

Medizinische Forschung an Minderjährigen (Kinder und Jugendliche)

I. Relevante Rechtsmaterien (Auswahl)

A. Die **Klinische Prüfung von Arzneimitteln** im **Arzneimittelgesetz** detailliert geregelt (§§ 28 bis 48 AMG). In Tirol ist bei der Prüfung von Arzneimitteln auch das **Tiroler Krankenanstaltengesetz** zu befolgen, in anderen Bundesländern sind die entsprechenden Landeskrankenanstaltengesetze zu beachten. Im geltenden AMG sind die folgenden Rechtsakte im Großen und Ganzen umgesetzt.

Die Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ist (als Interpretationshilfe) ebenso zu beachten wie die seit 26.01.2007 in Kraft getretene „**Verordnung 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel**“ – diese Verordnung ist unmittelbar anwendbares Europäisches Recht und bricht entgegenstehendes österreichisches Recht.

Vor Bedeutung sind weiters die **Konvention des Europarats zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin** und das darauf aufbauende Zusatzprotokoll Forschung.

Die Normen der International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use – harmonised tripartite guideline for **Good Clinical Practice** (Version 1996) sind weltweiter Standard für die klinische Forschung an Menschen und müssen unbedingt eingehalten werden. Die Regeln der **ICH-GCP** finden Sie unter <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>, sie sind für die EU verbindlich seit 1966.

B. Die **Klinische Prüfung von Medizinprodukten** im **Medizinproduktegesetz** detailliert geregelt (§§ 39 bis 66 MPG). In Tirol ist bei der Prüfung von Medizinprodukten auch das TirKAG zu beachten, in anderen Bundesländern die entsprechenden Landeskrankenanstaltengesetze.

C. Die **Anwendung neuer medizinischer Methoden** ist im (Bundes-)Kranken- und Kuranstaltengesetz und im Tiroler Krankenanstaltengesetz rudimentär geregelt (§ 8c KAKuG; § 12a TirKAG).

D. Hinsichtlich **angewandter medizinischer Forschung an Menschen** regelt das Universitätsgesetz 2002 nur die Einrichtung der Ethikkommission (§ 30 UG 2002).

E. Der **Satzungsteil „Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Medizinischen Universität Innsbruck“** ist auch verbindlich.

Der „Scientific Integrity Board“ der MUI arbeitet derzeit Vorschriften über die klinische Forschung an Menschen auf Universitätsebene aus. Und die Österreichische Agentur für Gesundheit

und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) hat in Aussicht gestellt, ein umfassendes Kompendium zu verfassen insbesondere mit SOPs für Prüfer über die Durchführung klinischer Studien.

II. Die Klinische Prüfung von Arzneimitteln

A. Allgemeine Voraussetzungen

a. Arzneimittel

Definition in § 1 Abs 1 Z 1 bis 3 AMG: Arzneimittel sind „Stoffe“ – extrem weiter Stoffbegriff (§ 1 Abs 4 AMG): chemische Elemente, Pflanzen(bestandteile) in jeglicher Form, Körperteile, -bestandteile, Stoffwechselprodukte von Mensch in jeglicher Form - oder „Zubereitung von Stoffen“, die **nach allgemeiner Verkehrsauffassung dazu dienen** (objektive Zweckbestimmung) oder **nach Art und Form dazu bestimmt sind** (subjektive Zweckbestimmung), **bei Anwendung am oder im menschlichen Körper** unter anderem

1. „Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen
3. vom menschlichen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.

Erfüllt ein Produkt sowohl die Definition des Arzneimittels, als auch die Definition eines anderen Gesetzes - zB ein Medizinprodukt -, dann ist nach AMG vorzugehen (**Primat des AMG**; § 1 Abs 3a AMG).

b. Die Klinische Prüfung eines Arzneimittels

Die **Klinische Prüfung** ist die systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem **Prüfungsteilnehmer** mit dem **Ziel, Wirkungen des Prüfpräparats** zu erforschen oder nachzuweisen; **Nebenwirkungen des Prüfpräparats** festzustellen oder die **Resorption**, die **Verteilung**, den **Stoffwechsel** und die **Ausscheidung des Prüfpräparats** zu untersuchen Laut (§ 2a Abs 1 AMG).

Unter **multizentrischer klinischer Prüfung** versteht § 2a Abs 2 AMG die Prüfung, die nach einem einzigen Prüfplan an mehreren Prüfzentren durch mehrere Prüfer durchgeführt wird.

c. Die Anwendungsbeobachtung

Keine klinische Prüfung eines Arzneimittels ist die **Anwendungsbeobachtung** (§ 2a Abs 1 letzter Satz AMG). Sie beschränkt sich darauf, die im Wesentlichen von Forschungsinteressen unbeeinflusste Therapie zu dokumentieren.

