

Ulrike Riedel  
Rechtsanwältin  
[ulrikeriedel@t-online.de](mailto:ulrikeriedel@t-online.de)

Berlin, den 21. 01. 04

**(13) Ausschuss für Gesundheit  
und Soziale Sicherung  
Ausschussdrucksache  
0442  
vom 21.01.04  
  
15. Wahlperiode**

Schriftliche Stellungnahme

zum

Gesetzentwurf der Bundesregierung

„Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes,  
BT-Drs. 15/210

Die nachfolgende Stellungnahme beschränkt sich im wesentlichen auf die §§ 40 bis 42 des Gesetzentwurfes und dabei auf grundlegende Fragen. Eine vollständige Stellungnahme zu allen Einzelheiten der Regelungen ist in der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit und in Ermangelung eines Fragenkataloges nicht möglich gewesen. Am Schluss werden Fragen der Xenotransplantation und der klinischen Prüfung von Arzneimitteln speziell an Frauen behandelt.

Mit den §§ 40 bis 42 des Gesetzentwurfes werden die von der GCP-Richtlinie<sup>1</sup> aufgestellten Anforderungen an die Zulässigkeit klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen umgesetzt.

**A. Vorbemerkung: Erforderliche Begriffsklärungen für die rechtliche und ethische Bewertung klinischer Prüfungen:**

Grundlegender Ausgangspunkt für die medizinethische und verfassungsrechtliche Bewertung von Regelungen zur Forschung am Menschen ist die Unterscheidung zwischen *fremd- und eigennütziger Forschung*. Diese Begriffe werden in der Medizinethik und im Recht aus der Sicht der betroffenen

---

<sup>1</sup> Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 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

Versuchsperson definiert. Angewendet auf die klinische Prüfung ist konkret zu unterschieden in

- *Heilbehandlung* (keine Forschung); sie dient ausschließlich dem Patienten und seinem eigenen Nutzen
- *therapeutischer Versuch* (Heilbehandlung bzw. Heilversuch im Rahmen einer klinischen Prüfung); er dient der Behandlung des Patienten und ist daher für ihn eigennützig, gleichzeitig dient er wissenschaftlichen und für den Patienten fremdnützigen Zwecken
- *wissenschaftlicher bzw. nicht-therapeutischer Versuch (Humanexperiment)*; diese klinische Prüfung nützt dem (gesunden) Probanden<sup>2</sup> und seiner Gesundheit nicht und ist für ihn daher ausschließlich fremdnützig.

*Gruppennutzen* ist Fremdnutzen, der sich auf eine bestimmte Gruppe bezieht.

(Rein) Fremdnützige Forschung (Humanexperiment) ist nach den geltenden Vorschriften des AMG nur mit volljährigen und einwilligungsfähigen<sup>3</sup> gesunden Probanden nach höchstpersönlicher informierter Zustimmung und unter Einhaltung weiterer, in § 40 Abs. 1 bis 3 geregelter Voraussetzungen zulässig. Als wichtigste Bedingung ist geregelt, dass die Risiken für die Versuchsperson gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels ärztlich vertretbar sind. Die klinische Prüfung bei gesunden Minderjährigen ist nur zulässig, wenn das Arzneimittel *angezeigt* ist, um bei der Versuchsperson eine Krankheit zu erkennen oder sie vor Krankheiten zu schützen (und wenn weitere Voraussetzungen, wie die Einwilligung der Eltern, gegeben sind).

Die klinische Prüfung an *kranken* Menschen ist nach *geltendem* AMG generell nur zulässig, wenn ein individueller (Eigen-)Nutzen für die betroffene Versuchsperson gegeben ist<sup>4</sup>. Ein solcher Nutzen ist gegeben, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels der Behandlung der Krankheit der Versuchsperson dient (§ 41 AMG).

---

<sup>2</sup> Gesunde Versuchspersonen werden in der Regel als „Probanden“ bezeichnet, kranke Versuchspersonen als „Patienten“.

