the major part of the activity in 2007 and 2008.<sup>42</sup>

However, if we analyze only new research protocols, there was a slight diminution from 2006—when there were 173 new clinical trials—to 2008—when there were only 147 new trials.

If one of the purposes of the European Directive was to create conditions in all member States to increase the number of clinical trials, in the case of Portugal one can state that such goal is being achieved. The clear rules and the standardized procedure to obtain the authorization of the clinical trial will encourage the sponsors to do research in Portugal, a country which was (and is) in general less “competitive” in this area.

---

<sup>41</sup> [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/CEIC](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/CEIC).

<sup>42</sup> We assume that the second semester will have similar results as the former three semesters.

# Landesbericht Türkei

## Neueste Entwicklungen zur klinischen Forschung am Menschen im türkischen Recht

Şeref Ertas

**Zusammenfassung** Seit dem letzten Zusammentreffen 2003 in Regensburg kam es im türkischen Recht zu zwei wichtigen Änderungen für den Bereich der medizinischen Forschung. Zum einen enthält das am 26.09.2004 in Kraft getretene neue Strafgesetzbuch (Gesetz Nr. 5237) eine Vorschrift, die klinische Versuche am Menschen unter Strafe stellt. Zum anderen trat am 23.12.2008 eine neue Fassung der türkischen Ordnung über klinische Prüfungen in Kraft, deren alte Fassung damit aufgehoben wurde.

**Abstract** The article reports on two important legal changes concerning human clinical research studies in Turkey. First, since 2004 human clinical trials constitute a criminal offence. However, they can be justified under certain conditions, most importantly the patient's informed consent. Secondly, the Turkish Clinical Research Studies Act, which came into effect in December 2008, contains detailed rules on the legitimacy of human clinical trials, e.g. on sufficient information, consent, function of ethics committees and requirements for the participation of underage or incapable persons.

### 1 Die neuen strafrechtlichen Regelungen

Gemäß Art. 77(e) des türkischen Strafgesetzbuches stellt der klinische Versuch am Menschen eine Straftat gegen die Menschheit dar, die nicht verjährt. Art. 90 sieht für Straftaten nach Art. 77(e) einen Strafrahmen von einem bis zu drei Jahren vor. Darüber hinaus regelt Art. 90 in den Absätzen 2 und 3 aber auch Rechtfertigungsmöglichkeiten. Nach Art. 90 Abs. 2 sind klinische Versuche am Menschen unter folgenden Bedingungen nicht rechtswidrig:

1. Die zuständige Behörde oder der Ausschuss hat die erforderlichen Genehmigungen für die klinische Prüfung erteilt;

---

Ş. Ertas (✉)

Rechtswissenschaftliche Fakultät, Yasar Universität, Izmir, Türkei  
E-Mail: seref.ertas@deu.edu.tr

2. die Prüfung ist zuvor in ausreichender Zahl in anderer Weise als am Menschen, insbesondere an Tieren durchgeführt worden;
3. nach Abschluss dieser nicht am Menschen durchgeführten Versuche hat sich gezeigt, dass eine klinische Prüfung am Menschen erforderlich ist;
4. der Versuch hinterlässt bei den Probanden keine bleibenden gesundheitlichen Schäden oder sonstige Negativfolgen;
5. bei der Prüfung wird nicht auf eine Art und Weise Schmerz zugefügt, die die menschliche Ehre verletzen würde;
6. der mit der Prüfung verfolgte Zweck wiegt schwerer als der Aufwand und das Gesundheitsrisiko auf Seiten des Probanden;
7. der Proband hat, nachdem er über die Einzelheiten der klinischen Prüfung ausreichend aufgeklärt worden ist, seine Einwilligung erteilt und hierfür keinerlei Gegenleistung erhalten.

Handelt es sich bei den Probanden um Minderjährige, sind für eine Rechtfertigung neben den Bedingungen des Art. 90 Abs. 2 auch die zusätzlichen Bedingungen des Art. 90 Abs. 3 zu erfüllen:

1. Aus den Ergebnissen bisheriger medizinischer Versuche muss sich ergeben, dass eine Prüfung an Minderjährigen erforderlich ist, um den mit der Forschung verfolgten Zweck erreichen zu können;
2. Minderjährige, die in der Lage sind, sich eine eigene Meinung zu bilden, müssen selbst einwilligen; daneben sollte auch die Zustimmung der Eltern oder gesetzlichen Vertreter eingeholt werden;
3. ein Mitglied des Ausschusses, der die Genehmigung für eine Prüfung an Minderjährigen erteilt, muss Kinderarzt sein.

Therapeutische Versuche am Menschen ohne Einwilligung des Probanden werden gemäß Art. 90 Abs. 4 mit bis zu einem Jahr Freiheitsstrafe bestraft. Jedoch kann unter Anwendung wissenschaftlicher Methoden ein therapeutischer Versuch unternommen werden, wenn herkömmliche Therapiemöglichkeiten keinen Erfolg gezeigt haben und der Proband eingewilligt hat. Die Einwilligung kann nur nach ausreichender Aufklärung über die Einzelheiten des Versuchs erteilt werden. Sie ist schriftlich und in Anwesenheit eines Facharztes in einem Krankenhaus abzugeben.

## 2 Die neue türkische Ordnung über klinische Prüfungen

Art. 3 Abs. 2 der neuen türkischen Ordnung über klinische Prüfungen (TKPO) weist darauf hin, dass bei deren Erarbeitung die europäischen Richtlinien 2001/20/EG und 2005/28/EG berücksichtigt worden sind.

**a) Definition.** Art. 4(s) TKPO definiert den Begriff der klinischen Prüfung folgendermaßen: Klinische Prüfung ist jeder am Menschen durchgeführte klinische Versuch, insbesondere mit Arzneimitteln, mit medizinischen Apparaten oder einer

neuen chirurgischen Methode. Diese Aufzählung gibt nur Beispiele und ist keinesfalls abschließend.

**b) Genehmigung.** Vor Beginn einer klinischen Prüfung ist zunächst die Zustimmung der Ethikkommission, sodann die Genehmigung des Gesundheitsministeriums einzuholen. Die Ethikkommission muss innerhalb von 45 Tagen, das Ministerium innerhalb von 60 Tagen über den Antrag entscheiden (Art. 17 TKPO).

**c) Ethikkommission.** Während nach alter Regelung die Entscheidung sowohl einer örtlichen als auch einer zentralen Ethikkommission notwendig war, ist nunmehr nur noch die Zustimmung einer einzigen Ethikkommission erforderlich. Das Gesundheitsministerium bestimmt je nach Bedarf regionale Ethikkommissionen (Art. 10 TKPO). Die Kommissionen bestehen aus zehn bis zwölf Personen. Ein Mitglied der Kommission muss Rechtswissenschaftler sein.

**d) Für die Durchführung klinischer Prüfungen zugelassene Stellen.** Art. 15 TKPO regelt, welche Stellen für die Durchführung einer klinischen Prüfung zugelassen sind. Danach können klinische Versuche in Krankenhäusern unternommen werden, die über genügend Personal, eine ausreichende Ausstattung und entsprechende Labormöglichkeiten verfügen. Bei Durchführung der Prüfung muss die Sicherheit des Probanden sowie schnelle Hilfe im Notfall gewährleistet sein. Nach alter Regelung waren klinische Versuche nur in Ausbildungskrankenhäusern zugelassen.

**e) Einwilligung der Probanden.** Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn der Proband nach eingehender Aufklärung seine Einwilligung erteilt hat. Der Prüfungsleiter muss den Probanden über den Zweck der Prüfung, die angewendete Methode, die erwarteten Vorteile und die möglichen Risiken aufklären. Die Einwilligung muss schriftlich abgegeben werden. Ist der Proband nicht in der Lage, selbst einzuwilligen, kann der Vormund die Einwilligung erteilen. Die Gesundheit des Probanden ist gegenüber den aus der Prüfung erhofften Vorteilen vorrangig. Die Probanden dürfen ihre Teilnahme am Versuch jederzeit beenden. Es darf ihnen hierfür nach Art. 5(g) TKPO keine Haftung aufgebürdet werden.

**f) Eignung als Proband.** Grundsätzlich dürfen nur volljährige, urteils- und geschäftsfähige Personen an einer klinischen Prüfung teilnehmen. An Minderjährigen dürfen daher regelmäßig keine Versuche unternommen werden, Art. 5 TKPO. Ausnahmsweise ist dies nur unter den Voraussetzungen des Art. 7 TKPO möglich. Danach ist die Beteiligung Minderjähriger an einer klinischen Prüfung nur zulässig, wenn dies mit einem direkten Nutzen für die Probanden verbunden ist und derartige Forschungen zur Überprüfung von Daten, die zuvor bei klinischen Prüfungen mit volljährigen Personen oder mittels anderer Methoden gewonnen worden sind, unbedingt erforderlich sind. Außerdem muss es sich um Forschungen handeln, die entweder unmittelbar die Krankheit betreffen, an der der betroffene Minderjährige leidet, oder die ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können. Die Versuche dürfen kein hohes Gesundheitsrisiko für den Minderjährigen mit sich bringen.

Ähnliches gilt nach Art. 9 TKPO auch bei nicht geschäftsfähigen Personen. Danach darf eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden, wenn Versuche mit diesen Probanden unbedingt erforderlich sind und bereits alle herkömmlichen Therapiemethoden angewendet wurden. Der Versuch muss zudem einen unmittelbaren Vorteil für den Probanden mit sich bringen, darf aber kein hohes Risiko bergen.

Auch bei Schwangeren und Frauen, die Kindbettfieber haben oder noch stillen, sind klinische Versuche verboten. Ausnahmen sind nach Art. 8 TKPO möglich, wenn der Versuch nur mit solchen Probanden durchgeführt werden kann und bereits alle herkömmlichen Therapiemethoden angewendet wurden. Außerdem muss der Versuch einen unmittelbaren Nutzen für den Probanden mit sich bringen, darf aber kein hohes Risiko bergen.

Für klinische Prüfungen an Minderjährigen oder Geschäftsunfähigen ist die Zustimmung des gesetzlichen Vertreters erforderlich.

**g) Anwendungsbereich der TKPO.** Die TKPO ist anwendbar für die Prüfung von Arzneimitteln, die noch nicht im Verkehr sind, für die Prüfung neuer medizinischer Methoden zu wissenschaftlichen Zwecken sowie für therapeutische Versuche zu wissenschaftlichen Zwecken, Art. 4(o), 4(s) TKPO.

Therapeutische Versuche sind zulässig, wenn gängige Behandlungsmethoden bei dem Probanden entweder keine Wirkung gezeigt haben oder ihre Anwendung für den Probanden ein hohes Risiko bedeutet. Es müssen, auch wenn noch keine gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisse vorliegen, konkrete Anhaltspunkte dafür bestehen, dass der Versuch für den Probanden von Vorteil ist. Des Weiteren darf ein therapeutischer Versuch nur durchgeführt werden, wenn der Proband oder sein gesetzlicher Vertreter eingewilligt hat. Die Einwilligung ist gegenüber einem Facharzt in einem Krankenhaus abzugeben, nachdem eine ausreichende Aufklärung erfolgt ist.

**h) Verbot des Geldanreizes.** Art. 5(g) TKPO untersagt es, für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung Geldzahlungen anzubieten. Kosten, die durch die Prüfung entstanden sind, dürfen dem Probanden jedoch erstattet werden.

**i) Haftung.** Wird unter Verstoß gegen die Regelungen der TKPO eine klinische Prüfung durchgeführt, findet Art. 90 des türkischen Strafgesetzbuches Anwendung. Die Haftung für Schäden des Probanden richtet sich nach Art. 5(g) TKPO. Für Schäden, die dem Probanden im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung entstanden sind, haften der Prüfungsleiter sowie die Mitarbeiter, die den Schaden verursacht haben, nach allgemeinen schuldrechtlichen Regeln.

Im Übrigen wird in der Türkei derzeit der Entwurf eines Gesetzes über die mangelhafte Ausübung medizinischer Berufe diskutiert. Im Hinblick auf klinische Prüfungen sieht Art. 13 dieses Entwurfs Regelungen vor, die der TKPO entsprechen. Nach Art. 26 des Entwurfs haftet jeder im therapeutischen Bereich Tätige für Schäden, die durch eine mangelhafte Berufsausübung entstanden sind, ohne dass es auf ein Verschulden ankommt.

# Regelungen für die klinische Prüfung und die Implementierung der GCP-Richtlinie in der Republik Korea

Kee-Young Yeun

**Zusammenfassung** Die klinische Prüfung von Medikamenten und Medizinprodukten beinhaltet Versuche und Forschung am Menschen. Obwohl derartige biologische Experimente und Studien am menschlichen Körper zur Weiterentwicklung der neuen Pharmakologie und medizinischen Wissenschaft durch die Qualitätsverbesserung von Medikamenten und medizinischen Geräten beiträgt, gibt es immer noch viele Streitfragen bezüglich potentieller Gefahren und der Verletzung von Menschenrechten.

## 1 Einleitung

Die klinische Prüfung von Medikamenten und Medizinprodukten beinhaltet Versuche und Forschung am Menschen. Obwohl derartige biologische Experimente und Studien am menschlichen Körper zur Weiterentwicklung der neuen Pharmakologie und medizinischen Wissenschaft durch die Qualitätsverbesserung von Medikamenten und medizinischen Geräten beiträgt, gibt es immer noch viele Streitfragen bezüglich potentieller Gefahren und der Verletzung von Menschenrechten.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, mutwillige Versuche zu verbieten und rechtliche Standards mit ethischen Grundsätzen zu schaffen. Insbesondere sollte eine Regelung gefunden werden hinsichtlich der Verantwortlichkeit der Prüfer bzw. Forscher und dem Schutz der Prüfungsteilnehmer, wenn es darum geht, die Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten und Medizinprodukten, die in klinischen Prüfungen verwendet werden, zu erproben.

In Korea war bis vor 10 Jahren aufgrund des Genehmigungssystems von Arzneimitteln für die klinische Prüfung die Entwicklung eines neuen Arzneimittels äußerst schwierig gewesen. Auch war es langwierig gewesen, die Zustimmung für internationale Standards zu bekommen. Aber im Jahr 2000 wurde mit der Änderung des Koreanischen Arzneimittelgesetzes (KAMG) und von Verwaltungsvorschriften so-

---

K.-Y. Yeun (✉)

Faculty of Law, Dongguk University, Seoul, Republik Korea

E-Mail: kyyen@dongguk.edu

wie dem Erlass dazugehöriger Verwaltungsrichtlinien die Gesetzgebung in diesem Bereich an den internationalen Standard angepasst.<sup>1</sup>

Dieses Referat stellt zunächst die gesetzliche Grundlage der klinischen Prüfung vor, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten in Korea testet, und versucht dann im Folgenden den Vergleich zu internationalen Standards zu ziehen. Als Erstes wird nun von der Entwicklung der Gesetzgebung, den dazugehörigen Gesetzen und den Richtlinien in diesem Bereich berichtet.

## **2 Die Entwicklung von Gesetzgebung, dazugehörigen Gesetzen und Richtlinien bezüglich klinischer Prüfungen**

### **2.1 Entwicklungsprozess**

Die Verantwortlichkeit der Regierung in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Herstellungs- und Verteilungsprozesses von Arzneimitteln und Medizinprodukten in Korea lastet in vollem Maße auf der Korea Food and Drug Administration (KFDA), die dem Ministerium für Gesundheit und Fürsorge zugeteilt ist. Die KFDA wurde 1998 erweitert und umstrukturiert und übt die Rolle der administrativen Kontrollstelle für die Garantie von Sicherheit für Nahrungsmittel und Medikamente aus.<sup>2</sup>

Das Koreanische Arzneimittelgesetz (KAMG) wurde 1968 erlassen und ist im selben Jahr in Kraft getreten, bis heute wurde es mehrmals überarbeitet. Im Einzelnen wurde im August 2001 ein Zusatz hinzugefügt, der das amerikanische Prüfpräparat-Antrag (IND [Investigational New Drug Application] -System) integrierte. Im Jahr 2003 ist das Koreanische Medizinproduktegesetz (KMPG) erlassen worden und in Kraft getreten. Der Zusatz resultierte in der Begründung einer neuen Klausel, Art. 34 KAMG bzw. Art. 10 KMPG; diese bestimmt, dass ein Hersteller oder Forscher, der eine klinische Prüfung durchführen möchte, einen Prüfplan (Protokoll) anfertigen muss, um die Billigung von der KFDA zu erhalten. Ziel der Übernahme des IND-Systems (Billigungssystem des neuen Prüfpräparat-Antrags) der USA ist:

1. die Menschenrechte der beteiligten Personen (insb. Prüfungsteilnehmer) zu wahren,
2. die Entwicklung von neuen Medikamenten und medizinischen Geräten zu fördern,
3. ein Verfahren für die klinische Prüfung zu schaffen, das auf internationale Standards abgestimmt ist.

---

<sup>1</sup> Es ist nicht nötig zu sagen, dass der Inhalt von verschiedenen Verwaltungsrichtlinien – die nur der administrativen Kontrolle Rechnung tragen – Elemente beinhalten, die per Gesetz festgelegt sein sollten. Somit könnte man kritisieren, dass diese Richtlinien gegen das Gebot der Rechtsstaatlichkeit verstoßen.

<sup>2</sup> Siehe <http://kfda.go.kr/index2.html>.

## 2.2 Die Geschichte der KGCP

- 1987: Aufstellung der KGCP (jedoch Verzögerungen des Inkrafttretens aufgrund der schlechten Bedingungen in Krankenhäusern und in der pharmazeutischen Industrie bis 1995)
- 1995: Inkrafttreten der KGCP (Japan: 1989 JGCP durch eine Richtlinie des Ministeriums für Gesundheit und Soziales, 1997 JGCP durch eine Verordnung des Ministeriums für Gesundheit und Soziales)
- 1999: Verbot der klinischen Prüfung an sonstigen Personen in sozialen Einrichtungen (zum Beispiel Waisenhäusern, Gefängnissen etc.)
- 2000: umfassende Überarbeitung der KGCP gemäß ICH GCP (Datum des Inkrafttretens: 01.01.2001)
- 2001: Erlassen der Richtlinie des IND (Billigungssystem des neuen Prüfpräparat-Antrags)
- 2002: Teilung des IND-Verfahrens und NDA (New Drug Application) -Systems
- 2003: Einführung von Benutzergebühren; verpflichtende Dokumentation der toxikologischen Daten durch die von GLP beglaubigten Einrichtungen
- 2003: Erlass des Koreanischen Medizinproduktegesetzes (KMPG)
- 2006: Einrichtung einer Kontrollabteilung für die klinische Prüfung in der KFDA
- 2007: Änderung der KGCP (Einführung des Joint-IRB für multi-klinische Prüfung, Verstärkung der IRB-Funktion)

## 2.3 Dazugehörige Gesetze und Richtlinien

Folgende Verwaltungsvorschriften und Richtlinien der KFDA beziehen sich auf die klinische Prüfung in Korea, inbegriffen der zuvor genannten KAMG und KMPG und der Durchführungsverordnung des Präsidenten und des Ministeriums für Gesundheit und Soziales:<sup>3</sup>

1. „Guideline of Korea Good Clinical Practice for Drugs“ (KGCP-D)
2. „Guideline of Korea Good Clinical Practice for Medical Devices“ (KGCP-M)
3. Richtlinie für die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten
4. Richtlinie für die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Medizinprodukten
5. Richtlinie für die Billigung des neuen Prüfpräparat-Antrags (IND)
6. Richtlinie für die Billigung des neuen Prüfplans von Medizinprodukten
7. Richtlinie für die Bestimmung von Prüfungsinstitutionen für Medikamente
8. Richtlinie für die Bestimmung von Prüfungsinstitutionen von Medizinprodukten
9. „Guideline of Korea GLP for Drugs“

---

<sup>3</sup> Siehe „regulations“ unter <http://kfda.go.kr/index2.html>.

## 2.4 *Unterzeichnung des Korea-US Free Trade Agreement*

Ein aktuelles wichtiges Thema für die Pharmaindustrie stellt die kürzlich erfolgte Unterzeichnung des koreanisch-amerikanischen Freihandelsvertrags (FTA) dar. Dieser schafft ein internationales Umfeld für die Pharmaindustrie.

Es ist notwendig, sich auf den Verkauf von in Korea entwickelten Medizinprodukten in anderen, weiter entwickelten Ländern vorzubereiten, um die internationale Wettbewerbsfähigkeit der Pharmaindustrie zu stärken und das Qualitätskontrollsystem zu verbessern. Tatsächlich sind neue Systeme eingeführt worden, um sich für dieses neue Umfeld vorzubereiten; beispielsweise das DMF (Medizinproduktestammdatei) -System, die Festlegung von Anforderungen für Bioäquivalenzstudien bei Generika, die Expansion des Bereichs für Bioäquivalenzstudien, eine Bilanz der Aufstellungsorte, die klinische Studien durchführen, und die Bestimmung eines neuen GMP-Kontrollsystems.

Außerdem umfassen die Bemühungen der Regierungen zur Verbesserung des Medizinprodukteauswertungssystems die Einführung einer guten Bewertungspraxis (GRP), eines allgemeinen technischen Dokuments (CTD), eines Vorbetrachtungsprozesses und der Modernisierung des Benutzergebührensystems.

## 3 **Grundlegende Prinzipien der KGCP**

Ist das Produkt, dessen Herstellung genehmigt werden soll, ein neues Arzneimittel oder ein durch den Direktor der Korea Food and Drug Administration (KFDA) spezifiziertes Arzneimittel oder medizinisches Gerät, so sieht das KAMG vor, dass Testergebnisse, die dessen Sicherheit und Wirksamkeit beweisen, sowie dazugehörige Dokumente und andere erforderliche Daten gemäß der Verordnung des Ministeriums für Gesundheit und Soziales (Art. 31 (2, 3, 8) KAMG und Art. 6 (5) KMPG) vorgelegt werden müssen. Beabsichtigt jemand Medikamente und medizinische Geräte zu prüfen, sollte er einen Antrag für den klinischen Prüfplan aufstellen (Protokoll oder Protokollzusatz) und dieser sollte von dem Direktor der KFDA gebilligt werden (Art. 34 (1) KAMG und § 31 Ministerverordnung der KAMG, Art. 10 (1) KMPG und § 12 Ministerverordnung des KMPG). Der klinische Prüfplan (IND), Inhalt und Methode der Einwilligung und auch die Aufklärung von Prüfungsteilnehmern sollte durch die Verordnung des Ministeriums für Gesundheit und Soziales reguliert werden (Art. 34 (7) KAMG, § 32 Ministerverordnung des KAMG, KGCP-D, und Art. 10 (7) KMPG, § 13 Ministerverordnung des KMPG, KGCP-M).

Um die Zulassung zur Herstellung neuer Medikamente oder medizinischer Geräte zu erhalten, wird die klinische Prüfung am Menschen durchgeführt.

Die Richtlinie „Korea Good Clinical Practice“ (KGCP) stellt klar, dass klinische Prüfungen eine Versuchs- oder Forschungsarbeit darstellen, die an einem Menschen durchgeführt wird, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines neuen Medikaments oder medizinischen Geräts im Stadium der Entwicklung nachzuweisen. Haupt-

zweck ist insbesondere die Untersuchung und Bestätigung der medizinischen Wirksamkeit des jeweiligen Arzneimittels sowie die Untersuchung von Allergien und Nebenwirkungen.

Im Fall der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, die erst vor kurzem auf den Markt kamen, ist das Protokoll bezüglich der klinischen Prüfung zum Erhalt von klinischen Erfahrungen (Phase IV) nicht anwendbar, wofür in diesem Artikel gesorgt wurde.