Eine **Anwendungsbeobachtung** (§ 2a Abs 3 AMG) liegt nur dann vor, wenn **vier Bedingungen zugleich** erfüllt sind (§ 3a Abs 3 AMG):

Es handelt sich um die systematische Untersuchung einer (zugelassenen) **Arzneispezialität** (§ 1 Abs 5 AMG),

1. die ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird
2. es dürfen keine (studienbedingten) zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig sein
3. es darf zu keinen (studienbedingten) zusätzlichen Belastungen des Patienten kommen
4. die Behandlungsstrategie darf nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt worden sein – insbesondere keine Randomisierung –, sie muss der medizinischen Praxis entsprechen und die Entscheidung der Verordnung der Arzneispezialität muss von der Entscheidung getrennt worden sein, einen Patienten in die Anwendungsbeobachtung einzubeziehen.

d. Grundsätze und Voraussetzungen klinischer Prüfungen von Arzneimitteln (Auswahl)

In den §§ 28 – 48 AMG sind die **Grundsätze und die Voraussetzungen der klinischen Prüfung eines Arzneimittels** detailliert geregelt.

Drei ethische Prinzipien sind dabei immer zu beachten:

- Prinzip der Leidminderung
- Prinzip der Autonomie des Prüfungsteilnehmers
- Prinzip des Gemeinwohls

Die Normen der ICH-GCP und der RL-GCP sind immer zu beachten, die **Phasenfolge** (I, II, III und IV) ist immer zu beachten.

Nach dem AMG sind insbesondere folgende Punkte zu beachten (Auswahl):

1. Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden (§ 28 AMG),

- wenn objektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, dass die Ziele des § 2a Abs 1 AMG auch tatsächlich erreicht werden und
- wenn bereits Angaben über relevante physikalische und chemische Daten oder biologische Eigenschaften und
- wenn dem jeweiligen Stand der Wissenschaft entsprechende aussagefähige Ergebnisse nichtklinischer Prüfungen vorliegen.

Die **ärztliche Heilbehandlung** dagegen dient „nur“ der individuellen Heilung des Kranken mit wissenschaftlich anerkannten Methoden (§ 49 Abs 1 ÄrzteG; § 12 Abs 3 TifKAG). Und der **individuelle Heilversuch** („compassionate use“) steht nur am Ende der bis dahin nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft durchgeföhrten erfolglosen Krankenbehandlung.

2. **Prinzip der Leidminderung – Verhältnismäßigkeitsgrundsatz – Unerheblichkeit der Gesundheitsgefahr/überwiegender Vorteil für den Prüfungsteilnehmer** (§ 29 Abs 1 und 2 AMG)

Bei der Planung, Anlage und Durchführung der klinischen Prüfung sind die **gesundheitlichen Risiken und Belastungen für die Prüfungsteilnehmer** immer **so gering, wie möglich**, zu halten (Prinzip der Leidminderung; § 29 Abs 1 AMG).

Die Prüfung darf nur durchgeführt werden,

- wenn die Risiken für die Prüfungsteilnehmer im Verhältnis zu den erwarteten Ergebnissen der Prüfung für die Medizin vertretbar sind (**Verhältnismäßigkeitsgrundsatz**; § 29 Abs 2 1. Halbsatz AMG) und
- überdies die nicht auszuschließende Gesundheitsgefahr für die Prüfungsteilnehmer nicht erheblich ist oder überwogen wird vom zu erwartenden Gesundheitsvorteil für den Prüfungsteilnehmer (**Unerheblichkeit der Gesundheitsgefahr/Gesundheitsvorteil**; § 29 Abs 2 2. Halbsatz AMG).

3. Primat der klinischen Prüfung an gesunden Probanden (§ 29 Abs 3 AMG)

Grundsätzlich darf die Prüfung **nur an gesunden Probanden** durchgeführt werden. An **Patienten** darf die Prüfung nur durchgeführt werden, wenn

- gesunde Probanden einer erheblichen Gesundheitsgefahr ausgesetzt werden durch das Prüfpräparat oder wenn an Probanden keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielbar sind; oder wenn es
- nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, beim Patienten die Krankheit oder ihren Verlauf zu erkennen, zu heilen, zu lindern oder ihn vor weiteren Krankheiten zu schützen.

4. Aufgaben des Sponsors (§§ 31, 32 AMG)

Der **Sponsor** ist eine physische oder juristische Person (GmbH, AG, Universität), die die Verantwortung für die Planung, Einleitung, Betreuung und Finanzierung der Prüfung übernimmt. Der **Prüfer** hat **auch die Pflichten des Sponsors** zu übernehmen, wenn er – zB bei einer **akademischen Eigenstudie** - die klinische Prüfung unabhängig vom Arzneimittelhersteller und in voller Eigenverantwortung durchführt vom Hersteller des Arzneimittels (§ 2a Abs 16 AMG).

Der **Prüfer** darf nach § 2a Abs 11 AMG nur ein zur selbständigen Berufsausübung in Österreich berechtigter Arzt/Zahnarzt, er ist für die Durchführung der Prüfung verantwortlich – prüft ein Team an einem Prüfzentrum, ist der verantwortliche Leiter des Teams der Prüfer (§ 2a Abs 16 AMG).