<sup>3</sup> Im Medizinrecht und in der Medizinethik wird die Einwilligungsfähigkeit unabhängig von der Geschäftsfähigkeit oder Volljährigkeit bestimmt. Sie liegt vor, wenn die betroffene Person in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach zu auszurichten.

<sup>4</sup> Dahinter steht die Intention, dass kranke Menschen schutzbedürftiger als gesunde sind.

## **B. Zu den §§ 40 bis 42 des Gesetzentwurfes:**

### **1. Einleitung:**

Einer der Kernpunkte des Gesetzentwurfes ist die - im Einklang mit der GCP-Richtlinie – Einführung eines „**Gruppennutzens**“ als Legitimation einer klinischen Prüfungen bei **einwilligungsfähigen Volljährigen** und bei **Minderjährigen**. Damit sollen in der klinischen Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen auch solche Maßnahmen zulässig sein, die keinen individuellen Nutzen für die Versuchsperson haben, sondern nur einen „direkten Nutzen für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leidet wie die betroffene Person“<sup>5</sup>. Bei Minderjährigen sind diese Voraussetzungen strenger als bei einwilligungsfähigen Volljährigen. (Rein) Gruppennützige Maßnahmen sollen bei Minderjährigen nur zulässig sein, wenn sie alternativlos sind und für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden ist. Für nichteinwilligungsfähige Volljährige<sup>6</sup> und solche Minderjährige, die bei Volljährigkeit zu den nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen gehören würden, soll der Gruppennutzen nicht zulässig sein.

Mit der Öffnung der klinischen Prüfung für gruppennützige Maßnahmen bei Minderjährigen wird eine ethisch und verfassungsrechtlich höchst umstrittene Frage aufgegriffen, die vor allem im Zusammenhang mit der Biomedizin-Konvention des Europarates<sup>7</sup> Mitte der 90er Jahre zu einer heftigen gesellschaftlichen Debatte und dazu geführt hat, dass diese Konvention bis heute von der Bundesregierung nicht gezeichnet wurde. Die Kontroverse, die auch heute noch nicht beendet ist, hatte sich seinerzeit vor allem an der umstrittenen Forschung mit geistig Behinderten und Demenzkranken entzündet. Die Biomedizin-Konvention wollte die rein wissenschaftliche Forschung bei diesem Personenkreis und bei Minderjährigen in engen Grenzen zulassen.

Ausgangspunkt der Auseinandersetzungen um die Biomedizin-Konvention war der Nürnberger Kodex, den die Richter des NS-Ärzteprozesses 1947 mit ihrem Urteilsspruch als moralisches Fundament für das Arzt-Patienten-Verhältnis in der medizinischen Forschung verankerten. Dessen zentraler Satz lautet: „Die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson ist unbedingt erforderlich.“ Hinsichtlich geistig Behinderter, Demenzkranker und anderer nichteinwilligungsfähiger Erwachsener verbleibt es im Gesetzentwurf – im

<sup>5</sup> § 41 Abs. 1 Nr. 2 (für Volljährige) und § 41 Abs. 2 Nr. 2 (für Minderjährige).

<sup>6</sup> Dies sind Volljährige, die nicht in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten.

<sup>7</sup> Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4. April 1997

Einklang mit der GCP-Richtlinie<sup>8</sup> - bei dem bisherigen Verbot der nicht-therapeutischen und nicht mit einem individuellen Nutzen für den Betroffenen verbundenen Forschung. Allerdings stellen sich die ethischen und verfassungsrechtlichen Fragen auch bei der nicht-therapeutischen Forschung bei Minderjährigen, vor allem bei Kindern<sup>9</sup>, die nun im Gesetzentwurf in engen Grenzen zugelassen werden soll.