In Korea werden bei derartigen klinischen Prüfungen folgende Grundprinzipien beachtet:<sup>4</sup>

1. Eine klinische Prüfung oder Forschung sollte, und dies ohne Ausnahme, im Einklang sowohl mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki als auch mit den Richtlinien der KGCP und den dazugehörigen Richtlinien sein;
2. eine klinische Forschung sollte nur dann ausgeführt werden, wenn sie auf Fälle begrenzt wird, in denen nach entsprechend gründlicher Überlegung entschieden wurde, dass der Vorteil für den Menschen und die Gesellschaft den Risikofaktor für derartige Versuche übertrifft oder rechtfertigt;
3. die Rechte, Sicherheit und Wohlfahrt der beteiligten Personen (Prüfungsteilnehmer) sind oberstes Ziel in den Vorüberlegungen und haben Vorrang vor dem Wohl der Wissenschaft und dem der Gesellschaft;
4. die Gesamtinformation, sowohl klinischer als auch nicht-klinischer Natur, über den Gebrauch und Einsatz der Prüfpräparate (Medikamente in der entsprechenden klinischen Prüfung) muss im angemessenen Verhältnis zur geplanten Studie stehen;
5. eine klinische Prüfung sollte wissenschaftlich begründet und sinnvoll sein und das zugehörige Protokoll sollte präzise und detaillierte Angaben enthalten;
6. eine klinische Prüfung sollte im Einklang mit dem Protokoll, welches vom Direktor der KFDA bewilligt wurde, durchgeführt werden;
7. die medizinische Behandlung und/oder Entscheidungen sollten unter der Verantwortlichkeit von autorisiertem professionellem Personal ausgeführt werden, wie beispielsweise anerkannten Ärzten;
8. das bei klinischen Prüfungen tätige Personal sollte eine angemessene Ausbildung erhalten und über Praxiserfahrung in seinem Bereich verfügen, so dass die jeweiligen Aufgaben erfolgreich ausgeführt werden können;
9. jede Versuchsperson muss vor dem Beginn der Prüfung und nach vorhergehender Aufklärung freiwillig in die klinische Prüfung eingewilligt haben;
10. jede einzelne Information, die sich auf die klinische Prüfung bezieht, sollte niedergeschrieben, verarbeitet und aufbewahrt werden, um einen genauen Bericht und eine Interpretation und Bestätigung zu ermöglichen;
11. jede Information über die Identität der Prüfungsteilnehmer sollte im Einklang mit den Vorkehrungen von dazugehörigen Richtlinien in diskreter Art und Weise behandelt werden, so dass dem Vertrauen eines jeden Individuums Genüge getan wird;

---

<sup>4</sup> § 3 KGCP-M.

12. das Medikament, welches in einem klinischen Versuch geprüft wird, sollte gemäß den Richtlinien der GMP (Good Manufacturing Practice) verwendet und sollte ferner gemäß dem Protokoll (Prüfplan), welches vom Direktor der KFDA bewilligt wurde, entsprechend eingesetzt werden und
13. eine klinische Prüfung sollte in allen Fällen derart durchgeführt werden, dass Vertrauen entstehen kann und gerechtfertigt ist.

## 4 Der Vertrag für klinische Prüfungen

### 4.1 Ein schriftlicher Vertrag

Ein „Sponsor (Auftraggeber)“, der sich für eine klinische Prüfung bewirbt, muss mit dem Prüfungsleiter der Untersuchungsorganisation einen schriftlichen Vertrag eingehen.<sup>5</sup> Wenn die vorgeschlagene klinische Prüfung an mehreren Institutionen gleichzeitig durchgeführt werden soll, so ist ein zusammenfassender schriftlicher Vertrag mit einem Vertreter der Prüfungsorganisationen ausreichend.

Der Vertrag muss unter anderem umfassende Informationen über die finanziellen Aspekte der klinischen Prüfung enthalten, wie die Höhe der Forschungsgelder, die Art der Bezahlung und die Konditionen und Festlegungen für die Rückgabe von ungenutzten Forschungsgeldern im Falle einer vorzeitigen Beendigung oder einer zeitweiligen Einstellung der klinischen Prüfung.<sup>6</sup>

### 4.2 Rechte und Pflichten des Prüfungsleiters und Prüfers

#### 4.2.1 Rechte des Prüfungsleiters

Der Prüfungsleiter ist eine Person, die eine klinische Prüfung oder Forschung am Menschen in einer Prüfstelle (z.B. Institut für Prüfungsmedizin, Krankenhaus oder Universitätsklinik) verantwortlich durchführt und übergeordnet ist. Er ist in der Regel ein verantwortlicher Arzt, Zahnarzt oder Arzt der koreanischen Medizin. Er kann aber als Geschäftsführer kein Arzt sein, der die klinische Prüfung oder Forschung beim Menschen in einer Prüfstelle verantwortlich durchgeführt hat.<sup>7</sup> Der Prüfungsleiter kann vom Auftraggeber (Sponsor) finanzielle Unterstützung für die vorgeschlagene klinische Prüfung fordern.

Jeder Prüfer verfügt über das Recht auf Freiheit der medizinischen Forschung, das Art. 22 Abs. 1 der Koreanischen Verfassung gewährt.<sup>8</sup> Natürlich bedarf diese garan-

<sup>5</sup> § 2 (23) KGCP-D, § 2 (20) KGCP-M.

<sup>6</sup> § 2 (23), § 5 KGCP-D, § 2 (20), § 4 KGCP-M.

<sup>7</sup> § 2 (25) KGCP-D, § 2 (22) KGCP-M.

<sup>8</sup> Vgl. Art. 5 Abs. 3 S. 1 der Koreanischen Verfassung.

tierte Forschungsfreiheit gewisser Grenzen, da sie mit den Rechten anderer in Konflikt geraten und diese gefährden kann.<sup>9</sup> Er kann nach seinem Ermessen die Behandlungsmethoden der klinischen Prüfung oder Forschung am Menschen auswählen, die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik anerkannt sind.

## 4.2.2 Pflichten des Prüfungsleiters

### Allgemeine Pflichten

Der Prüfungsleiter muss zur Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfung oder Forschung innerhalb der Prüfungsgruppe ein institutionelles Prüfungsbord (IRB) einrichten und für die offizielle Vorgehensweise zur sachgerechten Ausführung der geplanten Prüfungen Sorge tragen.<sup>10</sup> Es ist die Pflicht des Prüfungsleiters, für die Unabhängigkeit des IRB zu sorgen.<sup>11</sup> Für den reibungslosen Ablauf innerhalb seiner Aufgaben ist der Leiter für standardisierte Arbeitsprozesse zuständig (Standard operating procedure – SOP).<sup>12</sup>

Darüber hinaus sollte der Prüfungsleiter dafür Sorge tragen, mit einem ausreichenden Labor, Geräten und Personal ausgestattet zu sein. Auch sollten Vorkehrungen zur Ergreifung von Maßnahmen im Notfall getroffen werden.<sup>13</sup> Im Falle einer Nachfrage durch einen Sponsor oder der KFDA nach einer Prüfung der SOP, gemanagt vom IRB, oder einer Erkundigung nach einer Mitgliederliste des IRB, den Qualifikationen der Mitglieder usw. sollte der Leiter das IRB dazu anhalten, voll zu kooperieren.<sup>14</sup>

Auf der anderen Seite sollte er im Falle einer Nachfrage des Sponsors bezüglich Monitoring oder einer genauen Überprüfung den jeweiligen leitenden Prüfer oder Forscher bekräftigen, der Anfrage nachzukommen.<sup>15</sup>

Im Hinblick auf den angemessenen Umgang mit Medikamenten, die für die klinische Prüfung verwendet werden, sollte der Prüfungsleiter auch einen leitenden Pharmazeuten in den entsprechenden Prüfungsinstitutionen benennen. Sollte es nötig sein, eine klinische Prüfung in mehreren multizentrischen Prüfstellen (Teams) auszuführen, sollte bei jeder Prüfungsperiode ein leitender Pharmazeut benannt werden. Nichtsdestotrotz können auf Nachfrage des Prüfungsleiters und nach Absprache und Rat des IRB Prüfungsleiter oder untergeordnete Prüfer ernannt werden, die Verantwortung für Prüfpräparate in bestimmten klinischen Prüfungen übernehmen.<sup>16</sup>

---

<sup>9</sup> Dazu *Spickhoff*, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelungswerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial*, 2005, S. 9 ff.

<sup>10</sup> § 6 (1) KGCP-D, § 5 (1) KGCP-M.

<sup>11</sup> § 6 (2) KGCP-D, § 5 (2) KGCP-M.

<sup>12</sup> § 6 (3) KGCP-D, § 5 (3) KGCP-M.

<sup>13</sup> § 6 (4) KGCP-D, § 5 (4) KGCP-M.

<sup>14</sup> § 6 (5) KGCP-D, § 5 (5) KGCP-M.

<sup>15</sup> § 6 (6) KGCP-D, § 5 (6) KGCP-M.

<sup>16</sup> § 6 (7) KGCP-D, § 5 (7) KGCP-M.

## Pflicht des Prüfungsleiters zur Garantie von Arbeitskräften und finanziellen Mitteln

### *Die erforderlichen Qualifikationen eines Prüfers*

Ein Prüfer sollte in umfassendem Maße über eine entsprechende Ausbildung sowie über eine ausreichende nationale und internationale Erfahrung verfügen. Bei einer Nachfrage durch Sponsor, IRB oder Leiter der KFDA sollte ein aktueller Lebenslauf oder sonstige Dokumente die erforderlichen Qualifikationen belegen. Die angemessene Verwendung der Prüfpräparate in bestimmten klinischen Prüfungen muss, wie im Prüfplan (Protokoll) festgelegt, vollständig akzeptiert werden; bestehende Gesetze und Richtlinien müssen bekannt sein und auch sorgsam eingehalten werden.<sup>17</sup>

### *Pflichten des Prüfungsleiters zur Garantie von Arbeitskräften und finanziellen Mitteln*

Der Prüfungsleiter sollte die qualifizierten Prüfer und Einrichtungen (ausreichendes Labor, Geräte) auf die Durchführung der klinischen Prüfung oder Forschung vorbereiten.<sup>18</sup>

### Die Pflicht zur Einhaltung des Prüfplans

Der Prüfungsleiter muss die klinische Prüfung nach einem von der Beurteilungskommission (IRB) abgesegneten und von dem Direktor der Koreanischen Behörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln (KFDA) zugelassenen Prüfplan durchführen. Zudem ist dem Prüfungsleiter untersagt, den Prüfplan ohne vorherige Besprechung mit dem Auftraggeber sowie ohne eine Änderungsbewilligung durch die Beurteilungskommission und den Direktor der KFDA eigenständig zu ändern und auszuführen. In folgenden Fällen wird die Durchführung einer Änderung im Prüfplan auf Verantwortung des Prüfungsleiters auch ohne Bewilligung der KFDA erlaubt:

- falls eine umgehende Maßnahme für einen gefährdeten Prüfungsteilnehmer nötig ist,
- bei Änderungen, die keine Einleitung oder Aussetzung von Behandlungen beinhalten; die sich nicht auf die Sicherheit der Versuchspersonen auswirken können und keine Änderung von wesentlichen Ergebnissen darstellen; die die Auslegung der Dokumente, die Gültigkeit und Sicherheit der Durchführung der klinischen Prüfung nicht beeinflussen.<sup>19</sup>

<sup>17</sup> § 10 KGCP-D, § 9 KGCP-M.

<sup>18</sup> § 11 (3) KGCP-D, § 10 (3) KGCP-M.

<sup>19</sup> § 14 KGCP-D, § 13 KGCP-M.

## Ausfertigungs- und Aufbewahrungspflicht von Dokumenten

Der Prüfungsleiter muss den gesamten Ablauf der klinischen Prüfung dokumentieren und hierbei den Zustand des Probanden, Untersuchungswerte, Dosierung, Anzahl von Besuchen, Prüfungsänderungen, Informationsaustausch mit der Bewertungskommission (IRB) usw. aufzeichnen. Die Anfertigung und Aufbewahrung von Dokumenten ist wichtig für die Beurteilung der Richtigkeit, Moralität und Qualitätskontrolle der klinischen Prüfung und hat somit denselben Aufbewahrungszweck wie Krankenpapiere, welche zur Beurteilung der Angemessenheit ärztlicher Behandlung dienen. Allerdings unterscheiden sie sich von Krankenpapieren insofern, als Angehörige aus anderen Gebieten der Gesundheitsberufe nicht das Recht haben, sie einzusehen. Alle Informationen zur klinischen Prüfung müssen protokolliert, verwaltet und aufbewahrt werden, so dass sie genau mitgeteilt, interpretiert und überprüft werden können.<sup>20</sup> Diese Regelung verbietet indirekt, den Verlauf der Prüfung nicht oder unzureichend zu protokollieren. Der Prüfungsleiter ist ebenfalls verpflichtet, die relevanten Dokumente zur klinischen Prüfung vor Schädigung und Verlust zu schützen. Die Dokumente der klinischen Prüfung müssen nach deren Abschluss 10 Jahre lang aufbewahrt werden.<sup>21</sup>

## Aufklärungspflicht

Der Prüfer ist verpflichtet, den Probanden vor Beginn der klinischen Prüfung ausreichend aufzuklären und seine Einwilligung einzuholen, wobei sich die Prüfungsteilnehmer aktiv zur Versuchsteilnahme entscheiden müssen. Gegebenenfalls ist der Prüfungsleiter auch verpflichtet, die Erlaubnis der Eltern oder des Vormundes einzuholen.<sup>22</sup>

Da die immanente Gefahr bei klinischen Prüfungen größer ist als bei gewöhnlichen ärztlichen Behandlungen, sind in der KGCP (Korea Good Clinical Practice) ausführliche Regeln über den Umfang und die konkreten Verfahrensweisen der Aufklärungsverpflichtung des Prüfungsleiters von klinischen Prüfungen festgesetzt. Die Regelung schreibt vor, dass der Prüfungsleiter oder der Bevollmächtigte der Versuchsperson (falls die Versuchsperson sich nicht äußern kann, der gesetzliche Vertreter) ausreichende Informationen bezüglich der klinischen Prüfung vermitteln muss und die Begriffe oder Sätze in der schriftlichen Einwilligung für die Versuchsperson (oder für den gesetzlichen Vertreter) oder für den neutralen Teilnehmer ausreichend verständlich sein müssen. Bevor man den Probanden oder Vertreter nach der Einwilligung fragt, muss ihm genügend Zeit gegeben werden, Fragen zu Einzelheiten der klinischen Prüfung zu stellen, befriedigende Antworten zu erhalten und über seine Teilnahme zu entscheiden.

<sup>20</sup> § 18 (2) KGCP-D, § 34 (2) KGCP-M.

<sup>21</sup> § 32 (1)-13 Ministerverordnung des KAMG, § 13 (3) Ministerverordnung des KMPG.

<sup>22</sup> Art. 34 (4) KAMG, § 32 (1)-4 Ministerverordnung des KAMG, Art. 10 (5) KMPG, § 13 (1)-4 Ministerverordnung des KMPG.

Die Aufklärungspflicht im Rahmen der klinischen Prüfung unterscheidet sich von der bei gewöhnlichen ärztlichen Behandlungen:

Bei ärztlichen Behandlungen ist der Adressat der Aufklärungspflicht grundsätzlich der Arzt selbst, bei klinischen Prüfungen ist „der Verantwortungsträger der Prüfung oder die von dem Verantwortungsträger bevollmächtigte Person“ als Adressat der Aufklärungsverpflichtung vorgeschrieben. Diese Ausnahme wird gebilligt, da es bei klinischen Prüfungen mit Hunderten von Teilnehmern für eine einzelne Person nicht möglich ist, der Aufklärungspflicht nachzukommen.

### Schweigepflicht

Die Schweigepflicht des Prüfungsleiters der klinischen Prüfung ist in der KGCP nicht ausdrücklich formuliert, jedoch ist in der schriftlichen Einwilligung „der Schutz und die Geheimhaltung von personenbezogenen Daten des Probanden bei der Publikation von Prüfungsergebnissen“ in der KGCP gewährleistet und hierdurch indirekt vorgeschrieben.<sup>23</sup>

Die Verschwiegenheitspflicht bei klinischen Prüfungen kann man in die Schweigepflicht gegenüber dem Prüfungsteilnehmer und die Schweigepflicht gegenüber sonstigen Personen außerhalb des Prüfungsverfahrens einteilen. Bei der Schweigepflicht gegenüber dem Prüfungsteilnehmer muss geheim gehalten werden, ob das Medikament, das der Prüfungsteilnehmer während der klinischen Prüfung erhalten hat, ein Prüfpräparat oder ein Placebo ist. Dies dient mehr der Erhöhung der Zuverlässigkeit der Prüfung als dem Wohl des Patienten selbst. Die Schweigepflicht gegenüber sonstigen Personen außerhalb des Prüfungsverfahrens ist in der KGCP nicht klar geregelt, entspricht aber der ärztlichen Schweigepflicht bei allgemeinen medizinischen Behandlungen.

Die ärztliche Schweigepflicht ist in Art. 19, Art. 20 Nr. 1 des Koreanischen Medizingesetzes (KMG), § 317 Nr. 1 des Koreanischen Strafgesetzes (KStG) festgelegt. Art. 6 des AIDS-Gesetzes und Art. 54 Nr. 6 des Seuchengesetzes verbieten dem Pflegepersonal ebenfalls die Offenbarung von Informationen über die jeweilige Krankheitsgeschichte.

### Berichterstattungspflicht

Die Prüferin oder der Prüfer ist verpflichtet, unerwünschte Ereignisse und den Verlauf der klinischen Prüfung stets dem Sponsor und der Ethikkommission (IRB) zu berichten. Alle unerwarteten schwerwiegenden Vorkommnisse, von denen vermutet wird, dass sie auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind, sind so rasch wie möglich nach Kenntnisnahme dem Sponsor zu melden.

Mit Ausnahme von Ereignissen, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss, müssen alle klinischen Ereignisse ge-

<sup>23</sup> § 17 (10)-15 KGCP-D, § 29 (10)-14 KGCP-M.

meldet werden. Auch muss dem Sponsor über die im Prüfplan erläuterten Arzneimittelwirkungen und Untersuchungswerte Bericht erstattet werden. Wird der Tod einer Versuchsperson festgestellt, so übermittelt die Prüferin oder der Prüfer dem Sponsor und der zuständigen Ethikkommission alle zusätzlich geforderten Auskünfte wie die Sterbeurkunde und, falls eine Leichenöffnung vorgenommen wird, den Autopsiebericht.<sup>24</sup>

Der Prüfer muss mindestens einmal im Jahr oder auf Aufforderung der Ethikkommission (IRB) stets durch eine schriftliche Zusammenfassung über den Verlaufsverlauf berichten. Veränderungen oder Ereignisse, die den Prüfungsteilnehmer in größere Gefahr bringen oder schwerwiegenden Einfluss auf den klinischen Versuch ausüben, sind dem Sponsor und der Ethikkommission umgehend zu melden.<sup>25</sup> Falls die Prüferin oder der Prüfer den klinischen Versuch eigenständig früher abschließt oder vorübergehend unterbricht, muss hierüber gegenüber dem Sponsor und der Ethikkommission schriftlich Stellung genommen werden.<sup>26</sup>

### ***4.3 Die Rechte und Pflichten des Sponsors***

#### **4.3.1 Die Rechte des Sponsors**

Der Sponsor hat das Eigentumsrecht, Patentrecht wie auch das Recht, die Resultate der klinischen Prüfung weiterzuverkaufen.

#### **4.3.2 Die Pflichten des Sponsors**

Verpflichtung zur Qualitätskontrolle

Der Sponsor ist verpflichtet, die Verlässlichkeit der klinischen Prüfung zu garantieren und die Qualität der Materialien der klinischen Prüfung, wie z.B. Medikamente, systematisch zu kontrollieren. Die Qualitätskontrolle muss nicht nur vor Beginn der klinischen Prüfung, sondern während jedes einzelnen Schrittes der Verarbeitung von Materialien durchgeführt werden.<sup>27</sup>

Die Prüferin oder der Prüfer muss von Beginn der klinischen Prüfung an auch eine qualifizierte Person für den gesamten Prozess, zur Verarbeitung von Materialien, zur statistischen Analyse und zum Bericht der Ergebnisse, einsetzen. Der Prüfplan muss mit Rücksicht auf die wissenschaftliche Aussagekraft sowie die ethische Angemessenheit angefertigt werden, eine angemessene Probandengruppe und

---

<sup>24</sup> § 20 KGCP-D, § 23 KGCP-M.

<sup>25</sup> § 19 KGCP-D, § 35 KGCP-M.

<sup>26</sup> § 21 (2) KGCP-D.

<sup>27</sup> § 23 (1) KGCP-D.

qualifizierte Prüfungsleiter müssen ausgewählt werden, um die klinische Prüfung durchzuführen.<sup>28</sup>

### Schadensersatzpflicht gegenüber dem Prüfungsteilnehmer

Der Sponsor ist verpflichtet, bei unerwarteten Unfällen des Prüfungsteilnehmers den Schaden zu ersetzen, den dieser im Rahmen eines klinischen Versuchs erleidet.<sup>29</sup> Der Schadensersatz betrifft schwerwiegende körperliche Auffälligkeiten, die im Zusammenhang mit den eingesetzten Versuchsmedikamenten stehen; insbesondere bei schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen, die den Tod oder ernsthafte Einflüsse auf das Leben des Projektteilnehmers verursachen können, ist der gesamte Schadensersatz in Höhe der Krankenhaus- und Behandlungskosten zu übernehmen. In der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme am klinischen Versuch ist auf die Regelung bezüglich Schadensersatz und therapeutische Behandlung vorab hinzuweisen.<sup>30</sup>

## ***4.4 Die Rechte und Pflichten des Prüfungsteilnehmers***

### **4.4.1 Die Rechte des Prüfungsteilnehmers**

#### Recht auf Selbstbestimmung und Informationsanspruch

Der Prüfungsteilnehmer hat das Recht, ausführliche und genaue Informationen zu erhalten, wie z.B. über das Ziel der klinischen Prüfung, den Teilnahmezeitraum, die Teilnehmerzahl, schwerwiegende Ergebnisse von vorherigen klinischen Studien, die Wahrscheinlichkeit der Zufallsstichprobe, erwartete Komplikationen und Nebenwirkungen der Arzneimittel, andere wahlweise zur Verfügung stehende Behandlungsmethoden, deren grundlegende Vorteile und Gefahren, in Betracht kommende Schadensersatzansprüche (Art. 17 der KGCP), und daraufhin seine Teilnahme von sich aus zu entscheiden.<sup>31</sup>

Dieses Recht auf eigenständige Entscheidung ist auch im fundamentalen Gesundheitsgesetz des Art. 12 enthalten. Es wird zutreffend sein, unter „Medizinischem Forschungsobjekt“ verschiedene Versuche für Behandlungen von Krankheiten und klinische Prüfungen von Arzneimitteln zu verstehen.

Der Prüfungsteilnehmer hat das Recht, über körperliche Auffälligkeiten und Krankheiten, die während des Verlaufs der verschiedenen klinischen Untersuchungen entdeckt werden, rechtzeitig informiert zu werden.

<sup>28</sup> § 27 KGCP-D, § 19 KGCP-M.

<sup>29</sup> § 32 KGCP-D, § 30 KGCP-M.

<sup>30</sup> § 17 (10) KGCP-D, § 29 (10) KGCP-M.