Einige Aufgaben des Sponsors (§§ 31, 32 AMG)

- die Erarbeitung detaillierter **Verfahrensvorschriften (SOPs)** und die Sorge um ihre Einhaltung (§ 31 AMG)
- die Auswahl eines geeigneten Prüfers (§ 31 Abs 1 Z 1 AMG)
- die Erlangung der Zustimmung des Prüfers, die Prüfung nach dem Prüfplan und gesetzeskonform durchzuführen (§ 31 Abs 1 Z 2 AMG)
- die Beurteilung des Prüfplans und die Mitteilung von Änderungen des Prüfplans nach Prüfungsbeginn an die Ethikkommission (§ 31 Abs 1 Z 3 AMG)
- die schriftliche Information des Prüfers über (neue) nichtklinische und klinische Daten und Ergebnisse (§ 31 Abs 1 Z 4 AMG)
- die Stellung des **Antrags auf Genehmigung der Prüfung durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen** (§ 41 Abs 1 AMG) vor Prüfungsbeginn (§ 31 Abs 1 Z 5 AMG)
- die **Befassung der Ethikkommission vor Prüfungsbeginn** (§ 31 Abs 1 Z 5 AMG)
- die Angabe gegenüber der Ethikkommission über das Ausmaß, in dem die Teilnahme von Prüfern, Personal und Versuchspersonen entgolten wird (§ 12a Abs 5 lit e TirKAG)

- der **Abschlußbericht** nach Beendigung der Prüfung an das BASG und die Ethikkommission innerhalb von 90 Tagen oder der **Abbruchbericht** innerhalb von 15 Tagen (§ 31 Abs 1 Z 4 AMG)
- die **Meldung** der Prüfung vor Prüfungsbeginn und der Beendigung der Prüfung an den **ärztlichen Leiter** der Krankenanstalt (§ 31 Abs 1 Z 6 AMG)
- die Besorgung fachlich qualifizierter **Monitore** – sie sind verantwortlich für die Überwachung und den Bericht über den Fortgang der Prüfung und die Überprüfung der Daten (§ 2a Abs 8 AMG) – und, falls erforderlich, die Besorgung weiteren unterstützenden Forschungspersonals (§ 31 Abs 1 Z 8 AMG)
- die **Dokumentation** aller **unerwünschten Ereignisse**, ihre Bewertung und die Erfreigung angemessener Maßnahmen und die **Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen** (§ 31 Abs 1 Z 9 AMG)
- die Sicherstellung des zusammenfassenden **Abschlußberichts** (§ 31 Abs 1 Z 10 AMG)
- der Abschluss der **verschuldensunabhängigen Personenschadensversicherung** der Prüfungsteilnehmer (§ 31 Abs 1 Z 11 AMG) – auf diesen Versicherungsvertrag muss nach § 31 Abs 2 AMG unter anderem österreichisches Recht anwendbar sein, die Versicherungsansprüche müssen in Österreich einklagbar sein und der Umfang der Versicherung muss in **angemessenem Verhältnis zum Risiko** der Prüfungsteilnehmer stehen.
- die Vorsorge für die **ausreichende Haftpflicht- und Rechtsschutzversicherung des Prüfers** (§ 31 Abs 1 Z 12 AMG)
- die Vereinbarung mit dem Prüfer über die Verteilung der Verantwortlichkeiten hinsichtlich der Befassung der Ethikkommission, der Datenübermittlung und –aufbewahrung, der biometrischen Auswertung, der Berichterstellung und der Veröffentlichungsmodalitäten (§ 31 Abs 1 Z 13 AMG)
- die Vorsorge, dass den Prüfungsteilnehmern eine **Kontaktstelle** zur Verfügung steht zur Einholung weiterer Informationen (§ 31 Abs 1 Z 14 AMG) – in Tirol die „Tiroler Patientenvertretung“
- der Kostenbeitrag für die Beurteilung durch die Ethikkommission (§ 31 Abs 1 Z 15 AMG)

5. Ausschluss der Kostentragung durch den Prüfungsteilnehmer und die Sozialversicherungsträger für die Prüfpräparate

Weder den Prüfungsteilnehmern, noch den „österreichischen Sozialversicherungsträgern“ dürfen aus der Bereitstellung des Prüfpräparats Kosten entstehen – Ausnahme: in Österreich zugelassene Arzneispezialität, primär individueller Nutzen bei Lebensgefahr usw (§ 31 Abs 3 AMG).

6. Die Aufgaben des Monitors

Der Monitor, der qualifiziert sein muss, die Prüfung fachkundig zu betreuen, hat für die Kommunikation zwischen Prüfer und Sponsor zu sorgen (§ 33 AMG).

Unter anderem muss er

- den Prüfer vor, während und nach Abschluss der Prüfung besuchen, um die Einhaltung des Prüfplans zu kontrollieren und sicherzustellen, dass alle Daten korrekt und vollständig erfasst und dokumentiert werden (§ 34 Z 1 AMG)
- Vergleich der Eintragungen in den Originalbefunden mit den Eintragungen in den Prüfbögen (§ 34 Z 3 AMG)

- Information des Prüfers über Fehler und Auslassungen (§ 34 Z 3 AMG)
- Überprüfung der Sicherheit und Angemessenheit der Aufbewahrung, Aus- und Rückgabe, der Dokumentation über die Versorgung der Prüfungsteilnehmer mit dem Prüfpräparat (§ 34 Z 5 AMG)
- schriftlicher Bericht an den Sponsor nach jedem Besuch beim Prüfer und über jeden wesentlichen Kontakt mit dem Prüfer (§ 34 Z 6 AMG).