Der Gesetzesvorlage mangelt es erheblich an der erforderlichen **Transparenz** insofern, als in der Begründung des Gesetzentwurfes mit keinem Wort auf die vorangegangene gesellschaftliche Debatte und die verfassungsrechtlichen Fragen der Forschung bei Minderjährigen eingegangen wird und damit der Anschein erweckt wird, als habe es eine gesellschaftliche Kontroverse hierzu nicht gegeben und als wären keine verfassungsrechtlichen und ethischen Fragen mit der Vorlage verbunden. Die Bundesregierung ist insoweit ihrer Begründungspflicht nicht nachgekommen

## **2. Verfassungsrechtliche Fragen zur Zulässigkeit fremdnütziger Forschung bei Minderjährigen:**

Die Frage ist, inwieweit die Einbeziehung eines Minderjährigen als Versuchsperson in eine klinische Prüfung, die keinen Eigennutzen für ihn, sondern nur einen Gruppennutzen hat, verfassungsrechtlich zulässig ist und damit (einfach)gesetzlich regelbar ist. Prüfungsmaßstab sind Art. 1 Abs. 1 i.V. m. Art. 2 Abs.1 und 2 sowie Art. 6 Abs. 2 GG (Schutz der Menschenwürde in Verbindung mit dem Persönlichkeitsrecht bzw. der allg. Handlungsfreiheit und dem Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit und der elterlichen Verpflichtung zum Schutz des Kindeswohles<sup>10</sup>).

Die Menschenwürde ist „der soziale Wert- und Achtungsanspruch ..., der es verbietet, den Menschen zum bloßen Objekt des Staates zu machen oder ihn einer Behandlung auszusetzen, die seine Subjektqualität prinzipiell in Frage stellt“<sup>11</sup> (Instrumentalisierungsverbot).

Es ist weitgehend Konsens in Rechtswissenschaft und Lehre, dass die (rein) fremdnützige Forschung (Humanexperiment) nicht gegen das Instrumentalisierungsverbot verstößt, soweit eine volljährige und einwilligungsfähige

<sup>8</sup> Die GCP-Richtlinie regelt Mindeststandards. Die Mitgliedstaaten können zum Schutz der Versuchspersonen strengere Anforderungen festlegen (Art. 3 Abs. 3 der Richtlinie). Demnach würde die Zulassung einer fremdnützigen Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen bereits an der GCP-Richtlinie scheitern.

<sup>9</sup> Jugendliche ab ca. 14 bis 16 Jahren sind dagegen in der Regel nach medizinrechtlichen Grundsätzen einwilligungsfähig und können, zusätzlich neben der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters, einwilligen.

<sup>10</sup> Zum Kindeswohl als zentrale Leitidee des Art. 6 Abs. 2 GG: Robbers in: v. Mangoldt/Klein/Starck, Grundgesetz-Kommentar, Art. 6 Rn. 145 m.w.N.

<sup>11</sup> BVerfGE 87, 209 (228)

Versuchsperson nach vollständiger Aufklärung in den Versuch eingewilligt hat und zusätzlich angemessene Schutzvorkehrungen zur Sicherung der Freiwilligkeit und gegen möglichen Missbrauch getroffen sind und eine Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgt ist<sup>12</sup>. Die autonome Entscheidung der Versuchsperson schließt eine (faktisch erfolgende) Instrumentalisierung aus. Daher ist auch die im Gesetzentwurf in § 41 Abs. 1 Nr. 2 vorgesehene Einführung eines Gruppennutzens bei volljährigen einwilligungsfähigen Versuchspersonen verfassungsrechtlich unbedenklich.