<sup>31</sup> § 17 KGCP-D, § 29 KGCP-M.

## Schadensersatzforderung

Der Prüfungsteilnehmer kann im Falle von körperlichen Schäden, die während der klinischen Prüfung entstanden sind, vom Sponsor Schadensersatz fordern. Wenn die Einwilligung auf unrichtige Weise eingefordert wurde oder festgestellt wird, dass der Prüfungsleiter die Pflicht, über Tatsachen, die auf die Entscheidung der Einwilligung Einfluss ausüben könnten, nicht ausreichend aufgeklärt hat, hat der Prüfungsteilnehmer das Recht, auch vom Prüfungsverantwortlichen Schadensersatz zu fordern.

## Anspruch auf Entschädigung

Bei den meisten klinischen Prüfungen erhalten die Prüfungsteilnehmer eine bestimmte Entschädigung. Der Prüfungsteilnehmer erhält vom Prüfungsleiter die im Vertrag vereinbarte Entschädigung innerhalb des darin angegebenen Zeitraums.

### 4.4.2 Pflichten des Prüfungsteilnehmers

Der Prüfungsteilnehmer ist verpflichtet, mit der Prüferin oder dem Prüfer zu kooperieren und diesem zu berichten. Ziel eines klinischen Versuches ist es, dem Prüfungsteilnehmer ein neues Medikament zu verabreichen und die Wirkungen zu beobachten. Daher ist der klinische Versuch ohne Kooperation durch den Prüfungsteilnehmer unmöglich. Diese Kooperation kann man als Verpflichtung für die Zielerreichung des klinischen Versuchvertrags definieren.

Vom Prüfungsteilnehmer wird verlangt, in allen Phasen der klinischen Prüfung den Anweisungen des Prüfungsleiters genau zu folgen, die Versuchsmedikamente nach der vorgegebenen Anzahl ohne Auslassung einzunehmen und das Prüfungsinstitut so oft wie vorgeschrieben zu besuchen. Der Prüfungsteilnehmer ist ebenfalls verpflichtet, der Prüferin oder dem Prüfer ausführlich und vollständig über den jetzigen körperlichen Zustand und frühere Krankheiten, Veränderungen und Auswirkungen nach Einnahme des Medikaments und andere benutzte Arzneimittel zu informieren.

## 4.5 Die Struktur und Funktionen des IRB

### 4.5.1 Struktur

Der Prüfungsleiter, der vom Direktor der KFDA eingesetzt wurde, muss ohne Ausnahme ein IRB innerhalb einer Prüfungsinstitution einsetzen.<sup>32</sup>

---

<sup>32</sup> Art. 34 KAMG, § 32 Ministerverordnung des KAMG, § 4 (1)-3 Richtlinie für Bestimmung von Prüfungsinstitutionen von Medikamenten, § 6 (1) KGCP-D; Art. 10 (1) KMPG, § 13 (4) Ministerverordnung des KMPG, § 4 (1)-3 Richtlinie für Bestimmung von Prüfungsinstitutionen von Medizinprodukten, § 5 (1) KGCP-M.

Ein IRB besteht aus mindestens 5 Mitgliedern, die über die Erfahrung und Qualifikation verfügen, ethische, wissenschaftliche und medizinische Aspekte der klinischen Prüfung zu untersuchen und zu bewerten. Darüber hinaus sollte das IRB mindestens ein Mitglied enthalten, das entweder Jurist oder Glaubensvertreter ist, ohne jegliches Hintergrundwissen bezüglich Medizin, Zahnmedizin, Koreanische Medizin, Pharmazie, und mindestens ein Mitglied ohne Verbindung zu der jeweiligen klinischen Prüfungsinstitution;<sup>33</sup> das heißt eine Person, die weder einen Abschluss in Medizin oder Pharmazie hat, noch Beziehungen zu der Prüfungsinstitution hat.

Der Vorstand der Komiteemitglieder wird nach dem Mehrheitswahlrecht gewählt. Das Mitglied, das jeweils dem Prüfer oder dem Sponsor zugeteilt ist, sollte im Rahmen der klinischen Prüfung über keine Entscheidungskompetenz verfügen und keine Stellungnahmen abgeben. Die Möglichkeit, im Entscheidungsprozess teilzunehmen, ist begrenzt auf jene Mitglieder, die in der Prüfungssitzung des IRB vertreten sind. Nur Mitglieder, die diese spezielle Sitzung besuchen, können entweder im Abstimmungsprozess teilnehmen oder innerhalb von IRB-Sitzungen ihre Meinungen äußern. Schriftliche Äußerungen von abwesenden Mitgliedern werden nicht anerkannt. Deshalb ist es nicht möglich, die geforderte Zahl für ein Quorum mit schriftlichen Blankovollmachten einzuhalten.<sup>34</sup>

#### 4.5.2 Funktionen

Das IRB sollte die Rechte, Sicherheit und Gesundheit von allen Prüfungsteilnehmern wahren und schützen. Wenn es um die Teilnahme schutzbedürftiger Personen geht, sollte die Legitimität der Gründe sehr gründlich untersucht werden. Das IRB sollte folgende Dokumentationen für das Management und Überlegungen zur klinischen Prüfung sicherstellen:

1. Protokoll oder Protokolländerung für die klinische Prüfung
2. Formular der informierten Einwilligung durch den Prüfungsteilnehmer
3. Schriftliche Information für den Prüfungsteilnehmer
4. Datenmaterial über den Prüfer bzw. Forscher
5. Informationen über Sicherheitsstandards
6. Informationen für den Prüfungsteilnehmer über Ausgleichszahlungen/Entschädigungen
7. Dokumentation von aktuellem Forschungs- und Wissensstand des Prüfungsleiters
8. Andere wichtige Unterlagen zur Ausführung der IRB-Aufgaben, wie SOP.

Das IRB untersucht alle Angelegenheiten hinsichtlich der klinischen Prüfung, die vom Prüfungsleiter vorgebracht werden. Dies geschieht im von der SOP vorgegebenen Zeitraum. Im Falle von nicht-therapeutischen Prüfungen mit Einwilligung nach ordnungsgemäßer Aufklärung des Vertreters eines Prüfungsteilnehmers, sollte das IRB die Angemessenheit des Dokuments als auch weiterer Dokumentationen

<sup>33</sup> § 8 (1) KGCP-D, § 6 (1) KGCP-M.

<sup>34</sup> § 8 (2-7) KGCP-D, § 6 (2-7) KGCP-M.

in ethischer Hinsicht überdenken. In diesem Fall bezieht sich die nicht-therapeutische Prüfung auf eine klinische Untersuchung, durch die keine direkten und augenscheinlichen Verbesserungen zum Wohle des Prüfungsteilnehmers zu erwarten sind; Phase I der klinischen Prüfung kann auch an einer gesunden Person durchgeführt werden.

Kommt es zu einer klinischen Prüfung, bei der vor Prüfungsbeginn – z.B. bei Notfällen – weder die informierte Einwilligung des Prüfungsteilnehmers noch des Vertreters vorliegt, sollten die dem IRB vorliegenden Dokumente und Dokumentationen gründlich in Bezug auf ethische Aspekte hinterfragt werden.<sup>35</sup>

### 4.5.3 Rechte der Ethikkommission (IRB)

Die Ethikkommission hat das Recht, die Herausgabe von folgenden Informationen für die Regelung und Überprüfung des durchgeführten klinischen Versuches zu verlangen: Unterlagen wie der Prüfplan, Änderungsprüfplan, die Einwilligungserklärung der Versuchspersonen, die relevanten schriftlichen Informationen, die dem Prüfungsteilnehmer ausgehändigt werden, sowie die Erklärung über die Prüfungsteilnehmer, Sicherheitsinformationen und eine Zusammenstellung über Höhe und Art der finanziellen Entschädigungen für Prüferinnen und Prüfer sowie für Versuchspersonen, der Nachweis über Qualifikation und Berechtigung zur Berufsausübung der verantwortlichen Prüferin oder des verantwortlichen Prüfers sowie eine Liste der ihm oder ihr untergeordneten Personen und die Regelungen über den Standardarbeitsverlauf.<sup>36</sup>

### 4.5.4 Pflichten der Ethikkommission (IRB)

Die Ethikkommission ist verantwortlich für die Beurteilung und Aufsicht der klinischen Prüfung, um die klinischen Versuche im Institut zu bewerten und zu beurteilen. Hierfür muss die Ethikkommission die von dem Prüfungsverantwortlichen eingereichten Materialien über den klinischen Versuch innerhalb des von der Regelung über den Standardarbeitsverlauf angegebenen Zeitraums überprüfen und Verbesserungswünsche protokollieren. Die Ethikkommission überprüft ebenfalls die Eignung der Prüferin oder des Prüfers und ob alle Regelungen bei der Einbeziehung von Prüfungsteilnehmern eingehalten wurden. Bei klinischen Prüfungen mit z.B. Notpatienten, bei denen die Einholung der Einwilligung des Prüfungsteilnehmers oder des Vertreters vorher nicht möglich ist, überprüft die Ethikkommission, ob ethische Grundsätze bei dem klinischen Versuch eingehalten werden.

Bei nicht-therapeutischen klinischen Prüfungen, die mit Einwilligung des Vertreters durchgeführt werden, müssen der abgegebene Prüfplan und die relevanten Dokumente hinsichtlich moralischer Richtlinien überprüft werden.

---

<sup>35</sup> § 7 (7-8) KGCP-D, § 6 (7-8) KGCP-M.

<sup>36</sup> § 7 KGCP-D, § 6 KGCP-M.

Nicht-therapeutische klinische Prüfungen beziehen sich auf alle klinischen Versuche, die dem Patienten keine Verbesserungen seiner Krankheit bringen, und beziehen auch klinische Prüfungen wie die 1. Phase oder 2. Phase (Pilot study) mit ein, an denen gesunde Probanden teilnehmen.

Klinische Prüfungen, bei denen im Prüfplan angegeben ist, dass die vorherige Einwilligung des Prüfungsteilnehmers oder seines Vertreters nicht einholbar ist, wie z.B. bei Notfallpatienten, hat die Ethikkommission den abgegebenen Prüfplan und die zugehörigen Dokumente in ethischer Hinsicht zu überprüfen. Wenn der Prüfungsteilnehmer für die Teilnahme an dem klinischen Versuch finanzielle Entschädigung erhalten hat, muss auch überprüft werden, ob dies Einfluss auf die Teilnahme am klinischen Versuch hat.<sup>37</sup>

## **5 Der Schutz der beteiligten Personen (Prüfungsteilnehmer)**

### **5.1 Einwilligung und Aufklärung**

Will jemand eine klinische Prüfung mit einem Medikament oder einem medizinischen Gerät durchführen, so muss über Folgendes im Detail aufgeklärt werden: den Inhalt der vorgeschlagenen klinischen Prüfung, wie auch den Inhalt der Wiedergutmachungsleistung bei potentiellen Gesundheitsschäden, die im Verlauf einer Untersuchung auftreten können, sowie die Vorgehensschritte einer solchen Entschädigung. Dies geschieht, um die informierte Einwilligung der Prüfungsteilnehmer zu erhalten.

Die zu diesem Zeitpunkt vorliegende informierte Einwilligung sollte schriftlich abgefasst sein und in vollem Umfang den grundlegenden ethischen Prinzipien und Standards der Deklaration von Helsinki entsprechen. Vor Beginn der klinischen Prüfung sollte der Prüfungsleiter eine schriftliche Bewilligung des IRB hinsichtlich der schriftlichen Einwilligung erhalten sowie Beschreibungen für die Prüfungsteilnehmer als weitere dokumentierte Informationen. Sind neue und andersgeartete Informationen gesammelt worden, die möglicherweise einen Einfluss auf die Einwilligung der beteiligten Personen haben könnten, so sollten die Art der Einwilligung, die Beschreibungen für die Prüfungsteilnehmer und die anderen Dokumente entsprechend geändert werden und erneut durch das IRB bewilligt werden. In diesem Fall, in dem eine neue Information möglicherweise die Entscheidung des Prüfungsteilnehmers, an einer Prüfung weiterhin teilzunehmen, ändern könnte, ist der Prüfungsleiter verpflichtet, den Patienten selbst bzw. den entsprechenden Vertreter zu informieren. Diese Benachrichtigung sollte mit allen nachfolgenden Konsequenzen schriftlich dokumentiert werden.

Weder der Prüfungsleiter noch eine andere Person haben das Recht, den Prüfungsteilnehmer zu zwingen oder irrational zu beeinflussen, an einer klinischen Prüfung teilzunehmen oder weiterhin teilzunehmen. Die mündliche oder schriftliche Aufklärung, die für eine wirksame Einwilligung erforderlich ist, darf keine

<sup>37</sup> § 7 (7-8) KGCP-D, § 6 (7-8) KGCP-M.

Hinweise oder Andeutungen bezüglich der klinischen Prüfung enthalten, die die gesetzlichen Rechte der Prüfungsteilnehmer oder ihrer Vertreter limitiert; insbesondere keinen Haftungsausschluss im Falle von Fahrlässigkeit. Dies gilt für die Prüfer und Forscher gegenüber dem Prüfungsteilnehmer und auch dessen Vertreter.

Eine nicht-therapeutische Prüfung sollte nur – abgesehen von sinnvollen Ausnahmen – an Patienten durchgeführt werden, die unter einer Krankheit oder Symptomen leiden, die mittels der verwendeten Medikamente bekämpft werden sollen. In derartigen Fällen müssen Patienten sehr genau beobachtet werden, um gegebenenfalls die Untersuchung zu stoppen, sollten die Risikofaktoren für den Patienten zu groß sein.

Sollte ein Notfall auftreten und es nicht möglich sein, eine vorbereitete informierte Einwilligung einzuholen, so sollte der Forscher die Einwilligung vom Vertreter erhalten. Sollte ein solcher nicht erreichbar sein, sollte die Art und Weise der Registrierung dieses bestimmten Patienten für die Untersuchung dokumentiert werden und eine Bewilligung des IRB eingeholt werden, so dass Sicherheit und Gesundheit des Patienten geschützt werden und entsprechende Vorkehrungen eingehalten werden. In diesem Fall sollte der Forscher versuchen, baldmöglichst den Patienten oder Vertreter über die klinische Prüfung zu informieren und eine korrekte informierte Einwilligung über eine weitere Beteiligung an der Studie zu erhalten.

## ***5.2 Entschädigung für den Patienten***

Ein Sponsor ist verpflichtet, den Patienten zu entschädigen, wenn dieser oder dessen gesetzlicher Vertreter eine finanzielle Wiedergutmachung gegenüber dem Forschungsleiter oder dem Forschungsinstitut fordert. Dabei muss diese Forderung nicht auf Fahrlässigkeit oder eine Pflichtverletzung zurückzuführen sein.

Der Sponsor sollte die wesentlichen Prinzipien und die Vorgehensweise einer Entschädigungspraxis im Voraus festlegen.

## **6 Die Adoption des IND und seine Inhalte**

### ***6.1 Zweck der Übernahme: Harmonisierung mit internationalen Standards***

In Korea trat nach 3 Jahren Vorbereitungsphase das IND-System zum Dezember 2002 in Kraft. Dieses System ist rechtsgültig in medizinisch fortschrittlichen Nationen, wie beispielsweise den Vereinigten Staaten und in Staaten der EU. Eine neue Klausel wurde in § 26 KAMG im August 2001 eingeführt (Bewilligung für den kU.Plan) und Verstärkungsrichtlinien (Dekret des Ministeriums für Gesundheit und Soziales) für dasselbe Gesetz wurden im Dezember 2002 hinzugefügt, bevor die FDA das IND am 3. Dezember 2002 einführte.

Hauptzweck und Hintergrund der Übernahme des IND in Korea ist die Abstimmung der klinischen Prüfung von Medikamenten und des Bewilligungsverfahrens für neue Medikamente mit internationalen Standards. Zweck ist der Aufbau einer Pharmaindustrie mit internationalen Standards, die Anregung ausländischer Investitionen und eine zunehmende Zusammenarbeit mit multinationalen Pharmaunternehmen.

Das neu eingeführte IND basiert auf internationalen Normen, wie die Internationale Konferenz über Harmonisierung (ICH) und Inhalte des IND der Vereinigten Staaten, mit Modifikationen in Details über Vorbereitungsmethoden, Umfang, Erfordernissen, Ausnahmetatbeständen, Vorgehensweise und Bewilligungskriterien. Folglich ist das wichtigste herausragende Merkmal jenes, dass bei einer „Abschaffung der Marktregulierung von Forschungsprodukten“, die seit 1995 sieben Jahre lang gültig gewesen war, und einer Übernahme des IND sogar Risikounternehmen bei der Durchführung von klinischen Forschungen und Untersuchungen teilnehmen können, ohne dass es besonders aufgeführter Bewilligungen oder sonstiger Bewilligungen zur Herstellungslizenz bedarf.

## **6.2 IND-Behandlung**

Es wurden IND-Behandlungsverfahren, die in den Vereinigten Staaten gültig sind, eingeführt, um die Möglichkeit einer Behandlung für schwerkranke Patienten unter menschenwürdigen Umständen zu gewährleisten. Dies hat Vorrang gegenüber dem Erhalt einer Marktbewilligung für das neue Medikament, um damit Gewinne einzufahren. Dieses Verfahren kann mit einer Zustimmung zum Behandlungsplan verwendet werden. Konkrete und wesentliche Fälle für eine Anwendung sind die folgenden:

1. Behandlung von Patienten mit schwerwiegenden lebensbedrohenden Krankheiten,
2. zufriedenstellende Behandlungsergebnisse können mit herkömmlichen Medikamenten nicht erreicht werden aufgrund des Nicht-Vorhandenseins von Alternativmedikamenten oder -behandlungsmethoden,
3. wenn das Pharmaunternehmen über ausreichendes Datenmaterial aus der klinischen Prüfung zur spezifizierten Bewilligung dieses entsprechenden Medikaments verfügt oder
4. im Falle einer Nachfrage durch den Leiter des Korea Orphan Drug Center (KODC).

## **6.3 Notfallgebrauch des IND**

Der Gebrauch von Medikamenten für die klinische Prüfung war sogar vor der Durchführung von klinischen Untersuchungen erlaubt, wenn ein medizinischer Ex-

perte den Zustand des Patienten als eindeutig lebensbedrohlich einschätzte und deshalb als Notfall einstufte und die informierte Einwilligung des Patienten vorlag.

## **7 Rechtspolitische Probleme der Verbesserung der klinischen Prüfungen**

### **7.1 *Einwilligungsproblem bei Sondergruppen***

#### **7.1.1 Kinder und Jugendliche**

Die Durchführung von klinischen Prüfungen und medizinischen Versuchsbehandlungen bei Kindern und Jugendlichen sind grundsätzlich erlaubt, jedoch ist die Problematik der Einwilligung noch umstritten. Allein die Einwilligung des Kindes oder Jugendlichen kann nicht die Bedingungen für eine gültige Einwilligung erfüllen. Auch wenn das Kind oder der Jugendliche selbst entscheidungsfähig ist, wird die zusätzliche Einwilligung der Eltern benötigt.

Bei klinischen Prüfungen an Minderjährigen, die einen besonderen Schutz ihrer Rechte benötigen, werden die Bedingungen für die Zulassung noch komplizierter. Bis zu welchem Alter bedarf ein Kind oder Jugendlicher eines besonderen Schutzes? Auch wenn das Kind einwilligungsfähig ist, wird grundsätzlich die Zustimmung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters benötigt; außerdem ist zumindest ab dem Grundschulalter (ab 7 Jahre) auch die Einwilligung des Kindes erforderlich.

#### **7.1.2 Handlungsunfähige**

Der Arzt kann durch die Erlaubnis des rechtlichen Vertreters oder Vormunds den klinischen Versuch auch bei handlungsunfähigen Probanden durchführen. Wenn der Patient wieder handlungsfähig ist, wird seine Einwilligung zusätzlich benötigt. Bei drogensüchtigen Personen, die zwangsweise in einem Heilungsinstitut untergebracht wurden, ist die Behandlung durch klinische Prüfungen grundsätzlich nicht erlaubt. Falls aber der klinische Versuch die einzige Heilungschance ist oder sichere Vorteile gegenüber bestehenden Behandlungsweisen bietet, muss er erlaubt werden. Soweit es keine Behandlung ist, die auf die bestimmte Erkrankung des Patienten abgestimmt ist, sollten klinische Versuche nicht erlaubt werden.

#### **7.1.3 Gefangene**

Falls klinische Prüfungen in erster Linie für die Verbesserung der Gesundheit erforderlich sind, können Gefangene Objekte klinischer Prüfungen werden.

Auch in diesem Fall ist es empfehlenswert, das Selbstbestimmungsrecht des Teilnehmers durch eine ausreichende Aufklärung durch den Arzt zu sichern. Die

Durchführung von klinischen Prüfungen kann aber allein durch die Anerkennung als Medikament mit vergleichbarer Wirkung nicht erlaubt werden.

#### **7.1.4 Patienten in speziellen Situationen**

Der Prüfungsleiter kann einen Patienten in bewusstlosem Zustand bei Vorliegen einer Einwilligung des gesetzlichen Vertreters behandeln, einen Versuch durchführen und auch Arzneimittel nutzen. In dringenden Fällen ist die medizinische Behandlung bei mutmaßlicher Einwilligung ebenfalls möglich. Bei sterbenskranken Patienten sind fast alle ärztlichen Maßnahmen erlaubt.

### **7.2 *Schweigepflicht gegenüber dem Prüfungsteilnehmer***

Bei klinischen Prüfungen können Probleme der Wahrung von Geheimnissen des Prüfungsteilnehmers auftauchen, wie schon oben im Abschnitt „Pflichten der Prüferin oder des Prüfers“ besprochen wurde. Bei Sonderkrankheiten, die wie z.B. AIDS großen Einfluss auf das Privatleben ausüben und deren Schwere anerkannt ist, sowie bei Krankheiten, die während des Verlaufs des Versuchs entdeckt werden, muss ebenfalls wie generell bei ärztlichen Verträgen die Schweigepflicht gewahrt werden.

### **7.3 *Gesetzliche und systematische Verbesserungswege bei klinischen Prüfungen***

#### **7.3.1 Schutz von Gruppeninsassen bei der Auswahl von Prüfungsteilnehmern**

Gruppeninsassen (Waisenhaus, Betreuungseinrichtung für Arme, Haftanstalt, Psychiatrische Anstalt etc.) sind meistens unfreiwillig an dem jeweiligen Ort; es ist einfach, sie zu kontrollieren, und die Lebensumgebungen sind ähnlich. Aus diesen Gründen sind sie wertvolle Studienobjekte, es tauchen allerdings Probleme bezüglich des Schutzes ihrer Menschenrechte auf.

Bei klinischen Prüfungen wird die Wichtigkeit der Studien an Kleinkindern und Babys zurzeit umso mehr betont, als die Wirkungen der Arzneimittel bei Kleinkindern anders ausfallen als bei Erwachsenen und die Testresultate von Erwachsenen die Sicherheit bei Kleinkindern nicht überprüfen lassen.

Studien an Kleinkindern in Gruppen-Betreuungseinrichtungen sind grundsätzlich verboten; man könnte aber die Erlaubnis bedenken, wenn ein bestimmter Anteil aus Kleinkindern besteht, die nicht aus Betreuungseinrichtungen stammen. Momentan gibt es keine besonderen Regelungen für klinische Prüfungen an Minder-

jährigen; daher sollte man Kinder und Jugendliche in Kategorien einteilen, wie z.B. Jugendliche auf dem Niveau eines Erwachsenen, Kinder im Schulalter, Kleinkinder usw. Gleichzeitig sollten die zulässigen klinischen Prüfungen für die jeweilige Altersstufe festgelegt werden.