7. Die Aufgaben des Prüfers

Prüfer darf nur ein Arzt/Zahnarzt mit der Berechtigung zur selbständigen Ausübung in Österreich sein. Er muss **überdies drei Eigenschaften** aufweisen, und zwar

- über entsprechende Kenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiet der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (§ 35 Abs 1 Z 1 AMG) und
- über entsprechende Kenntnisse und Erfahrungen auf dem vorgesehenen Indikationsgebiet (§ 35 Abs 1 Z 2 AMG) und
- über Kenntnisse auf den einschlägigen Gebieten der nichtklinischen Medizin, insbesondere auch über Biometrie (§ 35 Abs 1 Z 3 AMG) verfügen.

Den Nachweis über die Eignung des Prüfers muss der Prüfer gegenüber dem BASG und dem Sponsor erbringen (§ 35 Abs 2 AMG).

Einige **Aufgaben des Prüfers**. Er muss:

- sich mit den **Eigenschaften des Prüfpräparats eingehend vertraut machen** und sicherstellen, dass er über genügend Zeitressourcen verfügt, die Prüfung durchzuführen und zu beenden oder für entsprechenden Ersatz zu sorgen (§ 36 Z 1 AMG)
- Vorsorge treffen, dass ausreichend Personal und angemessene Einrichtung für die Prüfung vorhanden ist (§ 36 Z 2 AMG)
- den **Prüfplan unterzeichnen und schriftlich mit Unterschrift bestätigen**, dass er ihn gelesen und zur Kenntnis genommen hat und die **Prüfung gemäß dem Prüfplan und unter Einhaltung der Gesetze durchführen** wird (§ 36 Z 3 AMG)
- die **Einwilligung des Prüfungsteilnehmers nach Aufklärung** vor Einschluss in die klinische Prüfung entsprechend § 38 AMG **erwirken** (§ 36 Z 4 AMG) – bei der Aufklärung muss er nach § 12a Abs 5 lit c TirKAG klarstellen, wenn dem Prüfungsteilnehmer kein persönlicher Nutzen aus der Teilnahme erwächst
- die Daten korrekt erheben, festhalten und berichten, den Umgang mit der verschlüsselten Zuordnung zu Behandlungsgruppen und die Dokumentation mit äußerster Sorgfalt handhaben und sicherstellen, dass der Behandlungsschlüssel ausschließlich unter den im Prüfplan angegebenen Umständen gebrochen wird (§ 36 Z 8 AMG)
- dem Sponsor unverzüglich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichten und die notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer treffen (§ 36 Z 9 AMG)
- alle Daten zum Zweck eines Audits oder einer Inspektion zugänglich machen (§ 36 Z 10 AMG)
- die Erstellung des Abschlussberichts gewährleisten und ihn eigenhändig unterzeichnen (§ 36 Z 11 AMG).

8. Die Planung, Durchführung und Auswertung einer klinischen Prüfung

Jeder Prüfung ist ein **Prüfplan** zu Grunde zu legen, der die Auswertbarkeit und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet und alle für die Fragestellung relevanten Kriterien enthält (§ 37 Abs 1 AMG).

Die **biometrische Beurteilung** muss vor Beginn und während des gesamten Ablaufs der Prüfung gewährleistet sein (§ 37 Abs 2 AMG).

Inhalt des Prüfplans (Auswahl):

- Definition des/der Zielkriteriums/ien (§ 37 Abs 3 Z 1 AMG)
- Beschreibung des Prüfdesigns und der statistisch erforderlichen Fallzahl/en (§ 37 Abs 3 Z 2 AMG)
- Dauer der klinischen Prüfung und Abbruchkriterien (§ 37 Abs 3 Z 3 AMG)
- Ein- und Ausschlusskriterien (§ 37 Abs 3 Z 4 AMG)
- Kriterien für Begleitherapien (§ 37 Abs 3 Z 5 AMG)
- Art der statistischen Analyse – spätere Abweichungen von der Planung müssen beschrieben und im Endbericht gerechtfertigt werden (§ 37 Abs 4 AMG)
- die Planung der statistischen Analyse (und ihre Ausführung) müssen durch einen qualifizierten Biometriker oder Statistiker durchgeführt oder bestätigt werden (§ 37 Abs 5 AMG)
- die Umstände einer Zwischenauswertung (§ 37 Abs 6 AMG).

Änderungen des Prüfplans nach Beginn der Prüfung durch den Sponsor sind nach § 37a AMG durchzuführen. Unter anderem sind bedeutsame Änderungen oder Änderungen, die sich auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer auswirken, dem BASG und der Ethikkommission zu melden.

9. Die Aufklärung und Einwilligung der Prüfungsteilnehmer („informed consent“)

Die Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn der Prüfungsteilnehmer **durch einen Arzt/Zahnarzt über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Prüfung aufgeklärt** worden ist **und seine Einwilligung** dazu erteilt hat (§ 38 Abs 1 AMG). Die Einwilligung ist jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufbar (§ 38 Abs 2 AMG).

Die **Aufklärung und Information** des Prüfungsteilnehmers muss **schriftlich und mündlich** gegeben werden und hat überdies die Information zu enthalten, dass die Ablehnung der Teilnahme an der Prüfung und das Ausscheiden aus Prüfung ohne nachteiligen Folgen, insbesondere für die weitere medizinische Versorgung des Prüfungsteilnehmers erfolgt („**Ablehnungs- und Widerrufsklausel**“; § 39 Abs 1 AMG). Weiters muss der Prüfungsteilnehmer darüber informiert werden, dass Daten bei einer Inspektion geprüft werden können und dass personenbezogene Informationen vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen (§ 39 Abs 3 AMG). Er und der Obsorgeberechtigte/Sachwalter müssen auch über den Versicherungsschutz informiert werden (§ 39 Abs 4 AMG).