Fraglich ist aber, ob eine stellvertretende Einwilligung der Eltern bzw. des gesetzlichen Vertreters der *minderjährigen Versuchsperson* einen Verstoß gegen das Instrumentalisierungsverbot ausschließen kann. Bei Maßnahmen, die dem Kind (auch) einen individuellen Nutzen bringen, ist die Einwilligung der Eltern möglich und ggf. zum Wohle des Kindes sogar geboten. Hier ist von vorneherein keine Instrumentalisierung gegeben. Umstritten ist dies für Maßnahmen, die für das Kind keinen individuellen Nutzen haben. Gegen die Wirksamkeit einer stellvertretenden Einwilligung wird vorgebracht, dass eine Einwilligung in fremdnützige Eingriffe in die körperliche Unversehrtheit nur höchstpersönlich erfolgen könne und daher jede (rein) fremdnützige Forschung an nichteinwilligungsfähigen Minderjährigen gegen das Instrumentalisierungsverbot verstößt. Geht man davon aus, scheidet eine Abwägung mit anderen Rechten und Interessen, wie die Notwendigkeit, qualitätsgesicherte Arzneimittel für kranke Kinder zu haben, aus, da die Menschenwürde unantastbar und absolut garantiert ist.

Für die Klärung der Frage, ob eine Instrumentalisierung des Minderjährigen und eine Menschenwürdeverletzung vorliegt, ist der Aspekt der Autonomie von entscheidender Bedeutung. Bei nichteinwilligungsfähigen Minderjährigen ist zu bedenken, dass hier nicht die höchstpersönliche Wahrnehmung und Ausübung seiner Autonomie entscheidend sein kann, sondern dass es um die *Respektierung* seiner Autonomie bei stellvertretenden Entscheidungen durch die Eltern oder den gesetzlichen Vertreter geht<sup>13</sup>. Das Kind könnte, andersherum gesagt, alleine und ohne stellvertretende Entscheidungen der Eltern seine Persönlichkeit und Autonomie überhaupt nicht entfalten und die Teilnahme am gesellschaftlichen Leben. Die Befugnis der Eltern, für das Kind zu entscheiden, ermöglicht dem Kind überhaupt erst die Entwicklung von Autonomie. Die stellvertretende Einwilligung der Eltern kann daher nicht als Fremdbestimmung im rechtlichen Sinne angesehen werden<sup>14</sup> und ist daher auch keine Instrumentalisierung des Kindes, sondern ermöglicht ihm im Gegenteil erst die Artikulation eines Willens und die Teilnahme am gesellschaftlichen Leben.

<sup>12</sup> Spranger, MedR 2001, S. 238 ff. (242) m.w.N.

<sup>13</sup> Siehe Giovanni Maio, Zeitschrift für Evangelische Ethik 2001, 45. Jg., S. 135 ff (144)

<sup>14</sup> Taupitz, Juristenzeitung 2003, 109 (117) m.w.N.

Entscheidende Voraussetzung für die Zulässigkeit einer fremdnützigen Maßnahme der klinischen Prüfung bei Minderjährigen ist daher die stellvertretende Entscheidung der Eltern unter Beachtung des Willens des Kindes entsprechend seinem Entwicklungsstand und unter Berücksichtigung der Überlegung, ob das Kind, wäre es dazu in der Lage, zustimmen würde oder nicht. Im veröffentlichten Referentenentwurf des BMGS, Stand April 2003, war diesbezüglich noch eine Regelung vorgesehen wie folgt: „Er (der gesetzliche Vertreter) hat (bei der Einwilligung) einen natürlichen Willen des Minderjährigen zu beachten“. Diese Vorschrift fehlt im Entwurf der Bundesregierung. Stattdessen wird nur ein Veto geregelt: „Eine Erklärung des Minderjährigen, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, ist zu beachten<sup>15</sup>.“ Ist der Minderjährige selbst einwilligungsfähig<sup>16</sup>, so ist auch seine Zustimmung erforderlich (Co-Consent<sup>17</sup>).

Die elterliche Zustimmungsmöglichkeit muss ihre Grenze jedoch dort haben, wo höhere als nur minimale Belastungen und Risiken für das Kind in Kauf genommen werden. Dies muss in jedem Falle, unabhängig vom Ziel der klinischen Prüfung, sichergestellt sein. Die Abwendung eines Schadens muss in jedem Falle Vorrang vor der Realisierung eines Nutzens haben. Auch ein hochrangiger Nutzen rechtfertigt es nicht, ein größeres als ein minimales Risiko und einer minimalen Belastungen in Kauf zu nehmen.