Die jetzigen Regelungen der KGCP über klinische Prüfungen mit Insassen von Gruppeneinrichtungen sind momentan noch mangelhaft. Nach der jetzigen Regelung kann bei einer Sonderzulassung der Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln die Erlaubnis zur Durchführung einer klinischen Prüfung eingeholt werden, jedoch ist diese Regelung ziemlich unvollständig und könnte Menschenrechte gefährden. Künftige Regelungen müssten ausführliche Bestimmungen enthalten, in denen Status und Situation der Prüfungsteilnehmer in Gruppeneinrichtungen, der für die jeweiligen Altersstufen erlaubte Umfang von klinischen Forschungen und der Risikograd ausdrücklich in der KGCP festgesetzt werden.

### **7.3.2 Neuerstellung der Benachrichtigungsregelung der Forschungskosten-Beihilfe**

In der 5. Auflage der in 2000 veröffentlichten Vereinbarung von Helsinki wurde die Benachrichtigungspflicht des Prüfungsleiters verstärkt. „Die Quellen von finanziellen Unterstützungen“ und „alle denkbaren Interessenskonflikte“ sind vorher zu melden. Die moralischen Richtlinien der klinischen Prüfungen, die ausführlich besprochen wurden, lauten wie folgt: (1) Die Prüferin oder der Prüfer muss alle finanziellen Kapitalbeteiligungen der Ethikkommission und der potenziellen Versuchsbeteiligten sowie auch bei Veröffentlichung der Versuchsergebnisse in einem wissenschaftlichen Journal klar angeben. (2) Versuchsergebnisse, die der Legitimität neuer Behandlungen widersprechen, müssen eingereicht werden. (3) Wissenschaftliche Journale dürfen keine Forschungsberichte, die die Grundsätze der Vereinbarung nicht einhalten, annehmen.

Bezüglich finanzieller Kapitalbeteiligungen bei klinischen Prüfungen hat das International Committee of Medical Journal Editor im selben Jahr eine gemeinsame Erklärung veröffentlicht, derzufolge die finanzielle Unterstützung der Pharmaindustrie negativen Einfluss auf die klinischen Prüfungen ausübt und die die Gefährdung der Sachlichkeit näher erläutert. Das Journal für Biowissenschaft wird in der Regelung für die Herausgabe von Dokumenten den Aspekt der Ethik für Forschungspublikationen hervorheben.

In Korea sind die meisten Forscher klinischer Prüfungen den Universitäten angeschlossen und da es kaum gewerbliche Forschungseinrichtungen für Klinikstudien gibt, ist die Gefahr, dass Klinikstudien durch den Einfluss der Pharmaindustrie verfälscht werden, gering. Jedoch besteht durch die Erstellung des Sondergesetzes für die Förderung von Venture-Unternehmen die Möglichkeit, dass sich eine unangemessene Beziehung zwischen Forschern der Klinikstudien und der Pharmaindustrie entwickelt. Nach diesem Sondergesetz kann ein Angestellter des öffentlichen Dienstes mit Erlaubnis des zugehörigen Instituts die Position eines Vertreters oder

Managers eines Venture-Unternehmens einnehmen. Diese Situation indiziert, dass verschiedene Interessenskonflikte unter den Forschern ausgelöst und eine neutrale klinische Studie verzerrt werden könnte.

Momentan ist jedoch in der Gesetzgebung kein Artikel enthalten, der dazu verpflichtet, den Prüfungsteilnehmer über die finanzielle Beziehung zwischen Prüfungsverantwortlichem und Sponsor zu informieren. In Anbetracht der Möglichkeit der Gefährdung der Sachlichkeit und Neutralität der Klinikstudie sollten zukünftig in der schriftlichen Einwilligung des Prüfungsteilnehmers die rechtlichen Grundsätze für die klare Angabe der finanziellen Interessen der Prüferin oder des Prüfers festgeschrieben werden. Es ist die Festlegung von neuen Gesetzesartikeln erforderlich, die den Befürchtungen der Verfälschung von Klinikstudien durch den Einfluss von Pharmaunternehmen den Boden entziehen und die gleichzeitig die Teilnahme von Medizinerinnen oder Medizinern, die bei Venture-Unternehmen als Vertreter oder Manager arbeiten, verhindern.

### **7.3.3 Revitalisierung der Ethikkommission**

Wie oben schon besprochen wurde, ist die Revitalisierung der Ethikkommission entscheidend für die Verbesserung des momentan steifen Zulassungssystems von Klinikstudien.

Hierfür muss die Qualität der Ethikkommission hinsichtlich der Objektivität, Gerechtigkeit, Moralität und Professionalität garantiert werden. Um die Professionalität zu fördern, könnte man über regelmäßigen Unterricht bezüglich Klinikstudien für die Mitglieder und Auslandstraining nachdenken. Ebenfalls ist die Einführung einer Internationalen Richtlinie des IRB (Institutional Review Board) erforderlich.

## **8 Schlussbemerkung: Vergleich mit Internationalen Richtlinien wie in Europa und der USA**

Grundsätzlich wurde die koreanische Regelung für Klinikstudien hauptsächlich den in Europa und der USA bestehenden Internationalen Richtlinien angepasst. Besondere Ähnlichkeiten sind insofern festzustellen, als die relevanten Gesetze auf der Basis der Deklaration von Helsinki systematisch neu bearbeitet wurden. Die in 2001 eingeführte „Investigational New Drug Application (IND)“ hat internationale Richtlinien wie z.B. die International Conference on Harmonization (ICH) und die amerikanische Investigational New Drug Application (IND) fast gänzlich miteinbezogen. Natürlich wurden die Anweisungen zu Dokumentation, Umfang, Konditionen, Ausnahmenbereiche, Zulassungsprozess und Qualitätsanforderung mit Rücksicht auf die koreanischen Umstände in der Richtlinie der Korean Food and Drug Administration (KFDA) ausführlich festgeschrieben.

Ziel der Einführung des amerikanischen IND-Systems bei Klinikstudien ist es, die Menschenrechte des Prüfungsteilnehmers zu schützen und die Entwicklung von neuen Medikamenten sowie die Verbrauchsgüter-Industrie zu fördern. Klinische Prüfungen ohne gültige Sicherheitsgarantie werden nicht anerkannt und eine klare Einwilligung des Prüfungsteilnehmers wird gefordert. Die Einhaltung von Vorschriften wurde nach internationalen Richtlinien verstärkt. Um Rechte, Sicherheit und Wohlergehen des Versuchsteilnehmers zu schützen und den ganzen Prozess der Klinikstudie zu kontrollieren und zu beurteilen, wird der Prüfungsleiter verpflichtet, im Institut des Versuchsortes eine ständige Ethikkommission (Institutional Review Board – IRB) einzurichten. Der Ethikkommission ist die Unabhängigkeit und das Wahlrecht garantiert und sie verfolgt ihre Aufgaben nach Regelung des Standardarbeitsablaufs. Jedoch ist die Ausbildung von professionellen Arbeitskräften mit Erfahrung und Qualifikationen, die die Klinikstudien von ethischer, wissenschaftlicher und medizinischer Seite beurteilen können, nötig.

Korea hat nun die internationale Investigational New Drug Application (IND) eingeführt und ist als Partner der USA, Europa und Japan in der Entwicklung von neuen Medikamenten aufgestiegen. Die koreanische Regierung hat sich zum politischen Ziel gesetzt, durch die Hilfe des IND-Systems ein multinationales Co-Klinikstudien-System aufzubauen und sich in die Riege der zentralen Länder der Medikamentenentwicklung einzureihen. Bisher wurden in Korea bei multinationalen Co-Klinikstudien in 2000 fünf, in 2001 achtzehn und in 2002 siebzehn Prüfungen zugelassen. Seit das IND-System aktiv eingesetzt wurde, wurden in 2003 sechsundachtzig, in 2004 zweiundsechzig, in 2005 fünfundneunzig, in 2006 hundertacht, in 2007 hundertachtundvierzig und in 2008 zweihundertfünfzehn Prüfungen zugelassen.

Infolge der Erfahrungen mit dem multinationalen Co-Klinikstudien-System baut die koreanische Regierung nun eine noch aktivere Infrastruktur auf, um in Asien eine führende Rolle im Klinikstudien-Bereich zu übernehmen. Das Ministerium für Gesundheit und Familie hat auf Basis des Gesetzes zur Förderung der Gesundheit und Medizintechnik im Jahr 2008 die „Korea National Enterprise for Clinical Trials“ (KONECT) gegründet. Sich der steigenden Nachfrage nach Klinikstudien anpassend wird hierdurch die ausgeglichene Entwicklung der Medizinindustrie zwischen den Bezirken und Arbeitskräften für Klinikstudien und Kerntechnologie gefördert.

Die „Korea National Enterprise for Clinical Trials“ ist in drei Abteilungen aufgliedert und führt Unterstützungsprojekte für den Aufbau der Infrastruktur für Klinikstudien durch. Die drei Abteilungen bestehen aus dem Unterstützungsteam für das Bezirkszentrum, welches die Anlagen und Ausrüstungen des Klinikstudien-Zentrums aufbaut, der Akademie für die Bildung von professionellen Arbeitskräften für Klinikstudien und dem Entwicklungsteam für die Klinikstudien-Technologie, welches Spitzentechnologien für Klinikstudien entwickelt und diese in industriellen und akademischen Bereichen verbreitet. Bis 2008 wurden 12 Klinikstudien-Bezirkszentren aufgebaut und gefördert. Es besteht auch die Möglichkeit für Medizinische Institutionen und klinische Versuchsleiter, eine professionelle Ausbildung für Klinikstudien durchzuführen.

Um die Infrastruktur für klinische Prüfungen aufzubauen, muss die Regierung diverse Unterstützungen anbieten, wie z.B. die Einführung des einheitlichen Institutional Review Board-Systems. Ebenfalls muss das Gesetzessystem überarbeitet werden, um dieses Verfahren zu unterstützen. An erster Stelle muss aber durch die Einführung des Common Technical Document (CTD) das internationale Vertrauen für neue koreanische Medikamente gefördert werden. Die Einführung des den internationalen Richtlinien entsprechenden Drug Master File (DMF) -Systems ist ebenso erforderlich und wird die Systematisierung der gesamten Sicherheitskontrolle von Rohmaterialien bis zu fertigen Arzneiprodukten mit sich bringen.

# Landesbericht Japan

Michitaro Urakawa

**Zusammenfassung** Die erste japanische GCP-Richtlinie wurde im Jahre 1989 eingeführt. Dieses Referat bezieht sich auf die Entwicklung der GCP-Richtlinie in Japan und untersucht den Einfluss der Arzneimittel-Skandale auf das japanische Arzneimittelgesetz. Außerdem wird das Verfahren für die Zulassung pharmazeutischer Produkte erwähnt. Des Weiteren werden Details zum Inhalt der japanischen GCP erläutert. Der abschließende Teil befasst sich mit den Voraussetzungen für die klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen od. Kindern.

**Abstract** The first Japanese GCP guideline was implemented in 1989. The country report deals with the development of this guideline in Japan and analyses the impact of prescription drug scandals in Japan on the legislation of the pharmaceutical law. Furthermore the procedure of the approval for pharmaceutical products is mentioned and the content of the Japanese GCP guideline is reflected. Finally the requirements for medical research involving the incompetent or not fully competent research subject are pointed out.

## 1 Erstellung der japanischen GCP und darauf folgende Änderungen

Obwohl während des 2. Weltkrieges von der japanischen Armee (Einheit 731) in der Mandchurei rechts- und ethikwidrige Menschenversuche durchgeführt wurden, gab es in Japan bis Ende der 70er Jahre keine Diskussion über diese Thematik.

Japanische Regelungen für klinische Studien sind dadurch geprägt, dass sie in zwei Bereiche unterteilt sind: „Chiken“ und „Rinsyo-Kenkyu“.

Als „Chiken“ bezeichnet man klinische Studien im Zusammenhang mit der Pharmako-Herstellung, „Rinsyo-Kenkyu“ ist allgemein therapeutische und medizinische Forschung. Dieser Bericht befasst sich mit „Chiken“.

---

M. Urakawa (✉)

Waseda Law School, Waseda-University, 1-6-1 Nishiwaseda,  
Shinjuku-ku, Tokyo 169-8050, Japan  
E-Mail: urakawa@waseda.jp

Gesetzliche Regelungen der klinischen Forschung beziehen sich nur auf die Entwicklung von Arzneimitteln. Die Kontrolle der therapeutischen und medizinischen Forschung ist durch gesetzlich nicht bindende Leitlinien geregelt, welche Ministerien, Verbände oder Institutionen des jeweiligen Fachbereichs erlassen. Dieses Charakteristikum ist bis heute unverändert.

Seit den 60er Jahren, insbesondere nach dem Thalidomid(Contergan)-Skandal, ereigneten sich zahlreiche Unfälle, deren Ursache auf Arzneimittel zurückzuführen war. Nach Reflexion über diese Vorfälle wurde erst im Jahre 1979 das Arzneimittelgesetz geändert. In dieser Revision wurden Klauseln über Chiken aufgenommen und auch einige Regelungen zur klinischen Prüfung für die Arzneimittelherstellung festgelegt.

Auf Basis dieser Regelungen wurde im Jahre 1989 „die japanische gute klinische Praxis (J-GCP)“ veröffentlicht. Jedoch aufgrund dessen, dass diese Regelungen in Zirkularform vom Ministerium für Gesundheit und Wohlfahrt erlassen wurden, hatten sie weder gesetzlich bindenden Charakter noch gab es Sanktionen gegen Verstöße.

Die Sorivudine-Affäre im Jahre 1993 offenbarte die Unausgereiftheit dieser japanischen GCP.

Nach Verabreichung dieser Sorivudine, ein Medikament zur Behandlung der Gürtelrose (Herpes-Zoster), starben 15 Krebskranke innerhalb eines Jahres.

Darauf folgende Ermittlungen ergaben, dass bei der zweiten Phase der klinischen Prüfung, infolge von Wechselwirkungen, drei Probanden ums Leben gekommen waren und dies der zuständigen Behörde vorenthalten worden war. Die Zulassung der Sorivudine erfolgte auf der Grundlage irreführender und ungenauer Daten.

Aus diesem Anlass und gemäß der ICH-GCP (ICH E6) wurde im Jahre 1996 das Arzneimittelgesetz erneut geändert. Die ICH-GCP ist als Ergebnis der „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)“ zwischen der EU, Japan und den USA anzusehen, die seit dem Jahre 1991 regelmäßig stattfindet.

Durch die Änderungen des Arzneimittelgesetzes im Jahre 1996 und die anschließende Festlegung der neuen GCP von 1997 wurde die J-GCP Teil des Gesetzes, also genauer gesagt eine Ministerialverordnung und erhielt somit Gesetzescharakter.

Diese im Jahre 1997 verordnete J-GCP, die sich auch Neue-GCP oder ministerielle GCP nennt und ergänzende Anweisungen des Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt enthält, ist grundsätzlich bis dato gültig.

Seit 1997 wurden 4 Änderungen an der J-GCP vorgenommen und zwar in den Jahren 2003, 2004, 2006 und 2008:

#### 1. Änderung vom Jahre 2003

Bis 2003 war die GCP nur auf eine Studie ausgerichtet, die ein Arzneimittelhersteller einem Prüfzentrum in Auftrag gegeben hatte. Inzwischen erging aber eine Forderung an Ärzte, selbst durch ärztliche Initiative eine Prüfung vorzunehmen oder den Indikationsbereich eines bereits zugelassenen Arzneimittels zu erweitern. Mit dieser Änderung wurden der J-GCP Regelungen hinzugefügt, die von Ärzten durchgeführte Studien (Investigator Initiated Trial – IIT) berücksichtigten.

#### 2. Änderung vom Jahre 2004

Das Verfahren bei der klinischen Prüfung in der Phase IV (nach der Zulassung des Arzneimittels) wurde vereinfacht.

### 3. Änderung vom Jahre 2006

Die im Jahre 2003 vorgenommene Änderung bezüglich IIT und die Funktion des Institutional Review Boards (IRB) wurden optimiert.

### 4. Änderung vom Jahre 2008

Die Änderungen von 2008 waren relativ umfangreich. Folgende Punkte sind hierzu anzumerken:

- a) Der Grundsatz der GCP (J-GCP § 1) wurde eindeutig dargelegt: Die Einhaltung des GCP-Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt und die bei der klinischen Prüfung erhobenen Daten glaubwürdig sind.
- b) Bislang musste jedes einzelne Prüfzentrum selbst intern ein eigenes IRB einrichten und der Prüfplan musste grundsätzlich im eigenen IRB geprüft werden. Die Änderung von 2008 ermöglicht dem Prüfzentrum ein IRB zu benutzen, das außerhalb des Prüfzentrums eingerichtet wurde.
- c) Die Liste der Mitglieder des Prüfzentrums, Prüfungsablauf, Dokumentation und deren Veröffentlichung wurden obligatorisch.

## 2 J-GCP im Arzneimittelzulassungsverfahren

Wer ein Arzneimittel in Verkehr bringen will, muss eine Genehmigung vom Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt einholen (AMG § 14 Abs. 1).

Zu diesem Zweck sind folgende Verfahren einzuleiten:

1. Der Arzneimittelhersteller oder Arzneimittellieferant muss dem Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt (MGAW) einen Prüfplan vorlegen. Erst 30 Tage nach Vorlage des Prüfplans darf die betreffende Prüfung durchgeführt werden (AMG § 80-2 Abs. 3).
2. Das MGAW veranlasst während dieser 30 Tage eine Überprüfung des Prüfplans durch das Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) auf mögliche unerwünschte Ereignisse (AMG § 80-2 Abs. 3). Sollte sich dabei eine Gefahr erweisen, ist der Prüfplan zu ändern oder die klinische Prüfung selbst auszusetzen.
3. Ein Arzneimittelhersteller oder -lieferant hat durch Vertrag mit einem Prüfzentrum die klinische Prüfung in Auftrag zu geben.
4. Die Durchführung der klinischen Prüfung am Prüfzentrum hat sich auf die J-GCP auszurichten (Verständnis des Prüfplans durch das IRB, schriftliche Erklärung an die Prüfungsteilnehmer und deren schriftliche Einwilligung zur klinischen Prüfung). Ethisches Vorgehen bei der klinischen Prüfung nach dem Prüfplan.
5. Der Arzneimittelhersteller oder -lieferant hat dem MGAW einen Antrag bezüglich Zulassung eines Arzneimittels vorzulegen, wobei die detaillierte Dokumentation der klinischen Prüfung beigefügt werden muss (AMG § 14 Abs. 3).
6. Der Minister des MGAWs veranlasst das PMDA zu überprüfen, ob die klinische Prüfung hinsichtlich der GCP ethisch und wissenschaftlich aufrichtig durchgeführt wurde. Das PMDA prüft, ob das Prüfzentrum die dort beauftragte Prüfung nach Vorgabe der GCP durchgeführt hat (AMG § 14-2). Das Untersuchungsver-

fahren ist in der von der zuständigen Abteilung für Lebensmittel und Arzneimittel des MGAWs erlassenen Anweisung geregelt.

7. Das PMDA legt dem Minister des MGAWs einen Ermittlungsbericht vor.
8. Der Minister des MGAWs erteilt nach diesem vom PMDA gewissenhaft beurteilten Ermittlungsbericht und nach Anhörung des Sachverständigenrats für Lebensmittel und Arzneimittel die Zulassung für das betreffende Arzneimittel (AMG § 14 Abs. 1 u. 8).

### 3 Umriss der J-GCP

#### 3.1 Grundsätze der J-GCP

In Zusammenhang mit der „Anweisung bezüglich der Durchführung der J-GCP“ und in Anlehnung an die ICH-GCP erfordert die J-GCP folgende Grundsätze zu wahren (Anweisung bezüglich der Durchführung der J-GCP § 1):

- Klinische Prüfungen sollten gemäß den in der Deklaration von Helsinki festgelegten ethischen Grundsätzen und dieser J-GCP durchgeführt werden.
- Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollten die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden. Eine klinische Prüfung sollte nur begonnen und fortgesetzt werden, wenn die zu erwartenden Vorteile die Risiken rechtfertigen.
- Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer genießen oberste Priorität und haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
- Die vorliegenden präklinischen und klinischen Informationen über das Prüfpräparat sollten die vorgeschlagene klinische Prüfung hinreichend stützen.
- Klinische Prüfungen sollten wissenschaftlich fundiert sein und in einem klar formulierten, detaillierten Prüfplan beschrieben werden.
- Eine klinische Prüfung sollte in Übereinstimmung mit dem Prüfplan durchgeführt werden, der zuvor durch ein Institutional Review Board (IRB) zustimmend bewertet wurde.
- Die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer sowie die in ihrem Namen getroffenen medizinischen Entscheidungen sollten immer von einem qualifizierten Arzt oder gegebenenfalls einem qualifizierten Zahnarzt verantwortet werden.
- Jede an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person sollte durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgabe(n) qualifiziert sein.
- Vor der Teilnahme an einer klinischen Prüfung sollte von jedem Prüfungsteilnehmer eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung eingeholt werden.

- Alle klinischen Prüfungsdaten sollten so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt werden, dass eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich ist.
- Die vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen, anhand derer die Identifizierung der Prüfungsteilnehmer möglich wäre, sollte gewährleistet sein.
- Herstellung, Handhabung und Lagerung der Prüfpräparate sollten gemäß der „Richtlinie für die Kontrolle der Herstellung und Qualität der Prüfpräparate (Prüfpräparate-GMP)“ und der Anweisung der zuständigen Abteilung für Arzneimittel und Lebensmittel des MGAWs erfolgen. Sie sollten gemäß dem vom IRB genehmigten Prüfplan angewendet werden.
- Es sollten Systeme mit Maßnahmen eingeführt werden, die die Qualität jedes Aspektes der klinischen Prüfung gewährleisten.
- Wenn der Prüfungsteilnehmer während der Prüfung gesundheitlich geschädigt wird, muss er kompensiert werden, auch wenn die Schädigung ohne Verschulden des Prüfzentrums oder Prüfers erfolgt. Dabei braucht die Beweislast bezüglich der Kausalität zwischen der Prüfung und der Schädigung vom Prüfungsteilnehmer nicht getragen zu werden.

### ***3.2 Differenzierung der J-GCP von der ICH-GCP***

In den folgenden Punkten unterscheidet sich die J-GCP von der ICH-GCP:

- Gemäß J-GCP ist zwischen dem Antragsteller und dem Prüfzentrum ein Vertrag für die klinische Prüfung abzuschließen (J-GCP § 13). Hingegen sollte bei der ICH-GCP dieser Vertrag zwischen dem Auftraggeber und dem Prüfer bzw. Prüfzentrum abgeschlossen werden (ICH-GCP 4.5.1.).
- Die Anzahl der essenziellen Dokumente für eine klinische Prüfung ist bei der ICH-GCP ca. 53, bei der J-GCP mehr als 63. Deshalb wird das Verfahren der klinischen Prüfung in Japan als zu bürokratisch angesehen.