Die **Einwilligung muss schriftlich gegeben und vom Prüfungsteilnehmer selbst datiert und unterschrieben werden** (§ 39 Abs 2 AMG).

10. Der Prüfungsbeginn

Vor Beginn der Prüfung muss der **Sponsor** einen **Genehmigungsantrag** beim **BASG** stellen und dabei alle für die Beurteilung des Antrags erforderlichen Unterlagen vorlegen. Weiters muss er **vor Beginn der Prüfung** die **Stellungnahme der Ethikkommission** einholen (§ 40 Abs 1 AMG). Für multizentrische Prüfungen reicht die Stellungnahme einer einzigen österreichischen Ethikkommission aus („Leitetethikkommission“; § 41b Abs 1 AMG).

11. Berichte etc über unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen (§§ 41d f AMG)

Unerwünschte Ereignisse sind schädliche Vorkommnisse, die einem Prüfungsteilnehmer widerfahren und die **nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang** mit der klinischen Prüfung stehen (§ 2a Abs 18 AMG).

Nebenwirkung ist jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat (**Kausalität bejaht**; § 2a Abs 19 AMG).

Sie werden zu **schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** und zu **schwerwiegenden Nebenwirkungen**, wenn sie unabhängig von der Dosis **tödlich** oder **lebensbedrohend** sind oder wenn sie eine **stationäre Behandlung** oder deren **Verlängerung** erforderlich machen oder zur **Invalidität** führen oder in **kongenitalen Anomalien** oder **Geburtsfehlern** bestehen (§ 2a Abs 20 AMG).

Über **alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** muss der Prüfer dem Sponsor unverzüglich Bericht erstatten (§ 41d Abs 1 AMG). Der Sponsor muss alle unerwünschten Ereignisse ausführlich dokumentieren (§ 41d Abs 4 AMG).

Alle wichtigen Informationen über **mutmaßlich schwerwiegende Nebenwirkungen**, die zum **Tod** geführt haben **oder lebensbedrohlich** gewesen sind, muss der Sponsor dem BASG und der Ethikkommission **so rasch wie möglich, längstens innerhalb von sieben Tagen** mitteilen (§ 41e Abs 1 AMG). Alle anderen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind den zuständigen Behörden und der Ethikkommission so rasch wie möglich, längstens innerhalb von 15 Tagen mitzuteilen.

11. Der Umgang mit Daten

Der Sponsor, Monitor und Prüfer müssen geeignete Maßnahmen setzen für die sorgfältige und vertrauliche Handhabung der anfallenden Daten (§ 46 Abs 1 AMG). Den Prüfplan, die Dokumentation usw muss der Sponsor **mindestens 15 Jahre** nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung **aufbewahren** (§ 46 Abs 2 AMG).

Daneben sieht das Datenschutzgesetz 2000 zahlreiche Besonderheiten vor. „Sensible Daten“ sind personenbezogene Daten aller Art (zB Name, Geburtsdatum, Adresse, Geschlecht und alle die Gesund betreffenden Daten; § 4 Z 2 DSG).

Bei „**indirekt personenbezogenen Daten**“ („Pseudonymisierung“) wird die Datengrundlage nicht vernichtet, das heißt mit Hilfe eines „Schlüssels“ kann die Verschlüsselung wieder aufgehoben und die Zuordnung zu einer bestimmten Person wieder hergestellt werden (§ 4 Z 1 DSG).

„**Anonymisierte Daten**“ liegen vor, wenn nach der Verschlüsselung keine Rückführung zur Person mehr möglich ist, zB weil kein Schlüssel angefertigt oder der Schlüssel vernichtet worden ist.

§ 36 Z 8 AMG verlangt keine Anonymisierung der Daten. Bei der **Einhaltung der Einwilligung** muss nach § 4 Z 14 DSG nicht nur darüber informiert werden, welche Daten erhoben und verarbeitet werden (Name, Adresse etc), sondern auch, wofür sie verwendet werden (Zweck der Untersuchung). Es muss auch informiert werden, wer auf diese Daten zugreifen kann (andere Forschungseinrichtungen, andere Pharmaunternehmen). Nach § 46 Abs 5 DSG muss der Personenbezug, soweit er nicht unbedingt nötig ist, aufgehoben werden (Verwendung von „Initialen“ oder Nummerncodes).

All dies ist nicht erforderlich, wenn die Daten vollständig anonymisiert werden – dann ist das DSG nicht anwendbar.

12. Die Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung

Der Sponsor muss immer best mögliche Qualität anstreben und deshalb insbesondere die organisatorischen, technischen und ethischen Faktoren beherrschen, die die Qualität der Prüfung beeinflussen. Alle Lenkungsmaßnahmen müssen auf die Verhütung unzulänglicher Qualität abzielen. Er hat ein adäquates System der Qualitätssicherung einzurichten (§ 47 Abs 1 AMG). Die weiteren einschlägigen Aufgaben regelt § 47 AMG.