Unter diesen Voraussetzungen steht Art. 6 Abs. 2 GG<sup>18</sup>, der nach überwiegender Ansicht das Kindeswohl zur Richtschnur elterlicher Pflichten macht, nicht entgegen. Nicht jede Instrumentalisierung im Alltagsleben der Familie kann als Verletzung der Menschenwürde qualifiziert werden, da sonst viele Arten von Instrumentalisierungen, die im Alltagsleben akzeptiert sind, z.B. wenn Eltern ihre Kinder zu bestimmten Tätigkeiten heranziehen, ohne dass dies erzieherische Gründe hat, nicht möglich wären. Die Eltern haben einen Ermessensspielraum bei der Ausübung der elterlichen Sorge zum Wohle des Kindes. Das Menschenbild des Grundgesetzes ist auch gemeinschaftsbezogen zu verstehen. Es muss den Eltern daher gestattet sein, in eine klinische Prüfung ihres Kindes einzuwilligen, wenn damit anderen Kindern geholfen werden kann und es zu dieser Maßnahme keine Alternativen gibt und wenn

<sup>15</sup> § 40 Abs. 4 Nr. 3 Satz 2 des Gesetzentwurfes

<sup>16</sup> Dies ist nach geltendem Recht und nach dem Gesetzentwurf gegeben, wenn der Minderjährige in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach zu auszurichten. AB welchem Alter dies der ist, ist umstritten, der Gesetzentwurf geht vom 16. Lebensjahr, die Literatur teilweise vom 14. Lebensjahr aus. Die Einwilligungsfähigkeit ist für jeden Einzelfall konkret zu bestimmen.

<sup>17</sup> Letzteres ist bereits geltendes Recht.

<sup>18</sup> Prüfungsmaßstab für die Zulässigkeit klinischer Prüfungen ist das Verfassungsrecht, nicht dagegen das bürgerliche Recht, da die Regelungen des Arzneimittelrechtes über die stellvertretende Einwilligung in die klinische Forschung bei Minderjährigen rechtlich auf gleicher Stufe mit dem bürgerlichen Recht stehen und daher *lex specialis* zum bürgerlichen Recht sind.

dies für das Kind nur mit minimalen, nicht über seine sonstige Lebensweise hinausgehenden Risiken und Belastungen verbunden ist.

Die Regelung eines Gruppennutzens in § 41 Abs. 2 Nr. 2 des Gesetzentwurfes, der die Grenze bei der Inkaufnahme eines minimalen Risikos und einer minimalen Belastung setzt und die strenge Subsidiarität bzw. Alternativlosigkeit einer solchen klinischen Prüfung vorschreibt, ist daher verfassungsrechtlich zulässig.

Die GCP-Richtlinie schreibt in Art. 4 a) vor, dass „die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters (muss) dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen“. Diese Regelung sollte – anknüpfend an die vorstehend dargestellten Erwägungen zur Zulässigkeit der stellvertretenden Entscheidungsfindung der Eltern, in diese gesetzliche Regelung aufgenommen werden, zumal eine solche Regelung als Mindestkriterium in der GCP-Richtlinie vorgeschrieben ist.

***Es sollte folgender Satz in § 40 Abs. 4 Nr. 3 nach Satz 1 aufgenommen werden wie folgt:***

***„Sie muss dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen.“***

### **3. Probleme der einfachgesetzlichen Regelung der §§ 40 bis 42:**

Mit der Umsetzung der GCP-Richtlinie im Gesetzentwurf wird der Schutz für die Probanden bzw. Patienten in klinischen Prüfungen, insbesondere für minderjährige und nicht oder nur beschränkt einwilligungsfähige erwachsene Versuchspersonen gegenüber dem geltenden Recht erheblich verbessert. Im einzelnen:

- Der allgemeine Verweis auf die internationalen Regelungen zur guten klinischen Praxis, die nach der GCP-Richtlinie vom zuständigen Regelungsausschuss der EU anzunehmen und dem jeweiligen Entwicklungsstand anzupassen sind, sichert innerstaatlich die Geltung der international anerkannten Regeln der guten klinischen Praxis als Mindeststandard (§ 40 Abs. 1 Satz 1).
- Es besteht nunmehr eine Genehmigungspflicht für alle klinischen Prüfungen von Arzneimitteln. Eine Genehmigung darf nur bei Vorliegen eines zustimmenden Votums der nach Landesrecht zuständigen Ethik-Kommission erfolgen (§ 40 Abs 1 Satz 2).
- Die Vorschriften über die Aufklärung und Einwilligung werden verschärft. Über das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu widerrufen und die Teilnahme zu beenden, ist aufzuklären. Eine Erklärung des Minderjährigen, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, ist zu beachten. Neben der Aufklärung über die Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung ist der betroffenen Person, auch dem Minderjährigen, soweit er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und danach zu handeln, und seinem gesetzlichen Vertreter Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch mit einem Prüfer über die sonstigen Bedingungen der Durchführung der klinischen Prüfung zu geben (§ 40 Abs 2). Minderjährige sind, soweit dies im Hinblick auf ihr Alter und ihre geistige Reife möglich ist, von einem päda-

gogisch erfahrenen Prüfer aufzuklären<sup>19</sup> (§ 40 Abs. 4 Nr. 3). Es muss eine Kontaktstelle<sup>20</sup> eingerichtet werden, bei der die betroffenen Personen und ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten Informationen über alle bedeutenden Fragen der klinischen Prüfung einholen können (§ 40 Abs. 5).

- Die Vorschriften über die Probandenversicherung werden hinsichtlich der Sicherstellung einer erforderlichen Deckungssumme für alle Probanden bzw. Patienten verbessert (§ 40 Abs. 3).
- Das Erfordernis der Alternativlosigkeit der Forschung bei Minderjährigen wird präzisiert und verschärft (§ 40 Abs. 4 Nr. 2 – andere Forschungsmethoden haben Vorrang) und für die klinische Prüfung bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen eingeführt (§ 41 Abs. 3 Nr. 3).
- Für klinische Prüfungen bei Minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen wird geregelt, dass Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung nicht gewährt werden dürfen (§ 40 Abs. 4 Nr. 5 und § 41 Abs. 3 Nr. 4). Damit soll verhindert werden<sup>21</sup>, dass der betroffene Personenkreis zum Objekt finanzieller Interessen wird.
- Für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene wird zusätzlich zu den allgemein geltenden Abwägungskriterien festgelegt, dass die klinische Prüfung nur durchgeführt werden darf, wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenigen Risiken und vorhersehbaren Belastungen verbunden ist; der Belastungsgrad und die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden (§ 40 Abs. 4 Nr. 4 und § 41 Abs. 3 Nr. 1).
- Es wird zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Kinder und Jugendliche bei der zuständigen Bundesbehörde eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche gebildet (§ 25 Abs. 7a), die vor allem bei der Vorbereitung von Entscheidungen über entsprechende Zulassungsanträge einbezogen werden soll.

#### **4. Gründe für die Einführung eines Gruppennutzens in der klinischen Prüfung:**

Eine Erweiterung der Möglichkeit der klinischen Prüfung bei Minderjährigen um zusätzliche Untersuchungen wird nach der Begründung des Gesetzentwurfes als unerlässlich angesehen zur Qualitätssicherung von Arzneimitteln für Kinder. Die Kinderheilkunde ist derzeit in großem Umfang auf die Anwendung von nicht für Kinder geprüfte und zugelassene Arzneimittel im sog. „off-label-use“ angewiesen. Es ist umstritten, was die Ursache für die mangelhafte klinische Prüfung und Zulassung von Arzneimitteln für Kinder ist. Vielfach wird die Hauptursache in dem zu kleinen Absatzmarkt von Kinderarzneimitteln im Verhältnis zu den hohen Kosten der klinischen Prüfung und dem daraus resultierenden mangelnden Interesse der Pharmazeutischen Industrie an der Zulassung derartiger Arzneimittel für Kinder gesehen und nicht in der zu engen gesetzlichen Grundlage.