## **4 Problematik der J-GCP**

### ***4.1 Aufklärung und Einwilligung***

Bei der J-GCP sind die schriftliche Aufklärung und die schriftliche Einwilligung der Prüfungsteilnehmer unerlässlich (J-GCP § 50 Abs. 1). Gemäß J-GCP § 51 und der „Anweisung bezüglich der Durchführung der GCP“ sollen in der schriftlichen Aufklärung der Prüfungsteilnehmer folgende 18 Punkte eindeutig erläutert werden (siehe ICH-GCP 4.8.10.):

1. Dass die klinische Prüfung, um die es sich handelt, Teil eines Forschungsvorhabens ist;

2. der Zweck der klinischen Prüfung;
3. die Namen der Prüfer oder der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte, ihre offiziellen Titel und deren Kontaktadressen;
4. das Prüfverfahren (einschließlich der experimentellen Gesichtspunkte der Prüfung, des Auswahlkriteriums der Prüfungsteilnehmer und der Wahrscheinlichkeit für eine randomisierte Zuteilung zu einer Behandlung);
5. der nach vorliegendem Kenntnisstand zu erwartende Nutzen; sofern für den Prüfungsteilnehmer kein klinischer Nutzen zu erwarten ist, sollte er darauf aufmerksam gemacht werden;
6. alternative Behandlungen oder Behandlungsverfahren, die dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung stehen, sowie deren wesentliche, potenzielle Nutzen und Risiken, sofern der Prüfungsteilnehmer ein Patient ist;
7. die voraussichtliche Dauer der Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung;
8. dass der Prüfungsteilnehmer seine Teilnahme jederzeit verweigern kann;
9. dass der Prüfungsteilnehmer an der klinischen Prüfung nicht teilzunehmen braucht oder daraus ausscheiden kann, ohne dass ihm dadurch Nachteile entstehen oder er auf Vorteile verzichtet, auf die er ansonsten Anspruch hat;
10. dass dem/den Monitor(en), dem/den Auditor(en), dem IRB sowie der zuständigen Behörde direkter Zugang zu den medizinischen Originalaufzeichnungen des Prüfungsteilnehmers zur Überprüfung der klinischen Prüfverfahren und/oder der Daten gewährt wird, ohne dabei die Vertraulichkeit der Daten des Prüfungsteilnehmers zu verletzen, und dass der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter durch Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligungserklärung den Zugang zu seinen Daten gestattet;
11. falls die Ergebnisse der klinischen Prüfung veröffentlicht werden, bleibt die Identität des Prüfungsteilnehmers vertraulich;
12. die Personen, an die man sich bezüglich weiterer Informationen zur klinischen Prüfung und zu den Rechten der Prüfungsteilnehmer wenden soll, sowie diejenigen, zu denen man im Falle einer mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Schädigung Verbindung aufnehmen sollte;
13. die Behandlung, die dem Prüfungsteilnehmer im Falle einer mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Schädigung zur Verfügung steht;
14. die Entschädigung, die dem Prüfungsteilnehmer im Falle einer mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Schädigung zur Verfügung steht;
15. Angaben zum IRB (einschließlich der Art des IRBs, der Prüfungspunkte beim IRB usw.);
16. der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter werden rechtzeitig informiert, wenn neue Informationen vorliegen, die für die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers zur weiteren Teilnahme an der klinischen Prüfung relevant sein könnten;
17. sofern zutreffend, die zu erwartenden Auslagen des Prüfungsteilnehmers durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung;
18. die Verpflichtungen des Prüfungsteilnehmers.

Die Prüfer müssen den Prüfungsteilnehmern die schriftlich verfasste Aufklärung aushändigen und sie ausführlich aufklären, damit die Prüfungsteilnehmer sich unabhängig und freiwillig für die Teilnahme an der Prüfung entscheiden können. Die schriftliche Einwilligung der Prüfungsteilnehmer hat deren Unterschrift und Siegel aufzuweisen. Die Prüfer sind verpflichtet, den Prüfungsteilnehmern eine Kopie der Einwilligung auszuhändigen (J-GCP §§ 52, 53). Sollte der Prüfungsteilnehmer wegen einer Augenkrankheit oder einer Sehbehinderung mögliche Leseschwierigkeiten haben, sollte ein unparteiischer Zeuge während des Aufklärungsgesprächs anwesend sein. Nach dieser Aufklärung sollte die Einwilligung eingeholt werden (J-GCP § 52 Abs. 3). Falls sich eine neue Erkenntnis ergeben sollte, die die Einwilligung der Prüfungsteilnehmer beeinflussen könnte, sind die Prüfer verpflichtet, diese an die Prüfungsteilnehmer weiterzuleiten und sie erneut zu befragen, ob sie weiter an der Prüfung teilnehmen wollen oder nicht (J-GCP § 54 Abs. 1).

## **4.2 Prüfung an Einwilligungsunfähigen**

An einer nicht-therapeutischen klinischen Prüfung dürfen keine Einwilligungsunfähigen teilnehmen (J-GCP § 50 Abs. 4).

In den folgenden Ausnahmefällen dürfen Einwilligungsunfähige auch an einer klinischen Prüfung teilnehmen (J-GCP § 7 Abs. 2, siehe ICH-GCP 4.8.14.):

1. Die Zielsetzungen der klinischen Prüfung lassen sich nicht mittels einer klinischen Prüfung an Teilnehmern erreichen, die persönlich eine Einwilligungserklärung abgeben können.
2. Die vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer sind gering.
3. Negative Auswirkungen auf das Wohl des Prüfungsteilnehmers sind auf ein Mindestmaß beschränkt und gering.
4. Das IRB wird ausdrücklich um zustimmende Bewertung der vom gesetzlichen Vertreter genehmigten Einbeziehung solcher Prüfungsteilnehmer ersucht und die schriftliche zustimmende Bewertung schließt diesen Gesichtspunkt ausdrücklich ein.

Sollte der Prüfungsteilnehmer einwilligungsunfähig sein, so ist vom gesetzlichen Vertreter eine Einwilligung vorzulegen. Der Prüfer ist verpflichtet, eine Dokumentation darüber zu erstellen, die sich auf den gesetzlichen Vertreter und dessen Einwilligung bezieht (J-GCP § 50 Abs. 2, 3). Laut Anweisung der zuständigen Abteilung für Arzneimittel und Lebensmittel des MGAWS, welche die J-GCP ergänzt, sollte derjenige gesetzlicher Vertreter sein, der für den einwilligungsunfähigen Prüfungsteilnehmer hinsichtlich seiner Lebensverhältnisse dessen berechtigten allerbesten Interessen wahrnehmen kann. Hierfür kommen Eheleute, Vormünder und ähnliche Personen in Frage.

Für einen Notfall, wobei ein Einwilligungsunfähiger einer Prüfung als eine dringend indizierte Maßnahme unterzogen werden kann, gilt J-GCP § 7 Abs. 3.

### 4.3 Die klinische Prüfung bei Kindern

In diesem Fall gelten dieselben Grundsätze wie für die einwilligungsunfähigen Prüfungsteilnehmer. Zusätzlich gilt hierbei auch die ins Japanische übersetzte ICH Richtlinie E11 (Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population), die vom MGAW veröffentlicht wurde. Die Arzneimittelhersteller und Prüfzentren müssen nach diesen Bestimmungen die klinische Prüfung durchführen. Die Prüfzentren haben daher die ethischen Aspekte zu berücksichtigen, die in der J-GCP und in der ICH Richtlinie E11 Guidance 2.6 vorgeschrieben sind.

Bei einer klinischen Prüfung, bei der es sich um Kinder handelt, sollte der gesetzliche Vertreter herangezogen werden und bei ihm die Aufklärung durchgeführt und von ihm eine schriftliche Einwilligung eingeholt werden. Dazu ist auch erforderlich, die Menschenrechte der Kinder zu beachten und auch eine dem Alter des Kindes entsprechende Erklärung über die vorgesehene Prüfung zu erstatten. Erwartet werden kann auch hierbei, eine schriftliche Zustimmung von den betroffenen Kindern einzuholen. Wenn das Kind reif genug sein sollte, dass es die Aufklärung verstehen kann, so kann von ihm auch eine schriftliche Zustimmung mit Unterschrift und Datum erwartet werden. Nach der Anweisung des MGAWs ist es erforderlich, bei Kindern über dem 7. Lebensjahr eine Zustimmung einzuholen und bei Kindern über dem 13. Lebensjahr sind dazu noch Unterschrift und Datum einzutragen.

### 4.4 Institutional Review Board (IRB)

Der zuständige Leiter des Prüfzentrums sollte an einem IRB, das sich entweder innerhalb oder außerhalb des Prüfungszentrums befindet, die Angemessenheit der klinischen Prüfung und darauf bezogene Angelegenheiten überprüfen lassen.

Zur Ermittlung dieser Angemessenheit eines Prüfplans musste bislang grundsätzlich an jedem einzelnen Prüfzentrum selbst intern ein eigenes IRB eingerichtet werden. Es hat sich aber mit der Zeit ergeben, dass an mehreren Prüfzentren parallel die gleiche Prüfung durchgeführt wurde. Außerdem war es auch sehr schwierig für das einzelne Prüfzentrum, fähige Sachverständige für das IRB zu engagieren. Um sich diese parallelen Überprüfungen zu ersparen und genannte Schwierigkeiten zu überwinden, wurde mit der Änderung von 2008 die J-GCP insofern neu geregelt, dass auch ein externes IRB zur Überprüfung des Prüfplans herangezogen werden kann.

1. Institutionen, die ein Institutional Review Board einrichten dürfen (J-GCP § 27, Abs. 1):

- Prüfzentren
- allgemeine Vereine oder Stiftungen
- eingetragene gemeinnützige Organisationen (Non-Profit Organisation)
- akademische Gesellschaften, die von medizinischen Wissenschaftlern eingerichtet wurden
- Bildungseinrichtungen
- unabhängige administrative Behörden (independent administrative agency)

- staatliche Universitätseinrichtungen
- lokale unabhängige administrative Behörden(local independent administrative agency)

## 2. Zusammensetzung und Sitzung des IRBs

Das IRB sollte aus einer angemessenen Anzahl von Mitgliedern bestehen, die zusammen über die entsprechenden Qualifikationen und Erfahrungen verfügen, um die wissenschaftlichen, die medizinischen sowie die ethischen Gesichtspunkte der vorgelegten klinischen Prüfung überprüfen und bewerten zu können. Das IRB sollte folgendermaßen zusammengesetzt sein (J-GCP § 28):

- mindestens fünf Mitglieder
- mindestens ein Mitglied, dessen Interessenschwerpunkt außerhalb der Naturwissenschaften, wie Medizin, Zahnmedizin und Pharmazie liegt
- mindestens ein Mitglied (ausschließlich des Mitglieds, dessen Interessenschwerpunkt außerhalb der Naturwissenschaften liegt), das vom Prüfzentrum (Prüfstelle) unabhängig ist
- mindestens ein Mitglied (ausschließlich des Mitglieds, dessen Interessenschwerpunkt außerhalb der Naturwissenschaften liegt), das vom Gründer des IRBs unabhängig ist

Die Sitzungsordnung wird vom Gründer des IRBs zusammen mit dem IRB bestimmt. Das IRB sollte seine Entscheidungen bei angekündigten Sitzungen, bei denen mindestens 5 Mitglieder anwesend sind, mit Mehrheit treffen. An der über den Prüfplan beratenden Sitzung dürfen weder Auftraggeber noch Prüfer und deren Interessenvertreter teilnehmen.

## 4.5 *Probandenversicherung*

Nach der J-GCP § 14 muss der Auftraggeber für den während der klinischen Prüfung entstehenden gesundheitlichen Schaden des Prüfungsteilnehmers eine Versicherung abschließen oder eine sonstige Deckungsvorsorge treffen.

Dafür bietet die private Versicherung eine Probandenversicherung an.

### 1. Grundsätze der Probandenversicherung

- Versichert werden Schadensfälle, die sich ohne Verschulden des Auftraggebers/Prüfers ereignen.
- Die Versicherung schließt zivilrechtliche Schadensersatzansprüche nicht aus.
- Nicht nur die durch das Prüfpräparat verursachten Schädigungen, sondern auch die auf einen fehlerhaften Prüfplan zurückzuführenden Schadensfälle sind gedeckt.

### 2. Von der Versicherung nicht gedeckt werden Schadensfälle,

- die sich zwar im Umfeld einer klinischen Prüfung ereignen, aber in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen, z.B. Verkehrsunfälle oder eine Lebensmittelvergiftung,

- bei denen kein Kausalzusammenhang zwischen der klinischen Prüfung und der Schädigung besteht,
- die während der klinischen Prüfung in der Phase IV durch bereits in Verkehr gebrachte Medikamente verursacht werden (In einem solchen Fall kann der betroffene Proband vom Hilfsfond für Arzneimittelschäden entschädigt werden.),
- die sich bei Wirkungslosigkeit des Prüfpräparats ergeben,
- die bei Nichtbehandlung durch die Placebogabe auftreten oder
- die bei der klinischen Prüfung durch Immunsuppressiva, Antikrebsarzneimittel und Blutprodukte verursacht werden.

### 3. Deckungsumfang der Probandenversicherung

Die Leistung der Versicherung ist zwischen gesunden und kranken Probanden unterschiedlich geregelt. Im Falle des Todes gesunder unterhaltspflichtiger Probanden beträgt die Versicherungssumme 40 Mio. Yen und im Todesfall sonstiger gesunder Probanden 18 Mio.

Im Falle gesundheitlicher Dauerschäden werden gesunde Probanden von der Versicherung nach den Kriterien der Sozialversicherung für den Arbeitsunfall durch einen Betrag zwischen 1 und 22 Mio. Yen entschädigt.

Bei kranken unterhaltspflichtigen Probanden umfasst der Versicherungsschutz im Todesfall 20 Mio. Yen und bei sonstigen kranken Probanden 7 Mio.

Bei schwerwiegenden Schädigungen kranker Probanden orientiert sich der Leistungsumfang der Versicherung an den Kriterien des Hilfsfonds für Arzneimittelschäden und liegt im Bereich zwischen 16 und 20 Mio. Yen.

## 5 Der „Iressa-Fall“

Dieser Affäre ist in Bezug auf die Anwendung der J-GCP besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Iressa (generischer Name: Gefitinib) ist ein von dem britischen Pharmaunternehmen AstraZeneca entwickeltes Medikament zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (non-small-cell lung cancer) und wurde im Juli 2002 erstmalig in der Welt in Japan zugelassen (Einfuhrgenehmigung) und in Verkehr gebracht.

Bei der klinischen Prüfung dieses Antikrebsarzneimittels war Phase III nicht zwingend erforderlich, wenn in Phase II ein Nutzen nachgewiesen werden konnte. Die Zulassung von Iressa erfolgte ohne die Durchführung der Prüfung in Phase III, nur aufgrund der Ansprechrquote (response rate), obwohl dabei keine signifikante Lebensverlängerung festgestellt werden konnte.

Ende Januar 2003 wurde berichtet, dass bei 473 Patienten, nach Einnahme von Iressa, Nebenwirkungen aufgetreten und 173 von ihnen an interstitieller Lungenerkrankung gestorben sind (Die Anzahl der mit Iressa behandelten Patienten belief sich bis zu dem Zeitpunkt auf 23.500.). Durch die darauf folgenden Ermittlungen

hat sich herausgestellt, dass bei der Prüfung in Phase II schon ein Todesfall infolge einer interstitiellen Lungenerkrankung eingetreten und bei der Überprüfung des Zulassungsverfahrens diese Tatsache nicht gerechtfertigt berichtet worden war.

Von den Hinterbliebenen wird nun ein Prozess auf Schadensersatz gegen Astra-Zeneca und gegen die japanische Regierung an den Landesgerichten in Tokio und Osaka angestrengt.

Ein Streitpunkt hierbei ist die Rechtfertigung des auf das Antikrebsarzneimittel bezüglichen Prüfungsverfahrens ohne Phase III.

Mittlerweile wurden die Anweisungen für die Arzneimittelprüfung des MGAWS geändert und auch bei der Antragstellung zur Zulassung bez. des Antikrebsarzneimittels die Vorlage der Ergebnisse von Prüfphase III obligatorisch, ausgenommen jedoch, wenn die Patientenzahl gering ist und schon in Phase II ein guter Grund vorhanden ist, der einen echten klinischen Nutzen auf höherem Niveau vermuten lässt.



**Teil III**  
**Rechtspolitischer Ausblick**  
**und wesentliche Ergebnisse**



# Arzneimittelzulassung in Deutschland und Europa: Harmonisierung oder Zentralisierung?

Jens Göben

**Zusammenfassung** Das Zulassungssystem innerhalb der Europäischen Union ist *dreigeteilt*: Neben der Möglichkeit, über die nationale Zulassung ein Arzneimittel länderspezifisch in den Verkehr zu bringen, haben pharmazeutische Unternehmen auch die Option, ihr Präparat europaweit zu vertreiben. Neben dem *Verfahren der gegenseitigen Anerkennung* (MR-Verfahren) und dem *Dezentralisierten Zulassungsverfahren* (DCP-Verfahren) nach Artt. 27 ff. der Richtlinie 2001/83/EG kommt das *Zentralisierte Zulassungsverfahren* gemäß der Verordnung (VO) 2309/93/EWG vom 22.7.1993 (jetzt VO (EG) Nr. 726/2004) zur Anwendung. Die zentrale Zulassung ist obligatorisch für Arzneimittel, die mit bestimmten biotechnologischen Verfahren hergestellt werden, darüber hinaus für andere als die dort genannten biotechnologischen Produkte sowie für neue Wirkstoffe und hochwirksame Zubereitungen mit innovativem Charakter zur Behandlung von Krebs, HIV, Diabetes, neurologischen Erkrankungen etc. (vgl. im Einzelnen den Anhang zur VO (EG) Nr. 726/2004 i. V.m. Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie). Immer noch werden 70 % bis 80 % aller Human- und Veterinärarzneimittel in Europa von einzelstaatlichen Behörden zugelassen, der – allerdings kontinuierlich steigende Rest – im zentralen Verfahren.

## 1 Das System der Arzneimittelzulassung

Das Zulassungssystem innerhalb der Europäischen Union ist *dreigeteilt*: Neben der Möglichkeit, über die nationale Zulassung ein Arzneimittel länderspezifisch in den Verkehr zu bringen, haben pharmazeutische Unternehmen auch die Option, ihr Präparat europaweit zu vertreiben. Neben dem *Verfahren der gegenseitigen Anerkennung* (MR-Verfahren) und dem *Dezentralisierten Zulassungsverfahren* (DCP-Verfahren) nach Artt. 27 ff. der Richtlinie 2001/83/EG kommt das *Zentralisierte Zulassungsverfahren* gemäß der Verordnung (VO) 2309/93/EWG vom 22.7.1993 (jetzt

---

J. Göben (✉)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM),  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53173 Bonn, Deutschland  
E-Mail: jensgoeben@web.de

VO (EG) Nr. 726/2004) zur Anwendung. Die zentrale Zulassung ist obligatorisch für Arzneimittel, die mit bestimmten biotechnologischen Verfahren hergestellt werden, darüber hinaus für andere als die dort genannten biotechnologischen Produkte sowie für neue Wirkstoffe und hochwirksame Zubereitungen mit innovativem Charakter zur Behandlung von Krebs, HIV, Diabetes, neurologischen Erkrankungen etc. (vgl. im Einzelnen den Anhang zur VO (EG) Nr. 726/2004 i.V.m. Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie). Immer noch werden 70 % bis 80 % aller Human- und Veterinärarzneimittel in Europa von einzelstaatlichen Behörden zugelassen, der – allerdings kontinuierlich steigende Rest – im zentralen Verfahren.

### **1.1 Zentralisiertes Zulassungsverfahren**

Zulassungsanträge werden vom pharmazeutischen Unternehmer unmittelbar bei der Europäischen Zulassungsagentur in London (EMA) eingereicht. Zur Koordinierung des Verfahrens wählt die Agentur aus den Reihen der Mitgliedstaaten einen *Berichterstatter (Rapporteur)* sowie einen *Mitberichterstatter (Co-Rapporteur)* aus. Beide erstellen einen *Bewertungsbericht (Assessment Report)* zu dem Zulassungsantrag und koordinieren die Klärung von Einwänden seitens der anderen Mitgliedstaaten. Als Ergebnis der wissenschaftlichen Bewertung des zuständigen Ausschusses der EMA, die innerhalb von 210 Tagen abgeschlossen sein muss, wird ein abschließendes Votum erstellt und an die Kommission weitergeleitet. Die Kommission setzt das Votum sodann binnen 90 Tagen in einem speziellen Ratifizierungsverfahren in eine zentrale Zulassung um, die anschließend *in allen Mitgliedstaaten der Union* unmittelbare Gültigkeit hat (Art. 10 EGV i.V.m. Art. 13 Abs. 1 der VO (EG) Nr. 726/2004).

Ein *wesentlicher Vorteil* des zentralen Verfahrens besteht darin, dass hiermit der EU-weite Marktzutritt in relativ kurzer Zeit zu erreichen ist. Außerdem wird der Aufwand für die Vorbereitung eines Antrags in dem pharmazeutischen Unternehmen durch die zentrale Antragstellung erheblich reduziert.

### **1.2 Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung, § 25b AMG**

Für Arzneimittel, die das zentrale Verfahren nicht in Anspruch nehmen können, sieht das europäische Zulassungssystem zur Ausweitung der Verkehrsfähigkeit das *dezentrale Verfahren (MR-Verfahren: Mutual Recognition Procedure)* vor. Hat der Antragsteller bereits eine Erstzulassung durch die nationale Zulassungsbehörde eines Mitgliedstaates erhalten, werden weitere (nationale) Zulassungen nur noch im Wege der gegenseitigen Anerkennung erteilt, § 25b Abs. 2 S. 1 AMG. Die Basis für die innerhalb von 90 Tagen vorzunehmende Anerkennung ist der *Bewertungsbericht (Assessment Report) der erstzulassenden Behörde*, die anschließend im Verfahren als *Berichterstatter (Reference Member State – RMS)* fungiert. Kommt die

Anerkennung nicht zustande, so sollen die beteiligten Mitgliedstaaten (Concerned Member States – CMS) untereinander zunächst versuchen, die Einwände auszuräumen. Ist dies nicht möglich, kommt es zu einem *speziellen Schiedsverfahren (Referral)*, an dessen Abschluss eine Entscheidung der Kommission steht, die sodann für alle Mitgliedstaaten, in denen das Präparat im Verkehr ist, verbindlich ist.

Mit dem dezentralen Verfahren haben pharmazeutische Unternehmen die Möglichkeit, ihre Präsenz auf einzelnen nationalen Märkten *für ganz bestimmte Mitgliedstaaten der Europäischen Union* zu beschränken. Unter Umständen ist ein derartiges Vorgehen zudem zeitsparender für ein pharmazeutisches Unternehmen als die Beantragung einzelner nationaler Zulassungen.

Das 14. AMG-Änderungsgesetz hat in § 25b Abs. 3 AMG zusätzlich ein *Dezentralisiertes Verfahren* neu eingeführt. Hier besteht beim Start des MR-Verfahrens noch keine nationale Zulassung. Infolgedessen ist hier der Bearbeitungsaufwand (Erstellung eines Assessment-Reports, Summary of Product Characteristics [SPC] etc.) und der Abstimmungs- und Koordinierungsaufwand des RMS wesentlich höher als im MR-Verfahren; DCP-Verfahren sind deshalb zugleich die kostspieligsten nationalen Verfahren.

## **2 Das Pharmaceutical Package der Kommission – Harmonisierung oder Zentralisierung?**

Die Kommission hat im vergangenen Herbst nach mehreren Anläufen das bereits lange angekündigte und mehrfach verschobene „Pharma-Paket“ nunmehr auf den Weg gebracht. Das *Pharmaceutical Package* befindet sich derzeit in der Vorbereitungsphase im Europäischen Parlament. Vorgelegt wurden *drei Gesetzesentwürfe*, die insgesamt dazu beitragen sollen, die Arzneimittelsicherheit in der Europäischen Union zu erhöhen. Im ersten Richtlinienentwurf geht es um Maßnahmen beim Kampf gegen *Arzneimittelfälschungen*. Der zweite Entwurf sieht eine Lockerung des bislang bestehenden Informationsverbotes für pharmazeutische Unternehmer zu *verschreibungspflichtigen* Medikamenten vor. Der dritte Entwurf enthält überarbeitete Vorschriften zur *Pharmakovigilanz* in den Märkten der einzelnen Mitgliedstaaten.