B. Die klinische Prüfung eines Arzneimittels an Minderjährigen

Kinder und Jugendliche werden im hier interessierenden Rechtsbereich (Zivilrecht, Arzneimittelrecht) „**Minderjährige**“ genannt. Nach dem Allgemeinen Bürgerlichen Gesetzbuch sind Minderjährige die Menschen von der Geburt bis zur Vollendung des 18. Lebensjahrs (§ 21 Abs 2 ABGB).

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln an gesunden minderjährigen Probanden ist absolut unzulässig (argumentum e contrario aus § 42 Abs 1 Z 10 AMG).

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels an minderjährigen Patienten darf nur durchgeführt werden unter folgenden zusätzlichen Voraussetzungen:

1. Das zu prüfende Arzneimittel ist zum **Erkennen, zur Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten bei Minderjährigen** bestimmt und die **klinische Prüfung ist unbedingt erforderlich** zur Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an Erwachsenen oder durch andere Forschungsmethoden gewonnen worden sind (§ 42 Abs 1 Z 1 AMG).
2. Die **Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels** ist nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt, also **medizinisch indiziert**, beim minderjährigen Prüfungsteilnehmer Krankheiten zu erkennen, zu heilen oder zu lindern oder ihn vor Krankheiten zu schützen, sofern der mit der Teilnahme an der Prüfung verbundene Nutzen für den Prüfungsteilnehmer sein Risiko überwiegt („**eigennützige Forschung**“; § 42 Abs 1 Z 2 AMG).

Abweichend davon ist die Prüfung auch zulässig, wenn zwei Voraussetzungen zugleich erfüllt sind:

- die Prüfung hat **die wesentliche Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses** des Zustands, der Krankheit oder der Störung des Minderjährigen **zum Ziel** und kann **der Patientengruppe**, der der Prüfungsteilnehmer angehört, **nützen** („gruppennützige Forschung“; § 42 Abs 2 Z 1 AMG); und wenn überdies
- damit nur ein **minimales Risiko** oder **eine minimale Belastung für den Prüfungsteilnehmer** verbunden ist – damit sind geringfügige und vorübergehende Beeinträchtigungen, geringfügige und vorübergehende Symptome und Unannehmlichkeiten gemeint (§ 42 Abs 2 Z 2 AMG).

Es ist zweifelhaft, ob damit der unmittelbar anwendbaren Verordnung (EG) 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel vom 12. Dezember 2006 entsprochen wird, die die klinische Prüfung von Kinderarzneimitteln zur Beseitigung des „therapeutic orphanism“ und des extensiven „off-label-use“ von Erwachsenenmedikamenten forciert und die diese Einschränkungen nicht kennt.

3. Der „**Erziehungsberechtigte**“ hat nach adäquater Aufklärung seine **Einwilligung vor Prüfungsbeginn** nachweislich und schriftlich erteilt (§ 42 Abs 1 Z 3 AMG): Der im AMG so genannte „Erziehungsberechtigte“ ist der im ABGB so genannte **Obsorgeberechtigte**, das ist Person, die mit der Pflege und Erziehung betraut ist - beim ehelichen Kind sind das die Eltern und beim unehelichen Kind die Mutter (siehe §§ 144, 166 ABGB; uU ein Sachwalter nach den §§ 273 ff, 280 ff ABGB). Nach § 146 Abs 3 ABGB muss der Obsorgeberechtigte immer auf den Willen des Minderjährigen Bedacht nehmen.

4. Der minderjährige Prüfungsteilnehmer ist vor Beginn der Prüfung **seinen intellektuellen Fähigkeiten entsprechend** über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen durch einen im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer **aufzuklären** (§ 42 Abs 1 Z 4 AMG).

5. Die **Einwilligung** des hinsichtlich des Wesens, der Bedeutung, Tragweite und Risiken der Prüfung **einsichts- und urteilsfähigen Minderjährigen** muss vorliegen (§ 42 Abs 1 Z 5 AMG).

6. Jeder Minderjährige, **auch der nicht einwilligungsfähige**, hat das Recht, die Teilnahme an der Prüfung abzulehnen oder aus ihr auszuscheiden, was vom Prüfer zu berücksichtigen ist (**Vetorecht**; § 42 Abs 1 Z 5 AMG).

7. Der jederzeitige **Widerruf der Einwilligung** (durch den Obsorgeberechtigten, durch den Prüfungsteilnehmer) ohne irgendeinen Nachteil für den Minderjährigen muss möglich sein (§ 42 Abs 1 Z 6 AMG).

8. Außer einer Aufwandsentschädigung dürfen **keine finanziellen oder sonstigen Anreize** mit der Teilnahme an der Prüfung verbunden werden (§ 42 Abs 1 Z 7 AMG).

9. Die Prüfung muss **so geplant** sein, dass sie mit Rücksicht auf die Erkrankung und auf das Entwicklungsstadium des Minderjährigen mit **möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken** verbunden ist – Messen, Wiegen, Befragen, die Auswertung von Speichel-, Urin-, Stuhl- und Blutproben, die zusätzliche Entnahme von Blut aus einer bereits für diagnostische oder therapeutische Zwecke gelegten Kanüle, Kapillarblutentnahmen werden solche „minimalen“ Belastungen sein; nicht aber mehr die rein studienbedingte

Punktion einer peripheren Vene. Die **Risikoschwelle** und der **Belastungsgrad** muss **im Prüfplan definiert** und während der Prüfung **ständig überprüft** werden (§ 42 Abs 1 Z 8 AMG).