<sup>19</sup> Der Bundesrat möchte „einen im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer“ haben (Bundesratsbeschluss Drs. 748/03, Nr. 18b).

<sup>20</sup> Diese soll nach dem Gesetzentwurf von dem Ländern jeweils eingerichtet und betrieben werden; die Länder möchten diese Kontaktstelle allerdings beim Bund eingerichtet wissen, vgl. Stellungnahme des Bundesrates im ersten Durchgang, Bundesrats-Beschluß 748/03 Nr. 20, weil wegen der Genehmigungspflicht durch Bundesbehörden alle relevanten Informationen und Unterlagen über klinische Prüfungen bei diesen Behörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut) zusammenlaufen. Für die Probanden bzw. Patienten dürfte allerdings eine Länderbehörde näher liegend und erreichbarer sein.

<sup>21</sup> siehe Begründung des Gesetzentwurfes Seite 31 zu § 40 Abs. 4 Nr. 5.

Für die Frage der gesetzlichen Regelung kann m.E. jedoch offen bleiben, welche der beiden genannten Gründe ausschlaggebend sind für die alarmierende Situation auf dem Markt der Kinderarzneimittel. Denn zum einen ist der Staat auch bei gesetzlicher Erweiterung der Möglichkeiten der klinischen Prüfung bei Minderjährigen nicht von der Verpflichtung befreit, durch Anreizsysteme oder eigene Forschung dafür zu sorgen, dass auch für kleine Patientenpopulationen, für die sich die Entwicklung eines Arzneimittels unter Gesichtspunkten nicht „lohnt“, die erforderlichen Arzneimittel entwickelt und den Patienten zur Verfügung gestellt werden können. Zum anderen ist eine gesetzliche Erweiterung der Möglichkeiten klinischer Prüfungen aus Gründen der Rechtssicherheit erforderlich.

Die Bestimmung eines individuellen Nutzens bereitet in Anbetracht der unterschiedlichen Prüfungsdesigns oft Schwierigkeiten. Bei den meisten Studien handelt es sich um randomisierte Studien, in denen im Zufallsprinzip ein Teil der Versuchspersonen der Prüfgruppe, d.h. der Gruppe, die das zu prüfende Arzneimittel erhält, zugeordnet wird, ein anderer Teil der Kontrollgruppe, die nicht das zu prüfende Arzneimittel erhält, sondern das für ihre Krankheit medizinisch bereits anerkannte Standardpräparat oder, soweit keine Standardtherapie verfügbar ist, ein Leerpräparat (Placebo)<sup>22</sup>.

Zur Kritik dieser Praxis wird angeführt, dass die Einbeziehung in die Kontrollgruppe ein Humanexperiment sei, das jedenfalls bei Kranken und Nichteinwilligungsfähigen nach geltendem Recht nicht zulässig ist, weil die Teilnahme an der Kontrollgruppe für die Versuchspersonen mit studienbedingten Untersuchungen und mit Risiken und Belastungen verbunden ist, ohne dass die Versuchsperson vom Prüfpräparat profitiert. In der derzeitigen Praxis wird der individuelle Nutzen in solchen Fällen jedoch oft damit begründet, dass bereits die Tatsache der Teilnahme an der klinischen Prüfung mit ihrer gegenüber der Standardbehandlung intensiveren medizinischen und persönlichen Betreuung gesundheitliche Vorteile für die Versuchsperson mit sich bringt, die die Einbeziehung in die Studie legitimiert<sup>23</sup>. Sogar die Gabe von Placebos könne ein individueller Vorteil sein, z. B. wenn sich herausstellt, dass die Nichtmedikation überhaupt vorteilhafter als die Medikation ist. Auch kommen die Teilnehmer der Studie früher als die Allgemeinheit nach Beendigung der Studie in den Genuss des Prüfpräparates, wenn sich dieses als wirkungsvoll(er) als die Standardtherapie oder Nicht-Therapie (Placebo) erwiesen hat. Auch wird argumentiert, dass die Chance