### **2.1 Pharmakovigilanz**

Um mit dem *dritten Aspekt* zu beginnen: Die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln in Europa weist nach Ansicht der Kommission deutliche Defizite auf. Der Entwurf sieht eine klarere Verteilung der Aufgaben und Zuständigkeiten in der Arzneimittelüberwachung sowie deutlich vereinfachte Anzeigepflichten vor. Meldungen über unerwünschte Neben- und Wechselwirkungen von europäisch zugelassenen Arzneimitteln werden künftig ausschließlich an die Datenbank *Eudra-*

*Vigilance* erfolgen und nicht, wie bisher, an die Behörden der einzelnen Mitgliedstaaten. Darüber hinaus ist beabsichtigt, ein neues Komitee – „*Pharmacovigilance Risk Assessment Advisory Committee*“ – innerhalb der EMEA einzurichten – als Weiterentwicklung und Ergänzung der bisherigen „*Pharmakovigilance Working Party*“. Diesem Gremium soll die Verantwortung für die Koordinierung der Pharmakovigilanz sowie für die Erarbeitung von Vorschlägen zur Arzneimittelsicherheit an das CHMP (*Committee on Human Medicinal Products*) sowie an das CMD (*Committee for the MRP/DCP*) zukommen. Auch die Meldepflichten werden geändert: Zukünftig bestehen 15-Tage-Meldeverpflichtungen für alle *schwerwiegenden* Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (national, EU und Nicht-EU-Mitgliedstaaten). Aber auch die *nicht schwerwiegenden* Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die innerhalb der EU mitgeteilt wurden, sollen zukünftig als Einzelfälle binnen 90 Tagen an die EudraVig-Datenbank gemeldet werden. Die Mitgliedstaaten trifft die Pflicht zur Ermittlung aller vermuteten Nebenwirkungen in ihrem Hoheitsgebiet, die ihnen von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe mitgeteilt werden, und zur Meldung an die EMEA binnen 15 Tagen. Hierdurch werden die bisherigen Bestimmungen zur Meldepflicht erheblich vereinfacht, aber auch deutlich erweitert.

Auf der Grundlage des Richtlinienentwurfs kann künftig eine national zuständige Behörde bei Neuzulassungsanträgen vom Zulassungsinhaber *folgende Maßnahmen* verlangen:

- Die Durchführung von Maßnahmen, die in einem Risk-Management-System zusammengefasst sind;
- Die Durchführung von *Post Authorization Safety Studies* im Zuge der Zulassungserteilung und nach der Zulassung;
- Die Erweiterung der Meldepflichten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen über die allgemein gültigen Regelungen hinaus;
- Modifizierte Bedingungen oder Einschränkungen bei der Arzneimittelabgabe zur Gewährleistung einer sicheren und wirkungsvollen Anwendung des Arzneimittels.

Weitere Detailregelungen zu nicht interventionellen Sicherheitsstudien (in Deutschland *Anwendungsbeobachtungen*) *nach der Zulassung* sind in den neuen Artt. 107n bis r des Entwurfs niedergelegt. Im Ergebnis kann der Zulassungsinhaber auch nach Erteilung der Zulassung verpflichtet werden, derartige Studien durchzuführen. In diesem Zusammenhang heißt es allerdings, dass entsprechende Studien *nicht primär werblichen* Zwecken dienen und die teilnehmenden Prüfer lediglich eine *Aufwandsentschädigung* erhalten dürfen.

Sofern das CMD bei der Bewertung der Studienergebnisse zu dem Ergebnis gelangt, dass die Zulassung der betroffenen Produkte geändert, beauftragt oder widerrufen werden muss, kann es dies den Mitgliedstaaten zur Umsetzung vorlegen, ohne vorab eine entsprechende Kommissionsentscheidung einzuholen.

Die Artt. 101 bis 103 des Entwurfs richten sich an die Mitgliedstaaten und verpflichten diese u.a., regelmäßige *Audits* ihrer Pharmakovigilanz-Systeme durchzuführen und die Ergebnisse der Kommission mitzuteilen. Auch werden die Mitgliedstaaten verpflichtet, in ihrem Zuständigkeitsbereich für die Erfüllung der Mel-

depflichten insbesondere durch Angehörige der Heilberufe zu sorgen. Schließlich wurde Mitgliedstaaten die Möglichkeit eingeräumt, durch schriftlichen Vertrag Aufgaben im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz an andere Mitgliedstaaten zu delegieren.

Im überarbeiteten Kommissionsentwurf wird zukünftig im Übrigen in der Definition von *Nebenwirkungen* der Bezug zum sog. *bestimmungsgemäßen Gebrauch* eliminiert. Damit werden Nebenwirkungen als die Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist, definiert. Die *bisherigen Definitionen* von unerwarteten Nebenwirkungen und Missbrauch werden *gestrichen*.

Die Kommissionsvorschläge zur Neuregelung der Verpflichtungen zur Erstellung und Vorlage von periodischen Sicherheitsberichten (PSURs) nehmen im Kommissionsvorschlag zur Überarbeitung der Richtlinie 2001/83/EG breiten Raum ein: Beschrieben werden die künftigen Verpflichtungen zur Erstellung und Vorlage der Sicherheitsberichte sowie die Regelungen zur arbeitsteiligen PSUR-Bewertung durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten („Worksharing-Programm“). Die neuen Regelungen weichen dabei sowohl in formalen wie auch in inhaltlichen Aspekten deutlich von den derzeit international gültigen Regelungen ab. So soll der periodische Sicherheitsbericht zukünftig nur noch aus folgenden Komponenten bestehen: aus der Zusammenfassung der Daten zum Nutzen und zu den Risiken des betreffenden Arzneimittels, aus der wissenschaftlichen Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie aus den Verkaufsdaten und Daten zum Verschreibungsvolumen. *Line Listings* werden dem PSUR künftig nicht mehr beigefügt.

## 2.2 *Information der Öffentlichkeit*

Zur Vorbereitung einer Änderung der einschlägigen Arzneimittel-Richtlinie 2001/83/EG hatte die Kommission zu Beginn des letzten Jahres zunächst ein öffentliches Konsultationsverfahren durchgeführt.

Ein zentrales Element der nunmehr vorgeschlagenen Eckpunkte sieht als Neuerung vor, dass pharmazeutische Unternehmer in Europa zukünftig Informationen über verschreibungspflichtige Medikamente im Internet und in den Printmedien verbreiten dürfen. Patienten sollen sich künftig selbst über Preise, Anwendungsgebiete, Wirkungen und Nebenwirkungen rezeptpflichtiger Präparate informieren können. Der Allgemeinheit wird die Möglichkeit geboten, Anfragen zu den Medikamenten in allen Sprachen der Länder zu stellen, in denen das Präparat zugelassen ist, und es besteht die Pflicht zur Antwort im Idiom der jeweiligen Anfrage. Bei den Auskünften soll es sich vornehmlich um eine verständliche Zusammenfassung der auf den Verpackungen sowie auf Beipackzettel und Fachinformation enthaltenden Informationen handeln. Informationen sollen „objektiv, nachvollziehbar, evidenzbasiert, vertrauenswürdig, sachlich korrekt und verständlich“ sein. Eine vergleichende Darstellung mit anderen Präparaten ist nicht gestattet. Auch muss die Quelle klar erkennbar sein.

Rezeptpflichtige Präparate unterliegen in der Union einem weitgehenden Informations- und Werbeverbot. Dies soll *nicht* aufgehoben werden. Die Kommission will die Mitgliedstaaten aber dazu verpflichten, die Informationsangebote nach deren Veröffentlichung zu kontrollieren und bei Zuwiderhandlungen einzuschreiten. Welche nationalen Behörden dies im Einzelfall sein werden, bleibt den Ländern überlassen.

Im Hinblick auf die Beantwortung konkreter schriftlicher Anfragen kommt es durch die vorgeschlagenen Regelungen jedoch zu einer Verschärfung der gegenwärtigen Rechtslage. Bislang ist sowohl in § 5 Abs. 1 HWG wie auch im Gemeinschaftskodex festgelegt, dass Informationen zur Beantwortung einer konkreten Anfrage eines Patienten dann nicht den Regelungen über Werbung unterliegen, wenn diese nicht Werbezwecken dienen. Dieser unbestimmte Rechtsbegriff wurde *bislang von Gerichten* ausgelegt. Der Ausnahmetatbestand wird nunmehr im Gemeinschaftskodex mit der Begründung gestrichen, dass die Abgrenzung zwischen Informationen und Werbung in den einzelnen Mitgliedstaaten nicht einheitlich sei. Stattdessen wird nunmehr die Antwort auf Anfragen als erlaubter Weg der Bereitstellung von Informationen positiv definiert.

### 2.3 Arzneimittel-Fälschungen

Das Pharma-Paket enthält darüber hinaus umfangreiche Maßnahmen zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen. Zu den wesentlichen Punkten zählt insbesondere, dass künftig grundsätzlich auf allen Packungen verschreibungspflichtiger Arzneimittel ein *Sicherheitssiegel* aufgebracht werden muss, welches die Identifizierbarkeit, Authentizität und Rückverfolgbarkeit des Produktes sicherstellt. Als weitere Sicherheitsmaßnahmen ist ein *Umpackverbot* vorgesehen. Anders als ursprünglich beabsichtigt ist das Umverpacken aber unter bestimmten Auflagen weiterhin möglich (Parallelimporte).

Nach dem Richtlinienentwurf trifft die Unterrichtungspflicht der zuständigen Behörden über Arzneimittel-Fälschungen nicht nur die Großhändler, sondern auch die Hersteller, und zwar bereits im Verdachtsfall. Um sicherzustellen, dass im Herstellungsprozess von Arzneimitteln Wirkstoffe verwendet werden, die den GMP-Vorschriften entsprechen, sind die Hersteller künftig verpflichtet, zu überprüfen, ob der Wirkstoffhersteller die Gute Herstellungspraxis einhält.

Schließlich wird auch das Handeln mit Arzneimitteln der Erlaubnispflichtigkeit unterworfen. Dabei wird der Begriff *Handeltreiben* zunächst vom Großhandel abgegrenzt und sodann auf Tätigkeiten abgestellt, die darin bestehen, unabhängig im Auftrag einer anderen Person den An- oder Verkauf von Arzneimitteln zu verhandeln, Arzneimittel zu fakturieren oder zu vermitteln, mit Ausnahme der Abgabe von Präparaten an die Öffentlichkeit. Hier bleibt zunächst noch unklar, welche Tätigkeiten diesem Begriff genau unterfallen und damit einer Erlaubnispflicht unterworfen werden.

Der jetzige Entwurf zur Patienteninformation wird *möglicherweise keine Zustimmung* finden. Die Bundesregierung hat sich mehrfach gegen eine Lockerung

des geltenden EU-Rechts ausgesprochen. Die Gratwanderung zwischen zulässiger Unterrichtung und unzulässiger Beeinflussung sei dann besonders schwierig, wenn derjenige informiert, welcher damit zugleich ein Absatzinteresse verfolgt.

## 2.4 Weiteres Verfahren/Ausblick

Im Hinblick auf das *Pharmaceutical Package* ist es äußerst unwahrscheinlich, dass die Gesetzgebungsvorschläge noch in dieser Legislaturperiode verabschiedet werden, da schon im Juni 2009 Neuwahlen zum Europäischen Parlament stattfinden und sich die Kommission im November dieses Jahres neu konstituieren wird. Die Einbringung des Gesetzespakets in das Europäische Parlament vor den Neuwahlen ist jedoch von hoher Bedeutung. So beschließt das Parlament regelmäßig zu Beginn einer Legislaturperiode, dass sämtliche bereits eingebrachte Vorhaben in dem jeweiligen Verfahrensstand weiterverfolgt werden. Damit wären die konkret eingebrachten Kommissionsvorschläge auch nach der Wahl Gegenstand der parlamentarischen Debatte und könnten von der Kommission nicht ohne weiteres geändert werden.

## 3 Variation Regulation

Unabhängig von dem Pharma-Paket werden einige der schon im Jahre 2008 auf den Weg gebrachten Entwürfe rechtzeitig umgesetzt werden können. Dies betrifft etwa die am 1. Januar dieses Jahres in Kraft getretene neue *Variation Regulation* (VO (EG) Nr. 1234/2008). In diesem Bereich – der Bearbeitung von nationalen und europäischen Änderungsanzeigen – wird sich eine spürbare europäische Zentralisierungstendenz ergeben. Kurz gesprochen bedeutet dies, dass für Änderungen an Medikamenten zukünftig *in Europa die gleichen Bedingungen* gelten werden, unabhängig davon, nach welchem Verfahren die Mittel ursprünglich auf den Markt gebracht wurden.

Pharmazeutische Unternehmen verwenden einen erheblichen Teil ihrer regulatorischen Tätigkeit auf die Verwaltung von Änderungen ihrer Zulassungen. So liegt etwa die Gesamtzahl der Änderungen in einem Unternehmen, das Generika herstellt und mehr als 400 registrierte Arzneimittel mit unterschiedlichen Darreichungsformen und Dosierungen im Bestand hat, bei deutlich über 4.000 pro Jahr.

Die Variation Regulation wird ab dem 1. Januar 2010 für *sämtliche MRP-, DCP- und zentralisierten Zulassungsverfahren* gelten. Sie wird dazu führen, dass ab dem kommenden Jahr europäische Änderungsanzeigen von den einzelnen Unternehmen anders als bisher beim BfArM *eingereicht und bearbeitet* werden: In Zukunft wird in wesentlich stärkerem Maße von sog. Sammel-Variations auszugehen sein, bei denen die unterschiedlich komplexen Änderungen (Typ IA und IB) gemeinschaftlich eingereicht und sodann nur als **eine einzige Variation** bearbeitet werden. Mit-

telfristig, d.h. etwa ab dem Jahre 2012, werden **auch nationale Zulassungen** von der neuen Regelung betroffen sein, eine eigenständige Einreichung von Änderungsanzeigen nationaler Art wird dann **teilweise hinfällig** werden.

Bislang ist noch nicht ganz eindeutig, welche Änderungen auf Grund geänderter Spezifikationen des Wirkstoffes bzw. des Hilfsstoffes oder auch bei Anpassungen an das Europäische Arzneibuch als **geringfügige** Änderungen (Typ IA) einzustufen sind und wann größere Änderungen des Typs II (Indikationserweiterungen, Änderungen in der SPC, Änderungen im Zusammenhang mit dem Herstellungsverfahren etc.) anzunehmen sind. Hierzu wird momentan eine *Guideline* der Kommission erarbeitet, die sich derzeit allerdings noch in der öffentlichen Konsultation befindet.

# Vergleichende Zusammenfassung der Grundlagenreferate

## Comparative Conclusion of The General Reports and Statements

Andreas Spickhoff

**Zusammenfassung** Das weite Feld der angesprochenen und diskutierten Problemfelder in den Grundlagenreferaten, den Statements aus medizinisch-praktischer Sicht und den anschließenden Diskussionen gebietet eine Konzentration auf einige besonders wichtige generelle Aspekte. Es sind die Folgenden: 1) das Problem der Bürokratisierung, 2) die Frage nach den Funktionen der Regelungen zur medizinischen Forschung nebst möglichen Konsequenzen, 3) das Problem der Haftung wegen schädigender Misserfolge bei medizinischer Forschung und 4) das Problem der Globalisierung (Stichwort: Grenzüberschreitende Forschung).

**Abstract** In respect of the wide range of topics discussed in the general reports and the statements in the following first part of the comparative résumé are picked out four main points: 1) the problem of bureaucracy, 2) the functions of the rules on medical research, 3) the question of liability and 4) the problem of globalization. In the second, main part is given a detailed comparative conclusion in respect of the national reports.

### 1 Bürokratisierung

Das Grundlagenreferat von *Erwin Deutsch* wies die wesentliche Begründung für die zunehmende Bürokratisierung der medizinischen Forschung (nicht nur am Menschen) auf. Es geht im weitesten Sinne um das, was sich mit „Legitimation durch Verfahren“ (*von Hentig*) umschreiben lässt.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Siehe auch *Luhmann*, Legitimation durch Verfahren, 1969; an dessen Titel angelehnt auch *Czwalinna*, Ethik-Kommissionen – Forschungslegitimation durch Verfahren, 1987.

---

A. Spickhoff (✉)

Juristische Fakultät, Zentrum für Medizinrecht, Georg-August-Universität Göttingen,  
Platz der Göttinger Sieben 6, 37073 Göttingen, Deutschland  
E-Mail: andreas.spickhoff@jura.uni-goettingen.de

Ungeachtet dieses Begründungsansatzes bleibt ein Spannungsverhältnis zwischen formalen Anforderungen an die Forschung zum Zwecke der legitimierenden Reglementierung auf der einen Seite und dem Wunsch nach Deregulierung auf der anderen Seite. Würde man Bereiche der Forschung als umso legitimer ansehen, als diese besonders detailliert reglementiert sind, wären im deutschen und europäischen Recht AMG-Studien besonders legitim, in Australien auch die Forschung an Tieren. Doch erscheint die Annahme einer derartigen Korrelation zwischen Legitimation und Reglungsdichte a priori verfehlt und wurde in den Diskussionen auch von niemandem vertreten.

Bei der Bewertung der Bürokratisierung sind nach wie vor durchaus unterschiedliche Akzentuierungen zu verzeichnen: *Doppelfeld* berichtete von einer ursprünglichen Verweigerungshaltung ärztlicherseits, insbesondere auch seitens der medizinischen Fakultäten und der universitären Ethik-Kommissionen gegenüber der Umsetzung der GCP-Richtlinie der EU 2005. Indes sind deren Anforderungen mittlerweile umgesetzt worden und werden offensichtlich im Wesentlichen befolgt. *Sewing* kritisierte die damit einhergehende „Inspektions-Bürokratie“ und forderte eine formale Deregulierung.

Jedenfalls bleibt das Problem der Ressourcenknappheit, zumal medizinischer Fakultäten an Universitäten, bei einer zunehmenden Bürokratisierung der Forschung bestehen. Da entsprechende personelle und sächliche Ressourcen zusätzlich nicht zur Verfügung gestellt werden, besteht die Gefahr, zu Lasten der eigentlichen medizinischen Tätigkeit und der Patientenversorgung weitere Mittel für die Verwaltung, insbesondere auch die Beratung von forschenden Medizinern, umzuschichten. Auf diese Tendenz wies *Brockmöller* zu Recht eindringlich hin. Die von ihm zusätzlich konstatierten Schwierigkeiten im Bereich der Kommunikation zwischen Ärzten und Juristen beruhen freilich zu einem guten Teil darauf, dass unglückliche und angreifbare politische Vorgaben, in Gesetzesform gegossen, Juristen in der Verwaltung, Ethik-Kommissionen und Gerichten binden. Genaugenommen geht es dann nicht um ein Spannungsverhältnis zwischen Juristen und Medizinern, sondern vorgelagert sind rechtspolitische Fehlentscheidungen des Gesetzgebers.

Jedenfalls ist sorgfältig zu prüfen, ob zusätzliche administrative Anforderungen das berechtigte Anliegen von Legitimität medizinischer Forschung tatsächlich steigern und fördern.

Bei alledem bestand im Wesentlichen Einigkeit, dass ein wesentlicher Beitrag zu sinnvoller Legitimation durch Verfahren in der Schaffung einer einheitlichen Rechtsgrundlage für die verschiedenen Formen der medizinischen Forschung bestehen könnte. Insbesondere kann das eher beziehungslose Nebeneinander verschiedener Regelungswerke, welche die Forschung an Arzneimitteln, an Medizinprodukten und sonstige Forschung regeln, nicht als sinnvoll bezeichnet werden. Das zeigte besonders deutlich das Referat von *Taupitz*, der das Verhältnis der jeweiligen Regelungswerke (AMG, MPG, Deklaration von Helsinki in den verschiedenen Fassungen sowie Biomedizinübereinkommen nebst vier Zusatzprotokollen) inklusive der damit zusammenhängenden dogmatischen Probleme untersucht hat. Missglückt, wenn auch auf verfassungsrechtlichen Gründen beruhend, ist die statische Verweisung auf die Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996 in der EU-Richtlinie

des Jahres 2005, weil die betreffende Fassung der Deklaration von Helsinki an sich nicht mehr gilt. Das ärztliche Berufsrecht verweist demgegenüber dynamisch auf die Deklaration von Helsinki. Zwar sehen die jeweiligen Regelungswerke nur vor, dass sie einen Mindestschutz bereitstellen. Im Falle konkurrierend anwendbarer Regelungswerke zur medizinischen Forschung bedeutet dies aber umgekehrt auch, dass sich das jeweils forschungsfeindlichste von den anwendbaren Regelungswerken durchsetzt.<sup>2</sup> Das Nebeneinander und die zum Teil unklaren Konkurrenzen der verschiedenen Regelungsmaterien zueinander führen dazu, dass in den Ethik-Kommissionen teilweise in einer eher willkürlichen Weise einfach die als passend angesehene Rechtsgrundlage herausgegriffen und der Entscheidung zugrunde gelegt wird, worauf *Deutsch* in der Diskussion mit Grund hinwies. Insgesamt spricht nach alledem viel für eine insbesondere von *Riis* geforderte einheitliche Regelung zur medizinischen Forschung, die nicht voneinander isoliert die Arzneimittel und Medizinprodukte sowie die sonstige Forschung aufgreift.

## 2 Funktionen der Regelungen zur medizinischen Forschung

Die Funktionen der Regelungen zur medizinischen Forschung sind insbesondere in dem Grundlagenreferat von *Deutsch* deutlich gemacht worden. Es geht zunächst um den Probandenschutz, der naturgemäß an vorderster Stelle steht. Sodann geht es aber auch um den Schutz der individuell Forschenden. Als dritte Funktion arbeitete *Deutsch* den Institutionenschutz etwa einer Universitätsklinik oder eines Unternehmens heraus.

In den Zusammenhang mit den entsprechenden Funktionen kann man neben der Haftung unter dem Aspekt des Schutzzwecks auch den großen Bereich der Verkehrssicherungs- bzw. Überwachungspflichten stellen, der insbesondere in dem Referat von *Duttge* angesprochen worden ist. Die Annahme entsprechender Pflichten würde an sich entsprechende Möglichkeiten einer Rücknahme bzw. eines Widerrufs positiver Voten, denen nach herrschender Auffassung im Falle von AMG-Studien Verwaltungsaktqualität zukommt, nahelegen. Ob es gegebenenfalls nur ein Recht (dafür *Duttge*), nicht aber sogar eine Pflicht gibt, einen Verwaltungsakt zurückzunehmen bzw. zu widerrufen, könnte auch von der Antwort auf die Frage abhängen, ob es entsprechende Verkehrssicherungs- und Überwachungspflichten gibt. Jedenfalls wird man bei der Annahme entsprechender Pflichten außerordentlich vorsichtig sein müssen, um die Ethik-Kommissionen, die die Forschungsfreiheit gewährleisten sollen, nicht mit „wissenschaftspolizeilichen“ Aufgaben zu überfrachten, für die obendrein keine zureichenden Ressourcen zur Verfügung stehen. Insbesondere steht die Forschungsfreiheit des Art. 5 Abs. 3 GG der Annahme strenger Beobach-

---

<sup>2</sup> Siehe bereits *Spickhoff*, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz* (Hrsg.), *Die klinische Prüfung in der Medizin – Europäische Regelungswerke auf dem Prüfstand/Clinical Trials in Medicine – European Rules on Trial*, 2005, S. 367 sub. 3.

tungspflichten entsprechend denen eines Produzenten entgegen. Vor allem kommt hinzu, dass die Zuständigkeit von Ethik-Kommissionen vielfach nach dem Personalprinzip, also der Angehörigkeit zur Universität, nicht aber nach dem Prinzip der Ortsgebundenheit geregelt ist. Demgemäß ist eine eigentliche Übernahme von Verkehrssicherungs- oder Überwachungspflichten „vor Ort“ nicht, jedenfalls kaum durchgängig oder nur sehr schwer möglich.