10. Der Prüfplan muss von einer **Ethikkommission befürwortet** worden sein, die entweder selbst über **Kenntnisse** auf dem Gebiet der **Kinder- und Jugendheilkunde** verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf diesem Gebiet beraten lässt (§ 42 Abs 1 Z 9 AMG).

11. **Im Zweifel müssen die Interessen des minderjährigen Patienten immer über den öffentlichen oder wissenschaftlichen Interessen stehen** (§ 42 Abs 1 Z 10 AMG).

C. Sanktionen bei Rechtsverstößen

Sämtliche vorsätzlichen und fahrlässigen Zu widerhandlungen gegen die einschlägigen Normen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nach den §§ 28 bis 46 AMG oder einer Verordnung nach § 47 AMG sind als Verwaltungsbürtretung nach § 84 Abs 1 Z 18 AMG strafbar und mit Geldstrafe bis zu 25.000 Euro, im Wiederholungsfall bis zu 50.000 Euro bedroht. Der Versuch ist strafbar.

An die zivilrechtliche Verantwortlichkeit (Schadenersatz), an die disziplinarrechtliche Verantwortlichkeit bei Verletzung auch zB der Satzung der MUI und an die strafgerichtliche Verantwortlichkeit wegen (fahrlässiger) Körperverletzung oder anderer Delikte wie Urkunden- oder Beweismittelfälschung sei erinnert.

III. Die Klinische Prüfung von Medizinprodukten

Die klinische Prüfung von Medizinprodukten (Legaldefinition in § 2 Abs 1 MPG) ist in den §§ 39 bis 66 MPG detailliert geregelt und folgt im Großen und Ganzen denselben Regeln wie das AMG (Befassung der Ethikkommission vor Beginn der Prüfung, Qualifikation des Prüfers, Versicherungspflicht, Prüfplan, Umgang mit Daten, Qualitätssicherung etc).

In Tirol ist auch das TirKAG zu beachten (Klarstellung in der Aufklärung der Prüfungsteilnehmer, wenn ihnen kein persönlicher Nutzen aus der Teilnahme erwächst nach § 12a Abs 5 lit c TirKAG und Angabe gegenüber der Ethikkommission über Ausmaß, in dem die Teilnahme von Prüfern, Personal und Versuchspersonen entgolten wird (§ 12a Abs 5 lit e TirKAG)).

Nach § 51 MPG darf die klinische Prüfung eines Medizinprodukts an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn **folgende Voraussetzungen kumulativ** vorliegen:

- das zur prüfende Medizinprodukt ist zur Verwendung an Minderjährigen bestimmt (§ 51 Z 1 MPG)
- das zu prüfende Medizinprodukt ist nach den Erkenntnissen der Wissenschaft angezeigt, dem minderjährigen Prüfungsteilnehmer zu nutzen („**eigenständige Forschung**“; § 51 Z 1 MPG; keine „gruppennützige Forschung erlaubt!“)
- die Prüfung an Erwachsenen lässt keine ausreichenden Prüfungsergebnisse erwarten (§ 51 Z 3 MPG)
- der hinreichend aufgeklärte Obsorgeberechtigten erteilt nachweislich die Einwilligung (§ 51 Z 4 MPG)

- im Falle eines nicht unerheblichen Risikos stimmt zusätzlich das Vormundschaftsgericht zu (§ 51 Z 4 MPG)
- der Minderjährige, der das achte Lebensjahr vollendet hat, oder der jüngere Minderjährige willigt nach hinreichender altersgerechter Aufklärung ein (gesetzliche Vermutung der Diskretions- und Dispositionsfähigkeit der über acht Jahre alten Minderjährigen?; § 51 Z 5 MPG).

Sämtliche vorsätzlichen und fahrlässigen Zu widerhandlungen gegen die einschlägigen Normen der klinischen Prüfung von Medizinprodukten nach den §§ 39 bis 65 MPG oder einer Verordnung nach § 66 MPG sind als Verwaltungsübertretung nach § 111 Z 13 MPG strafbar und mit Geldstrafe bis zu 25.000 Euro, im Wiederholungsfall bis zu 50.000 Euro bedroht. Der Versuch ist nicht strafbar.

Auch hier sei an die zivilrechtliche Verantwortlichkeit (Schadenersatz), an die disziplinarrechtliche Verantwortlichkeit und an die strafgerichtliche Verantwortlichkeit wegen (fahrlässiger) Körperverletzung erinnert.

IV. Die Prüfung neuer medizinischer Methoden

Neben der klinischen Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist auch die **Prüfung der Anwendung neuer medizinischer Methoden** im (Bundes-)Kranken- und Kuranstaltengesetz und im Tiroler Krankenanstaltengesetz rudimentär geregelt (§ 8c KAKuG; § 12a TirKAG).

Neue medizinische Methoden sind Methoden, die auf Grund der Ergebnisse der Grundlagenforschung und angewandten Forschung sowie unter Berücksichtigung der ärztlichen Erfahrung die Annahme rechtfertigen, dass eine Verbesserung der medizinischen Versorgung zu erwarten ist, die jedoch in Österreich noch nicht angewendet werden und einer methodischen Überprüfung bedürfen (§ 8c Abs 3 KAKuG).