### 3 Haftung

Es bestand im Anschluss an das Referat von *Deutsch* und das Statement von *Doppelfeld* Einigkeit, dass in sich konsistente Haftungsregelungen erwünscht und geboten sind, auch soweit es um die Haftung für den schlechten Ausgang medizinischer Forschung geht. *Deutsch* wies auf die französische Regelung als mögliches Vorbild hin. In Frankreich ist seit 1988 eine Haftungsregelung für wissenschaftliche Forschung etabliert. Eine strikte Haftung ist für Forschung ohne therapeutisches Ziel vorgesehen, während Therapiestudien nur mit einer vermuteten Verschuldenshaftung belegt sind. Im Hinblick auf die Haftung wegen Therapiestudien sind freilich übermäßige Schärfen der Haftungsandrohung insbesondere im Kontext der Forschung bei lebensbedrohlichen Erkrankungen zu vermeiden, um nicht präventiv gegenüber solcher (potentiell lebensrettender) Forschung zu wirken. Die in Deutschland geltenden allgemeinen haftungsrechtlichen Regeln des Zivilrechts erscheinen jedenfalls außerhalb der geregelten Fälle der Probandenversicherung (die indes keine eigentliche Haftungsgrundlage beinhaltet) als defizitär.

### 4 Grenzüberschreitende, „globalisierte“ Forschung

Das Spezialproblem der grenzüberschreitenden bzw. globalisierten Forschung wurde insbesondere von *Sewing* angesprochen. Er wies auf erhebliche Unterschiede in den Standards hin. So sollen etwa in China 90 % der veröffentlichten Studien ohne vorherige Prüfung durch eine Ethik-Kommission durchgeführt werden und nur in 20 % der durchgeführten Studien ist von einer durch zureichende Aufklärung unterlegten Einwilligung der Probanden auszugehen. *Sewing* plädierte für die Durchsetzung und Verbreitung europäischer Standards.

Eine eigentümliche Regelung zur Forschung in Nichtvertragsstaaten findet sich in Art. 29 des Zusatzprotokolls zum Biomedizinübereinkommen über die biomedizinische Forschung. Nach dieser Vorschrift haben Sponsoren oder Forscher, die der Jurisdiktion eines Vertragsstaates dieses Protokolls unterstehen und die ein Forschungsvorhaben in einem Staat durchführen oder leiten wollen, der nicht Vertragspartei dieses Protokolls ist, sicherzustellen, dass das Forschungsvorhaben unbeschadet der anzuwendenden Bestimmungen jenes Staates den Grundsätzen entspricht, die dem Forschungsprotokoll zugrunde liegen. Die Vorschrift kommt zwar einerseits der Forderung nach dem „ethischen Export“ von Standards nach. Ein

„race to the bottom“ soll vermieden werden. Dieses begrüßenswerte Anliegen ist freilich andererseits evident unzureichend umgesetzt. In der deutschen Arbeitsübersetzung wird die englische bzw. französische Vokabel „Jurisdiction“ unzutreffend als „Hoheitsgewalt“ übersetzt, obwohl durch die Jurisdiktion sowohl die Gerichtsbarkeit als auch die Internationale Zuständigkeit erfasst wird.<sup>3</sup> Das führt unter Zugrundelegung der Vorschriften der deutschen (internationalen) Zuständigkeit außerordentlich weit, da diese analog § 23 ZPO bereits dann angenommen werden kann, wenn sich im Inland Vermögen befindet und ein hinreichender Inlandsbezug des Rechtsstreites besteht.<sup>4</sup> Legt man das zugrunde, könnte eine Person, die als Proband an einem z.B. Forschungsvorhaben in China teilgenommen hat, vor deutschen Gerichten Schadensersatzansprüche gegen den Sponsor oder den Forscher gerichtlich geltend machen, wenn sich Vermögen des (im Zweifel: chinesischen) Beklagten (Bankguthaben, Immobilien, Forderungen, o. ä.) im Inland befindet. Selbst wenn das gesamte Rechtsverhältnis im Übrigen ausländischem Recht unterliegen würde und wenn die gesamte Forschungsmaßnahme im ausländischen Staat durchgeführt worden wäre, wären die „Grundsätze“, also die wesentlichen Wertentscheidungen des Protokolls, vor deutschen Gerichten durchzusetzen (und im Falle der Nichteinhaltung gegebenenfalls als haftungsrechtliches Defizit zu bewerten). Eine derartig übermäßige Ausdehnung der „Grundsätze“ des Forschungsprotokolls, die wohl auch die Einschaltung einer Ethik-Kommission einbeziehen würde (selbst wenn „vor Ort“ keine existiert), stößt sowohl auf europarechtliche als auch auf völkerrechtliche Bedenken.<sup>5</sup>

Im Übrigen unterliegt haftungsrechtlich auch im Bereich der klinischen Forschung das Behandlungsverhältnis des Patienten den allgemeinen Regeln des Internationalen Privatrechts. Eine manipulierende Rechtswahl kann aufgrund der Sonderanknüpfung zwingender eingriffsrechtlicher Vorschriften eingeschränkt werden. Wird ein Proband einer Forschungsmaßnahme unterworfen, so gilt in weiten Bereichen unabdingbar das Recht des Staates, in welchem die Forschung durchgeführt wird und in welchem gegebenenfalls auch die für das Vorhaben örtlich zuständige Ethik-Kommission ihren Sitz hat. Die Vereinbarung eines abweichenden Rechts ist insoweit unbeachtlich, als besondere öffentliche Interessen des Staates bestehen, die klinische Forschung, welche in seinem Territorium durchgeführt wird, nach seinem Recht zu regeln (Art. 16 Rom II-VO). Auch durch eine Vereinbarung der Anwendung fremden Rechts zwischen einem Pharmaunternehmen und einem Probanden kann nicht etwa die (zwingende) Verpflichtung zum Abschluss einer Probandenversicherung, etwa nach dem AMG, ausgehebelt werden (Art. 6 Abs. 2 S. 2 Rom I-VO). Die §§ 40–42 AMG werden vielmehr als sog. Eingriffsrecht stets dann anzuwenden sein, wenn sich der Ort der klinischen Forschung im Inland befindet. In Bezug auf deliktsrechtliche Ansprüche gilt im Prinzip gleichfalls das Recht am Prü-

---

<sup>3</sup> Statt aller *Nagel/Gottwald*, Internationales Zivilprozessrecht, 6. Aufl. (2007), § 3 Rdnrn. 302-304.

<sup>4</sup> Siehe etwa *BGHZ* 115, 90 (94).

<sup>5</sup> Siehe *Kandler*, Rechtliche Rahmenbedingungen biomedizinischer Forschung am Menschen, 2008, S. 270 f.

fungsort als Tatortrecht. Ist ausländisches Recht anwendbar und sieht dieses keine oder nur eine aus inländischer Sicht unterentwickelte Haftungsgrundlage vor, kann – die internationale Zuständigkeit deutscher Gerichte unterstellt – bei zureichendem Inlandsbezug der deutsche ordre public haftungsbegründend eingreifen.<sup>6</sup>

Darüber hinausgehend ist eine Ausdehnung europäischer rechtlicher Forschungsstandards auf das Ausland (im Sinne von Nicht-EU-Staaten) nur rechtspolitisches Gebot.

---

<sup>6</sup> Näher *Deutsch*, VersR 2006, 577 ff.; *Spickhoff*, in: FS Müller, 2009, S. 287 (303 f.).

# Zusammenfassung der Landesberichte und rechtsvergleichende Würdigung

Gerfried Fischer

**Zusammenfassung** Thema des Symposiums waren die Implementierung der GCP-Richtlinie und ihre Ausstrahlungswirkungen. Entsprechend zerfallen die Landesberichte in zwei Gruppen; einmal über Länder, die die Richtlinie umgesetzt haben, also EU-Staaten, von denen hier über Dänemark, Deutschland, Österreich, Portugal und den Beitrittskandidaten Türkei berichtet worden ist, zum anderen über Länder, bei denen sich die Frage einer Ausstrahlung der EU-Regeln auf die dort geltenden Regelungen über klinische Prüfungen stellt. Hier haben wir auf der einen Seite Staaten des anglo-amerikanischen Rechtskreises, nämlich die USA, Australien und Neuseeland, während auf der anderen Südafrika und Israel von den Rechtsvergleichern zumeist den unterschiedlich stark anglo-amerikanisch beeinflussten gemischten Rechtsordnungen zugerechnet werden, und schließlich Japan und Südkorea, die jedenfalls im Zivilrecht nicht unerheblich vom deutschen Recht geprägt sind.

Komplette Kodifikationen des Rechts der medizinischen Forschung am Menschen finden sich, wenn ich es richtig sehe, in keinem der Länder. Allerdings haben eine Reihe, vor allem süd- und osteuropäischer Staaten, darunter von den hier vertretenen Ländern Portugal, aber z.B. nicht Österreich und die Bundesrepublik,<sup>1</sup> das Übereinkommen des Europarats zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4.4.1997),<sup>2</sup> kurz auch Biomedizinkonvention oder Oviedo Convention genannt, ratifiziert, die für alle medizinischen Versuche an

---

<sup>1</sup> Dänemark und die Türkei haben es bisher nur gezeichnet, die Schweiz allerdings auch ratifiziert.

<sup>2</sup> Deutscher Text mit Zusatzprotokollen abgedruckt in *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, 6. Aufl. (2008), Rdnr. 1734.

---

G. Fischer (✉)

Juristische und wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg, Universitätsplatz 10 a, 06099 Halle, Deutschland  
E-Mail: gerfried.fischer@jura.uni-halle.de

Menschen gilt, und nicht nur für bestimmte Arten, insbesondere für die in Deutschland und den meisten anderen Berichtsstaaten – häufig in den Arzneimittelgesetzen – geregelten Arzneimittelprüfungen. Grundsätzlich verfassungsrechtlich garantiert wird der Schutz von Versuchsteilnehmern in Südafrika und Portugal und er findet sich auch in der u.a. von Deutschland und Portugal ratifizierten UN-Konvention über Bürgerliche und Politische Rechte, die in Art. 7 medizinische Versuche ohne freie Einwilligung verbietet. Während natürlich in allen Rechtsordnungen auch die zivil- und strafrechtlichen Sanktionen der Verletzung von Leben, Körper und Gesundheit von Bedeutung sind, ist für die Türkei zu vermerken, dass dort ausdrücklich Voraussetzungen klinischer Forschung im Strafgesetzbuch geregelt sind, neben Vorschriften einer neuen Klinischen Prüfungsordnung vom 23.12.2008, die Erfordernisse der GCP-Richtlinie umsetzen. Selbstverständlich spielt in allen hier betrachteten Staaten die Deklaration von Helsinki eine wesentliche Rolle, die ihrer Rechtsquelle nach an sich nicht staatliches Recht, sondern Kodifikation berufsethischer Grundsätze ist, auf die aber teilweise staatliche und insbesondere administrative Regelungen Bezug nehmen, wie z.B. in Israel und wohl auch in Australien. Durch administrative Institutionen gesetzte Regeln, die sich teilweise als Umsetzung ethischer Grundsätze verstehen, finden sich in Südkorea in einer Reihe von speziellen Richtlinien, in Südafrika und in Japan für andere als Arzneimittelversuche und in den USA in der „Common Rule“, die gemeinsam von FDA und Gesundheitsministerium erlassen ist und dort für alle Arzneimittelprüfungen sowie für solche Versuche gilt, die mit Bundesmitteln gefördert werden.

In der EU-Richtlinie findet sich keine deutliche Zweiteilung zwischen nicht-therapeutischen Experimenten und therapeutischen Versuchen. Nur bei der klinischen Prüfung an Minderjährigen und an nicht einwilligungsfähigen Versuchsteilnehmern wird zwischen eigen- und fremdnützigen Versuchen differenziert und dem entspricht die Rechtslage in Österreich und Portugal. Das deutsche Arzneimittelrecht will wohl in § 40 AMG die nicht-therapeutischen, in § 41 AMG die therapeutischen regeln, tut das aber nicht konsequent, sondern folgt der Deklaration von Helsinki, die auch nicht eindeutig die Eigen- oder Fremdnützigkeit als das entscheidende Differenzierungsmerkmal bestimmt. Beide stellen jedenfalls vordergründig darauf ab, ob die Prüfung bei Patienten im Rahmen der Behandlung bzw. der ärztlichen Versorgung erfolgt, was zumeist, aber nicht immer ein therapeutischer Versuch ist. § 40 AMG enthält zudem in Abs. 4 eine Regelung für Minderjährige, die die Indikation bei dem Minderjährigen verlangt, also nach richtiger Ansicht Heilversuche im weiteren Sinne betrifft, während § 41 AMG in Abs. 1 und 2 den sog. Gruppenutzen genügen lässt, also auch nicht-therapeutische Versuche einschließt. Dass die Unterscheidung gerade bei der Arzneimittelprüfung schwierig sein kann, etwa beim sog. off-label-use, ist zu Recht im südafrikanischen Landesbericht betont worden.

Die Unterscheidung zwischen therapeutischen und nicht-therapeutischen Versuchen spielt aber nicht nur bei den „vulnerable populations“ der Minderjährigen und Einwilligungsunfähigen eine Rolle, sondern auch im Hinblick auf die Höhe der zulässigen Risiken und auf den Umfang der Aufklärung, ist jedoch insoweit weder in der EU-Richtlinie noch in den Länderberichten hervorgehoben worden. Allerdings wird in Art. 3 Abs. 2 a) der Richtlinie bei der Risikoabwägung auch der Nutzen

für den Prüfungsteilnehmer angesprochen, aber letztlich nur das Überwiegen des Nutzens für die öffentliche Gesundheit gegenüber den Risiken verlangt. Dass vermeidbare Risiken auszuschließen sind, versteht sich schon deswegen, weil in allen Rechtsordnungen sorgfaltswidrige Körper- und Gesundheitsverletzungen verboten sein dürften. Einzelne Gefahrsteuermittel werden jedoch in den Rechtsordnungen unterschiedlich stark betont. So werden z.B. in den amerikanischen FDA-Rules spezielle Formen der Risikominimierung genannt, während die EU-Richtlinie diese eher implizit fordert. Auf der anderen Seite verlangt die Richtlinie anders als die FDA-Rules die Prüfung durch einen qualifizierten Arzt. Auch enthält sie verschärfte Genehmigungsvoraussetzungen für besonders riskante Versuche wie z.B. mit gentherapeutischen Arzneimitteln, bei denen in den USA nur die Überprüfung durch ein Beratungsgremium des Office of Biological Activities verlangt bzw. empfohlen wird.

Selbstverständlich wird von allen hier untersuchten Rechtsordnungen die Zulässigkeit des Versuchs grundsätzlich von Einwilligung und Aufklärung der Versuchsperson abhängig gemacht. Als Formerfordernis verlangt die GCP-Richtlinie für die Einwilligung Schriftlichkeit, für die Aufklärung ein Gespräch und die Übergabe einer Dokumentation, also Mündlichkeit und Schriftlichkeit. Dem tragen die Gesetze der hier betrachteten EU-Staaten und der Türkei mit Unterschieden in Details Rechnung, wenn z.B. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3 des deutschen AMG die schriftliche Einwilligung fordert, während § 39 Abs. 2 des österreichischen AMG die mündliche Einwilligung genügen lässt, aber deren vom Prüfungsteilnehmer persönlich unterschriebene Dokumentation verlangt. Schriftlichkeit und Dokumentation fordern auch das japanische und das amerikanische Recht, gehen in den Einzelheiten aber z. T. sehr viel weiter als die EU-Richtlinie. So nennt die neue japanische GCP-Regelung von 1997 18 verschiedene Punkte, die im schriftlichen Aufklärungsdokument enthalten sein müssen. Allerdings hat Prof. Jost für die amerikanischen Aufklärungsregeln der FDA darauf hingewiesen, dass sie sich bei der EU-Richtlinie z. T. ebenfalls, nur an anderer Stelle wieder finden, etwa das Recht zur jederzeitigen Beendigung der Teilnahme oder Entschädigungsregelungen. Das gilt in gleicher Weise für die japanische Vorschrift. Auch das südkoreanische Recht enthält ausführliche Regeln über Umfang und Verfahren der Aufklärung und verlangt darüber hinaus, dass dem Teilnehmer vor dessen Entscheidung genügend Zeit zu Fragen nach Einzelheiten gegeben werden muss. Erstaunlicherweise soll bei klinischen Prüfungen nicht wie sonst der Arzt, sondern der für die Prüfung Verantwortliche oder eine von ihm bevollmächtigte Person zur Aufklärung verpflichtet sein, was der Rationalisierung dienen soll.

Die wohl wichtigsten materiellen Zulässigkeitsvoraussetzungen der europäischen GCP-Richtlinie sind die der Artt. 4 und 5 für die Versuche an Minderjährigen und Einwilligungsunfähigen. Auch in diesem Punkt lässt sich ein weitgehender Grundkonsens aller beteiligten Rechtsordnungen feststellen: Auf der einen Seite bedürfen diese Personengruppen besonderen Schutzes, weil und soweit sie nicht voll verantwortlich freiwillig die Belastungen und vor allem die Risiken noch unpropter Behandlungen übernehmen können. Auf der anderen bedeutet die mangelnde Erprobung und Evaluierung von Behandlungen, dass ihnen medizinische

Fortschritte vorenthalten werden oder dass sie u.U. mit Mitteln behandelt werden, die zu Unrecht für wirksam gehalten werden. Deswegen suchen alle Rechtsordnungen einen Mittelweg, der dem Individualinteresse der nicht bzw. nur beschränkt einwilligungsfähigen Person an ihrer gegenwärtigen Gesundheit und zugleich dem Gesamtinteresse dieser Personengruppe an der zukünftigen Gesundheit ihrer Mitglieder Rechnung trägt. Zum Schutz des Individualinteresses der einzelnen Versuchsperson verlangen alle betrachteten Rechtsordnungen, dass jedenfalls bei eingeschränkter Einsichtsfähigkeit die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter einwilligen und aufgeklärt werden müssen, dass der Wille der Versuchsperson selbst jedenfalls unter bestimmten Voraussetzungen, vor allem nach dem Maß ihrer Einsichtsfähigkeit, zu berücksichtigen ist, dass die Versuche mit einem Nutzen mindestens für die entsprechende Personengruppe verbunden sind sowie deren speziellen Gesundheitszustand betreffen und dass sie ihrem Wesen nach nur an dieser Personengruppe durchgeführt werden können. Letzteres soll verhindern, dass sie Versuchen unterworfen werden, die auch an voll einwilligungsfähigen Personen vorgenommen werden könnten, dass sie also nicht trotz, sondern gerade wegen ihrer fehlenden Einsichtsfähigkeit für die Forschung herangezogen werden.

Worin die einzelnen Rechtsordnungen differieren, ist vor allem, ob bei diesen besonders gefährdeten Personengruppen Versuche zulässig sind, die der einzelnen Versuchsperson keinen direkten Vorteil bringen, und wie hoch in diesem Fall die Risiken sein dürfen, denen die Versuchsperson ausgesetzt ist. Die EU-Richtlinie unterscheidet hier schon zwischen Minderjährigen und nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen. Bei Ersteren lässt sie den Gruppennutzen ausreichen, erlaubt also fremdnützige Versuche, bei Letzteren nach der englischen und französischen Fassung allenfalls dann, wenn die Verabreichung des Prüfpräparats keinerlei Risiken mit sich bringt, nach der deutschen Fassung nicht einmal dann. Selbst wenn man sich am englischen und französischen Wortlaut orientiert, bleibt natürlich zu fragen, ob es ein völlig risikofreies Präparat überhaupt gibt. Das deutsche und das österreichische AMG haben die entsprechenden Zweifel dadurch beseitigt, dass sie bei Einwilligungsunfähigen den Gruppennutzen nicht genügen lassen, und ähnlich verstehe ich den türkischen Bericht, während Portugal Versuche ohne direkten Patientennutzen zulässt, wenn sie risikolos sind, Japan, wenn die vorhersehbaren Risiken gering sind. In Südafrika sind sowohl therapeutische wie nicht-therapeutische Versuche bei dieser Gruppe nur zulässig, wenn sie keine oder nur geringe Risiken aufweisen, wobei bei Letzteren die Vorteile für die Versuchsperson überwiegen müssen. Überwiegen diese Vorteile, dann dürfte aber ein therapeutischer Versuch vorliegen, womit in Südafrika Ähnliches gelten würde wie nach der EU-Richtlinie. Den Gegenpol bilden Israel und wohl auch die USA. In Israel sollen nach der Draft Bill bei Einwilligungsunfähigen selbst high-risk-Experimente zulässig sein, wenn die gesetzlichen Vertreter, eine Ethikkommission und der Director General des Gesundheitsministeriums zustimmen, was sie allerdings bisher nicht getan haben sollen. Das Vorliegen eines direkten Nutzens wird hier aber nicht genannt. Die FDA-Rules scheinen dies ebenso wenig zu fordern und verlangen nicht einmal den von der EU-Richtlinie geforderten spezifischen Bezug zur lebensbedrohlichen oder behindernden Krankheit der einwilligungsunfähigen Versuchsperson.

Bei Minderjährigen sind die Regeln der GCP-Richtlinie, wie schon gesagt, insofern weniger streng, als hier ausnahmsweise auch ein gruppentypischer Nutzen ausreichend sein kann. Das lässt sich zum einen damit erklären, dass die Zahl der Erkrankungen, für die Versuche gerade an Kindern erforderlich und nur an ihnen sinnvoll sind, weitaus größer ist als die von Einwilligungsunfähigen. Zum anderen ist jedenfalls bei genereller Betrachtung das Interesse der Eltern am Wohl ihrer Kinder aufgrund der engeren Verbindung größer als das von gesetzlichen Vertretern einwilligungsunfähiger Erwachsener, so dass das Erfordernis ihrer Einwilligung einen wirksameren Schutz bildet. Einen weiteren Schutz soll die Begrenzung der zulässigen Risiken bilden. Deren Ausgestaltung ist jedoch sehr unterschiedlich. Nach Art. 4 g) der EU-Richtlinie müssen die klinischen Prüfungen so geplant sein, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind. Das ist eine relative Grenze, die bei schwerwiegender Erkrankung auch höhere Risiken erlaubt. Sie ist bei direktem Nutzen für die minderjährige Versuchsperson, nicht aber bei bloßem Gruppennutzen angebracht. § 41 Abs. 2 S. 1 Nr. 2d AMG folgt hier zu Recht dem Vorbild der insoweit strengeren Biomedizin-konvention und erlaubt nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung. So unbestimmt der Begriff minimal sein mag, zumindest wird damit eine absolute Grenzziehung versucht. In gleicher Weise regeln es das österreichische, das portugiesische und wohl auch das türkische Recht für die Fälle des bloßen Gruppennutzens. Auch im südafrikanischen Recht ist „non-therapeutic research“, also fremdnützige Forschung, nur zulässig, wenn nicht mehr als ein „negligible risk of harm“ vorliegt, nach dem neuen National Health Act ohnehin nur mit Zustimmung der Eltern, ggf. des einsichtsfähigen Kindes und der Zustimmung des Gesundheitsministers, die aber nicht erteilt werden darf, wenn ein „significant risk“ vorliegt oder ein gewisses Risiko, das nicht durch Versuchsvorteile aufgewogen wird. Weniger streng scheinen auch hier die amerikanischen FDA-Rules zu sein. Sie verlangen zwar anders als bei eigennützigen Versuchen die Zustimmung beider Eltern und ggf. des einsichtsfähigen Kindes. Aber das IRB, also die Ethikkommission, kann unter diesen Voraussetzungen auch fremdnützige Forschung mit leicht über die Minimalstufe erhöhtem Risiko zulassen, wenn sie generalisierbare Kenntnisse im Hinblick auf die Kindserkrankung verspricht. Selbst wenn diese aus europäischer Sicht schon recht großzügigen Voraussetzungen nicht vorliegen, soll noch eine Zulassung durch den FDA-Commissioner möglich sein, wobei deren Grenzen nicht genannt werden. In der Praxis ist davon wohl auch schon Gebrauch gemacht worden.

In unterschiedlicher Weise tragen die einzelnen Rechte schließlich dem Willen und dem Verständnis der nicht einwilligungsfähigen Versuchsperson, sei sie minderjährig oder ein einwilligungsunfähiger Erwachsener, Rechnung. Die EU-Richtlinie verlangt für beide Personengruppen, dass die Einwilligung der Eltern oder der gesetzlichen Vertreter dem mutmaßlichen Willen der Versuchsperson entspricht. Vorgeschrieben ist des Weiteren neben der Aufklärung der Eltern je nach Einsichtsfähigkeit der Versuchsperson selbst eine dieser Einsichtsfähigkeit angepasste Aufklärung und, wenn diese sich selbst eine eigene Meinung bilden kann, die Berücksichtigung ihres Wunsches an der Prüfung nicht teilzunehmen oder diese

zu beenden. Diese Berücksichtigung sollte jedenfalls bei Versuchen ohne direkten Vorteil auf den Ausschluss der Versuchsteilnahme hinauslaufen, weil nur das dem Kindeswohl entspricht, während bei möglichem direkten Nutzen die Eltern entscheiden können und müssen, ob aus ihrer Sicht der gesundheitliche Vorteil für das Kind wichtiger ist als dessen Wille. Das deutsche Recht geht insofern über die Richtlinie hinaus, als es bei einsichtsfähigen Minderjährigen nicht nur die Berücksichtigung ihrer Ablehnung, sondern in § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 4 AMG deren Co-Konsens verlangt. Das gilt ebenso für das österreichische Recht und auch für das portugiesische, in dem dem einsichtsfähigen Kind ein Veto-Recht zugesprochen wird. Die Zustimmung einsichtsfähiger Kinder neben der der Eltern verlangen auch Japan, und zwar ab 13 Jahren schriftlich, ab 7 Jahren wohl mündlich, Australien und Südafrika, wo der Weigerung des Minderjährigen bei nicht-therapeutischer Forschung immer der Vorrang zu geben ist. In den USA wird nach den Risiken des Versuchs abgestuft. Bei Minimalrisiken muss nur ein Elternteil zustimmen und auf die Einwilligung des Kindes kann verzichtet werden. Bei darüber hinausgehendem Risiko mit direktem Vorteil gilt dass Gleiche, wenn der Vorteil bedeutend ist und ohne den Versuch nicht zur Verfügung steht. Bei fremdnützigen Versuchen mit geringfügiger Risikoerhöhung müssen, wie schon gesagt, beide Eltern zustimmen und das Kind jedenfalls nach Möglichkeit, aber wohl nicht zwingend. In einzelnen Rechtsordnungen, darunter z.B. Australien, kann die Ethikkommission auch Versuche zulassen, denen nur der einsichtsfähige und hinreichend reife Minderjährige selbst zustimmt. Generell sollte das aber wohl nur bei therapeutischen Versuchen und Nichterreichbarkeit der Eltern zulässig sein; denn in der Regel ist bei nicht indizierten Eingriffen die Berücksichtigung des Willens der Eltern im Interesse des Kindeswohls geboten.

Eine wichtige Vereinheitlichung hat die GCP-Richtlinie für Europa dadurch gebracht, dass sie den Beginn der klinischen Prüfung zwingend von einer positiven Stellungnahme der Ethikkommission abhängig gemacht hat, auch wenn die vorgesehene Frist von 60 Tagen im Einzelfall unangemessen kurz sein kann. Die obligatorische Einschaltung von Ethikkommissionen entspricht heute internationalem Standard, wie auch die hier vorgelegten Landesberichte aus allen Kontinenten zeigen. Was die EU nicht versucht hat, sind inhaltliche Vorgaben für die Art und Besetzung der Ethikkommissionen festzulegen, verlangt doch Art. 9 Abs. 1 der EU-Richtlinie nur, dass die Mitgliedstaaten die erforderlichen Maßnahmen ergreifen, um solche Kommissionen einzurichten und ihre Arbeit zu ermöglichen. Folglich geben die Berichte ein buntes Bild der verschiedensten Organisationsformen. Teilweise finden sich lokale und übergeordnete zentrale Kommissionen, wie z.B. in Dänemark, Portugal, Israel, Südafrika und zunächst auch in der Türkei. In anderen Ländern wie Deutschland, Österreich, Japan, Südkorea und den USA gibt es keine zentrale Kommission. In Deutschland sind sie von medizinischen Fakultäten, Universitäts- und Großkliniken und außerdem von den Ärztekammern eingerichtet worden, daneben auch von privaten Trägern. In Österreich gibt es neben den Kommissionen der Krankenhäuser solche, die von den Ländern einzurichten sind. In Australien sind neben die Kommissionen an einzelnen Institutionen unabhängige Kommissionen getreten, die allen Institutionen zur Begutachtung zur

Verfügung stehen. Die Größe der Kommissionen und die Vorschriften für ihre Besetzung differieren so erheblich, dass ich hier auf Einzelberichte verzichten will. Die Mindestmitgliederzahl ist nach der Richtlinie E6 der ICH, der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, der die EU, Japan und die USA angehören, auf 5 festgelegt worden. Aber die meisten Länder gehen darüber hinaus. Unterschiedlichste Ziele wirken sich auf die Besetzungsregelungen aus, nämlich die insbesondere in den USA betonte ausgewogene Besetzung mit Frauen und Männern, die unterschiedlich starke Beteiligung von Laien, speziell von Patienten- und Behindertenvertretern, die Heranziehung von nichtmedizinischen Experten, vor allem Juristen und Biometrikern, und natürlich Gott sei Dank auch von Fachmedizinern und Pharmazeuten. Keines der Berichtsländer trennt – wie wohl Großbritannien – zwischen Kommissionen, die den wissenschaftlichen Wert, und solchen die die ethischen Fragen begutachten. Aber eine hohe Laienbeteiligung, für die etwa in Neuseeland 50 % und in Dänemark 60 % vorgeschrieben ist, dürfte naturgemäß dazu tendieren, die ethische Beurteilung stärker in den Vordergrund zu rücken als die wissenschaftliche.

Ich will an dieser Stelle abbrechen, obwohl noch viele interessante Punkte den Vergleich herausfordern, nicht zuletzt Versuche in Notfallsituationen sowie die Fragen der Haftung und Versicherung und auch die Zulässigkeit von Vergütungen.

Dass trotz vieler Unterschiede doch bereits ein nicht unerhebliches Maß an Vereinheitlichung nicht nur in Europa, sondern auch im Verhältnis zu den anderen hier vorgestellten Rechtsordnungen eingetreten ist, hat m. E. zwei Gründe. Zum einen ist es die ethische Basis, die die immer wieder fortgeschriebene Deklaration von Helsinki bietet, zum anderen die Zusammenarbeit in der bereits angesprochenen International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use und die Verabschiedung der daraus resultierenden Richtlinien. Dass nicht zuletzt die Globalisierung des Arzneimittelmarktes ökonomische Zwänge zur Vereinheitlichung setzt, hat zu Recht Prof. Jost hervorgehoben. Es ist zu hoffen, dass hier die Globalisierung im Gegensatz zu der der Finanzmärkte nicht zur Senkung der Schutzstandards, sondern wie bisher eher zu deren Steigerung führt.

## **Appendix: Summary of the National Reports and Comparative Assessment**

The subject of the symposium was the implementation of the European GCP-Directive and its effects on other countries. Therefore, the national reports have been divided in two groups, first about countries which have implemented the Directive, i.e. EU member states, of which Denmark, Germany, Austria, Portugal and the accession candidate Turkey have been represented here, and second about countries where the question has been raised whether the EU-rules have had effects on their

regulations for clinical trials. Within this second group we have on the one hand states belonging to the Anglo-American system, i.e. the United States, Australia and New Zealand, then South-Africa and Israel, which are usually counted by legal comparatists among mixed systems influenced with different intensity by Anglo-American law, and finally Japan and South Korea where at least private law has been influenced considerably by German law.

As far as I see, there is no comprehensive codification of the law of medical research on human beings in any country. However, some south and east European states, from those participating in the symposium Portugal, but not Austria and Germany, have ratified the Oviedo Convention of the European Council for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine (Convention on Human Rights and Biomedicine of April 4, 1997), which applies to all medical trials with human beings, and not only to specific types, especially trials with drugs that are regulated by special legislation in Germany and most of the other countries discussed here. Basic constitutional guaranties for the protection of research participants are provided in South Africa and Portugal, and such a protection is contained in the UN Covenant on Civil and Political Rights—ratified e.g. by Germany and Portugal—, which in Art. 7 states that no one shall be subjected without his free consent to medical or scientific experimentation. While all national laws, of course, provide for legal sanctions against the violation of life, body and health in private as well as in criminal law, it may be pointed out that Turkish law in the criminal code expressly states requirements for clinical trials with human beings, accompanied by rules in a new Clinical Trials Regulation from December 12, 2008, which implements the provisions of the GCP-Directive. As a matter of fact, in all the countries observed here the Declaration of Helsinki is of great importance, although in strict legal theory it is not a source of national law, but a codification of ethical principles; however in some countries legal or administrative rules expressly refer to it, as e.g. in Israel and Australia. Rules set by administrative institutions, which are understood as implementations of ethical principles, can be found in South Africa, in Japan for trials aside from those with drugs and finally in the United States in the federal “Common Rule”, which provides for protection of human subjects in all research which is funded by the federal government or which involves drugs, biological or medical devices for which approval will be sought by the federal Food and Drug Administration (FDA).

The GCP-Directive contains no clear distinction between non-therapeutic experiments and therapeutic trials. Only in the field of clinical trials on minors and on incapacitated adults it distinguishes between trials which produce a benefit to the patients involved and those without a direct benefit. This corresponds with the legal situation in Austria and Portugal. German drug law appears to regulate in § 40 AMG (Arzneimittelgesetz) non-therapeutic trials, in § 41 AMG therapeutic trials, but does not do this consequently, but rather follows the Declaration of Helsinki, which also does not base its rules expressly on the decisive point of whether or not the patient is expected to obtain a personal benefit from the trial. In their texts both refer to the question of whether the trial is part of the treatment or combined with

medical care. In this case it will mostly, but not always be a therapeutic trial. In addition, § 40 IV AMG contains a rule for minors, which requires that the drug to be tested is indicated for *the* minor, which means that it refers to therapeutic trials, whereas in § 41 I and II AMG a benefit for the group of patients will suffice and hence non-therapeutic trials are included. That the distinction between therapeutic and non-therapeutic research may be difficult in practice, e.g. in the off-label-use of drugs, has been rightly pointed out by the South African report.

The distinction between therapeutic and non-therapeutic research, however, is not only relevant for trials with “vulnerable populations” of minors and incapacitated adults, but also with regard to the size of risks to be incurred and for the scope of information to be given to the patient. This has neither been pointed out by the European GCP-Directive nor by the national reports at the symposium. Art. 3(2) lit. a) of the Directive asks for a weighing of risks against the anticipated benefit for the individual trial subject and other patients, but the risks may be justified by therapeutic as well as by public health benefits. Avoidable risks have to be excluded, of course, but this is already a natural consequence of the fact, that negligent violations of body or health will be forbidden by all legal systems. But the particular ways to control risks are given different weight in different countries. The American FDA rules, e.g., explicitly require that risks are minimized by using procedures consistent with sound research design, and that advantage is taken of medical procedures already performed on the subject, whereas risk minimization is not directly addressed by the EU Directive, but only implicit in its requirements. On the other hand, the Directive requires that the medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects shall be the responsibility of an appropriately qualified doctor, while this issue is not part of the FDA human subject protection rules, though obliquely covered by a supervision rule in the drug approval statute. Furthermore, the EU Directive sets stricter requirements for the approval of particularly risky trials, e.g. those including gene and somatic cell therapy, while in the USA the FDA rules contain no special provisions for review of genetic therapy clinical trials, but federally-funded clinical trials are overseen by a special body, the Recombinant DNA Advisory Committee of the Office of Biotechnology Activities (OBA), and the FDA urges applicants for FDA approval to have gene therapy research reviewed by the OBA as well.

In all legal systems presented at the symposium, of course, informed consent of the human trial subject is required. As legal form the GCP-Directive requires for the consent to be in writing, if possible, and for the information an interview with the investigator as well as documentation, i.e. oral and written instruction. This is implemented by the legislations considered here with differences in details. § 40 I 3 no. 3 of the German AMG requires a written decision, whereas according to § 39 II of the Austrian AMG oral consent will suffice, but the trial subject must personally sign the documentation. A written decision and documentation is also required by Japanese and American law, but with much more details as to their contents. The new Japanese GCP-Regulation from 1997, e.g., states 18 different points which must be included in the written documentation of the informed consent given. But Prof. Jost has rightly pointed out for the American FDA rules about informed con-

sent that several of the points treated there under this topic can be found in the EU Directive in other places, such as the rights to withdraw from the trial or to compensation for research injury. The same can be said for the Japanese provision. South Korean law also contains detailed rules about the extent and the form of information. Furthermore, it requires that the research subject must be given enough time to ask questions for details before making its decision.

The most important substantive requirements of the GCP-Directive are laid down in Articles 4 and 5 for clinical trials involving minors and incapacitated adults. In this field too a basic consensus of all legal systems discussed here can be ascertained. On the one hand, these groups of persons need special legal protection because they cannot assume the risks and burdens of unproven treatments on the basis of their own free and responsible will. On the other hand, the failure of testing and evaluating treatments for these groups means that they are cut off from medical progress or that they may be treated with measures wrongly considered as effective. For this reason, all laws are looking for a middle course which takes account of the individual interest of the incompetent or not fully competent person in its present state of health and at the same time of the general interest of this group in the future health of the persons belonging to it. To protect the personal interest of the individual research subject, all legal systems require that in case of limited capacity parents or legal representatives of the patient must give their consent after having been fully informed, that the patient's own will has to be taken into consideration under certain circumstances according to his capacity of understanding, that some direct benefit at least for the group of patients is obtained from the clinical trial, that the research should either relate directly to a clinical condition from which the subject concerned suffers, or that it is of such a nature that it can only be carried out on persons belonging to this group. The last requirement shall prevent the use of impaired persons for research that could as well be done with competent persons.

Where the legal systems differ, is especially the question whether research on these particularly vulnerable populations is allowed if the individual human subject derives no direct personal benefit from it, and if this is permitted, what is the degree of risks to which the patient may be exposed. Here the EU Directive distinguishes between minors and incapacitated adults. In case of minors group benefit is sufficient so that research for the interest of others is allowed. In case of incapacitated adults this is permitted according to the English and French text version only if medicinal product to be tested will produce no risk at all to the patient, according to the German version not even then. Even when following the English or French text, the doubtful question remains whether there is any medicinal product which produces no risk at all. The German and the Austrian AMG have made these doubts irrelevant by not declaring group interest alone as sufficient for allowing research with incapacitated adults. The Turkish report leads to a similar result, while Portugal seems to allow trials without direct benefit to the incapacitated person if they produce no risk at all. In South Africa therapeutic as well as non-therapeutic trials with incapacitated adults are only permitted if they entail no risks or only minimal risks, whereas the latter ones must be outweighed by the benefits for the trial sub-

ject. If those benefits prevail, however, it is rather a therapeutic trial so that in South Africa the legal situation should be similar to the one under the EU Directive. The opposite we probably find in Israel and the USA. In Israel at least a draft bill will allow high-risk experiments on persons unable to consent if the guardians or legal representatives give their consent and the recommendation of an ethics committee and the approval of the Director General of the Ministry of Health is given, which, however, does not seem to have happened so far. A direct benefit to the trial subject is not necessary. It is also not required by the American FDA rule, which not even asks explicitly for the direct relation to the life-threatening or debilitating condition required by the EU Directive in case of incapacitated adults.

For research on minors the rules of the EU Directive are, as already mentioned, less strict in so far as a benefit for the group of minors may be sufficient. This can firstly be explained by the fact that the number of illnesses for which trials specifically with children are necessary and meaningful only with them is much higher than that of incapacitated adults. Secondly, in general parents are closer to their children than guardians to their incapacitated adult wards and therefore their interest in their children's well-being is usually stronger and hence the requirement of their consent offers a more efficient protection. Additional protection shall be provided by the limitation of the risks allowed. There are very different sorts of limitations, however. According to Art. 4 lit. g) of the EU Directive clinical trials on minors must have been designed to minimise pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage. Here we have a relative limit which in case of grave illnesses would allow higher risks, and which is justified if the trial offers a direct benefit to the minor concerned, but not if only the group obtains a benefit and not the minor itself. At this point Art. 41 II 1 no. 2d of the German AMG follows with good reason the stricter rule of the Oviedo Convention, which allows only minimal risks and minimal burdens. Although there is certainly room for dispute as to what is to be considered as minimal and what as more than minimal, the rule at least tries to set an absolute limit. The same rule is followed by the Austrian, the Portuguese and the Turkish law if the research is beneficial only for the group of patients to which the minor belongs. In South-African law also non-therapeutic research is not allowed unless no more than a "negligible risk of harm" is involved, according to the new National Health Act only with consent of the parents and of the minor, if he is capable to understand, and in addition with the permission of the Minister of Health, which must not be given if the research poses a significant health risk, or if there is some risk and the potential benefit of the research does not significantly outweigh that risk. In the USA the FDA rules seem to be less strict. Contrary to trials with direct benefit to the child, for not directly beneficial measures the consent of both parents and the child, if it is capable to understand, is needed. But if these consent requirements are met, the IRB can approve research without direct benefit to a child if it entails a minor increase over minimal risk and is likely to yield generalizable knowledge relevant to the child's condition. Even beyond this from the European point of view already rather liberal risk limit the FDA Commissioner may approve the research without any concrete criteria being laid down for this extraordinary approval.

There are different ways in which the national legal systems give regard to the will and the understanding of the incompetent or not fully competent research subject, be it a minor or an incapacitated adult. The EU Directive prescribes for both groups that the parents' or legal representatives' consent must represent the presumed will of this subject. Furthermore, the latter must have received information according to its capacity of understanding, and the explicit wish of a subject who is capable of forming an opinion and assessing this information to refuse participation or to be withdrawn from the clinical trial at any time must be considered by the investigator. This consideration should end up with the exclusion of a refusing minor if he obtains no direct benefit from participation, as only such a solution corresponds with his well-being, whereas in case of expected direct benefits it is up to the parents to decide whether from their point of view the health advantage for the minor is more important than his will. German law goes further than the rule of the EU Directive in so far as in § 40 IV no. 3 cl. 4 AMG it not only asks for consideration of the minors will, but demands his co-consent. That is the rule of Austrian law, too, and the same applies to Portuguese law, which provides a right of veto for children able to evaluate the information and to formulate an opinion. The consent of children capable of understanding in addition to that of their parents is also required in Japan, from the age of 13 years on in writing, from 7 years on orally, in Australia and finally in South Africa, where the refusal of the minor in case of non-therapeutic research always takes precedence. In the USA the FDA rules determine the level of protection according to the level of risk. In case of minimal risk (risk similar to that encountered in ordinary life or with routine physical or psychological tests) only one parent must consent and the assent of the child can be waived. The same applies if the risk is higher, but an important enough direct benefit for the child is expected and not otherwise available. For research promising no direct benefit to the child, but entailing only a minor increase over minimal risk and likely to yield generalizable knowledge relevant to the child's condition, both parents must consent and the child's assent should be obtained, if possible, but does not seem to be a compulsory requirement. In some legal systems, e.g. in Australia, the ethics committee may approve research to which only the minor himself consents if he is mature enough to understand the relevant information and to give consent (and the research involves no more than low risk). Usually, however, this should only be allowed if the research is a therapeutic one and if the parents cannot be reached in time because generally for not indicated measures the will of the parents must at least be considered in the interest of the child's well-being.

The GCP-Directive has brought an important harmonisation for Europe by prescribing that an Ethics Committee shall give its opinion before a clinical trial commences on any issue requested. The compulsory consultation of an ethics committee is the international standard nowadays, as the national reports from all continents presented here show. Something the European Union has not tried is to lay down substantive requirements for the type and composition of ethics committees, as Art. 9(1) of the GCP-Directive only demands that the member states take the measures necessary for establishment and operation of ethics committees. As a consequence the reports give a colourful picture of all forms of organisation.

In part we find local as well as central and appeal committees, e.g. in Denmark, Portugal, Israel, South Africa and originally in Turkey. In other countries like Germany, Austria, Japan, South Korea, the United States and now Turkey there are no such central committees. In Germany ethics committees have been established by medical faculties or university and other big clinics, also by the *Ärzttekammern* (state medical boards), and in addition by private organisations. In Austria besides committees of clinics there are those which have to be set up by the regional governments. In Australia ethics committees have been established by most institutes conducting human research; in addition to those, since 2004 there are non institutional committees which can be asked for review by all research institutions. The size of the committees and the rules for their composition differ so substantially that I will not go into details here. The minimum number of members has been set at 5 persons by the Guideline E6 of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), to which the EU, Japan and the USA belong. But many countries go beyond this minimum. Varying goals have an impact on the composition of the committees, as there are, especially in the US, the inclusion of both men and women, differing weight given to lay members, including those representing patients or handicapped persons, the participation of non-medical experts like lawyers and biometricians, and thank god, of course, doctors and pharmacists with special expertise. None of the countries discussed here separates—as has been mentioned for Great Britain—between committees that evaluate the scientific value and others that judge about ethical questions. But a high lay participation, like in New Zealand 50% and in Denmark 60%, will tend to put the ethical judgement more in the foreground than the scientific one.

At this point I will stop, although many other interesting points ask for comparison, not least trials with emergency patients, the questions of liability and insurance and, to add one more issue, the admissibility of financial inducements.

In spite of many differences between the legal systems there is already a considerable degree of harmonisation, not only in Europe, but in comparison to the other laws presented at the symposium. There seem to be two reasons for this advancement of unity. First of all, it is the ethical base offered by the steadily developed Declaration of Helsinki; secondly, it is the cooperation within the already mentioned International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use and the implementation of the resulting guidelines. The American reporter, Prof. Jost, has pointed out with good reason that not least the globalisation of the pharmaceutical market creates incentives for harmonisation. One may hope that here globalisation will, contrary to the financial markets, not end up in lowering, but in further raising the standards for the protection of human research subjects.