§ 8c Abs 2 KAKuG trägt der Ethikkommission auf, unter anderem zu beurteilen:

- die an der Prüfung der neuen medizinischen Methode mitwirkenden Personen
- den Prüfplan im Hinblick auf die Zielsetzung und die wissenschaftliche Aussagekraft und auf das Nutzen/Risiko-Verhältnis
- die Art und Weise, in der die Auswahl der Pfleglinge durchgeführt wird und in der Aufklärung und Zustimmung zur Teilnahme erfolgen
- die Vorkehrungen, die für den Eintritt eines Schadensfalls im Zusammenhang mit der Anwendung einer neuen medizinischen Methode getroffen werden.

Die Ethikkommission wendet bei dieser Prüfung per analogiam die einschlägigen Bestimmungen des AMG an. Das heißt, der Prüfer wird sich in diesen Punkten am AMG orientieren müssen.

Vor der Anwendung einer neuen medizinischen Methode muss der **Leiter der Organisationseinheit**, in deren Bereich die neue medizinische Methode angewendet werden soll, die Ethikkommission befassen (§ 8c Abs 3 KAKuG), und zwar „rechtzeitig“ (§ 12a Abs 3 TirKAG).

Nach dem TirKAG wird weiters verlangt:

- die Meldung des biomedizinischen Forschungsvorhabens in einer Krankenanstalt an den ärztlichen Leiter vor deren Beginn unter Anschluss der Stellungnahme der Ethikkommission durch den Sponsor (§ 12a Abs 4 TirKAG)
- die Meldung der Beendigung der Prüfung an den ärztlichen Leiter und die Übermittlung der Abschrift an die Ethikkommission (§ 12a Abs 4 TirKAG)
- die Klarstellung in der Aufklärung der Prüfungsteilnehmer, wenn ihnen kein persönlicher Nutzen aus der Teilnahme erwächst (§ 12a Abs 5 lit c TirKAG)
- die Angabe gegenüber der Ethikkommission über Ausmaß, in dem die Teilnahme von Prüfern, Personal und Versuchspersonen entgolten wird (§ 12a Abs 5 lit e TirKAG)
- die Angabe gegenüber der Ethikkommission über die Art und Weise, in der sichergestellt wird, dass allen Mitarbeitern, die in die Durchführung des biomedizinischen Forschungsvorhabens oder in die Betreuung der Versuchspersonen eingebunden sind, alle relevanten Informationen zur Verfügung stehen (§ 12a Abs 5 lit e TirKAG)
- die Information der Ethikkommission durch den Prüfer über nachträgliche Änderungen des Prüfplans und über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der klinischen Prüfung auftreten (§ 12a Abs 11 TirKAG)
- die unverzügliche und schriftliche Information der Ethikkommission durch den Prüfer auch über nicht klinische und gegebenenfalls vorhandene klinisch relevante Daten und Ergebnisse, die während des Verlaufes der klinischen Prüfung verfügbar werden (§ 12a Abs 11 TirKAG)
- die erneute Befassung der Ethikkommission bei nachträglicher Änderung des Prüfplans, die möglicherweise zu einer Erhöhung des Risikos führen (§ 12a Abs 11 TirKAG).

Hinsichtlich der Prüfung der Anwendung neuer medizinischer Methoden an Minderjährigen gibt es keine speziellen Rechtsvorschriften. Es sind dabei wohl die einschlägigen Bestimmungen des AMG analog anzuwenden.

Die vorsätzliche oder fahrlässige Nichtbefassung der Ethikkommission vor Prüfungsbeginn oder bei nachträglicher Änderung des Prüfplans, ist nach § 64 Abs 1 lit d TirKAG als Verwaltungsübertretung mit 21.800 Euro Geldstrafe bedroht.

V. Die Prüfung sonstiger angewandter medizinischer Forschung

§ 30 Abs 1 Universitätsgesetz 2002 trägt der Ethikkommission neben der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und der Anwendung neuer medizinischer Methoden **auch die Prüfung angewandter medizinischer Forschung an Menschen** auf - zB Erprobung eines Psychotests.

Nach weit verbreiteter Ansicht handelt es sich dabei um eine reine Organisationsvorschrift über die Einrichtung der universitären Ethikkommission, aus der zB die Pflicht zur Befassung der Ethikkommission vor Beginn der Forschung nicht abgeleitet werden kann.

Nach § 6 Satzungsteil „Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Medizinischen Universität Innsbruck“ aber unterstehen die „Durchführenden“ wissenschaftlicher Arbeiten, die Fragen der Ethik berühren, den Weisungen und Empfehlungen der lokalen Ethikkommission. Daraus

ergibt sich ME wenigstens in diesen Fällen die Pflicht zur Befassung der Ethikkommission mit dem Forschungsvorhaben vor Prüfungsbeginn.

Da sich die Ethikkommission bei der Beurteilung auch dieser Forschungsvorhaben an den grundlegenden Normen des AMG hinsichtlich Prüfplan, Kosten-/Nutzen-Abwägung, Einwilligung etc orientiert, wird es der Forscher auch tun.

Hinsichtlich der Prüfung der angewandten Forschung an minderjährigen Menschen gibt es keine speziellen Rechtsvorschriften. Es sind dabei wohl die einschlägigen Bestimmungen des AMG analog anzuwenden.