---

<sup>22</sup> Diese Studien werden in der Regel als Blindstudie, bei denen nur die Probanden bzw. Patienten nicht wissen, welcher Gruppe sie zugeteilt sind, oder als Doppelblindstudie, bei der auch der das Arzneimittel verabreichende Prüfer nicht weiß, in welcher Gruppe der Patient eingeteilt ist, durchgeführt.

<sup>23</sup> Bereits die intensive Zuwendung, die das Kind durch die Einbeziehung in die Maßnahmen der klinischen Prüfung erfährt, wird zum Teil als ein individueller Nutzen bzw. Vorteil zur Legitimation notwendiger klinischer Prüfungen angesehen.

für den Prüfungsteilnehmer, in die sog. Prüfgruppe (in der das Prüfpräparat gegeben wird) eingeteilt zu werden, bereits ein individueller Vorteil und damit ein Nutzen für die betroffene Person ist<sup>24</sup>.

Jedoch können bei richtiger Auslegung des geltenden Rechtes nicht alle in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln für Kinder studienbedingt erforderlichen Maßnahmen mit einem individuellen Nutzen legitimiert werden. Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels können, vor allem in Kontrollgruppen, zusätzlich zu den der Behandlung dienenden Maßnahmen studienbedingte Untersuchungen (wie zusätzliche Blut- und Urinuntersuchungen) erforderlich sein, die für die Behandlung des betroffenen Prüfungsteilnehmers medizinisch nicht notwendig und daher fremdnützig sind, die aber zur Feststellung der Wirksamkeit des zu prüfenden Medikamentes notwendig sind. Es ist offenkundig, dass es im Rahmen der klinischen Prüfung im geltenden Recht Unsicherheiten über die Abgrenzung von zulässigen zu unzulässigen Maßnahmen gibt. Soweit Untersuchungen im Grenzbereich der Auslegung des geltenden Rechtes bisher schon vorgenommen wurden, geschah dies durch eine überdehnte Interpretation des Begriffes des Eigennutzens, ohne dass flankierend eine konkrete gesetzliche Begrenzung der zulässigen Risiken und Belastungen erfolgte. Diese wird durch die Festlegung des minimalen Risikos und der minimalen Belastung als Grenze der Zulässigkeit von nicht eigennützigen Maßnahmen nunmehr geregelt.

Es dient daher der Rechtssicherheit und dem Schutz der Versuchspersonen, wenn solche Untersuchungen, anstatt sie mit einem überdehnten Begriff des individuellen Eigennutzens zu legitimieren, auf eine klare rechtliche Grundlage gestellt werden.

### **5. Zu § 41 Abs. 2 Nr. 2 – Verzicht auf den Begriff des Gruppennutzens -**

Bei der konkreten Formulierung des § 41 Abs. 2 Nr. 2 sollte jedoch, ohne dass es zu Einschränkungen des Regelungsgehaltes kommt, auf den Begriff des Gruppennutzens verzichtet werden. Der Begriff des Gruppennutzens (bzw. des „direkten Nutzens für die Gruppe der Patienten“) erweckt den Eindruck, als gäbe es eine Solidaritätspflicht innerhalb bestimmter definierter Gruppen innerhalb der Gesellschaft, was aber nicht der Fall ist<sup>25</sup>. Der Begriff ist als Abgrenzungsmerkmal auch nicht geeignet, die Grenzen des Zulässigen mit der erforderlichen Klarheit zu definieren. So wird nicht

<sup>24</sup> Vgl. zum individuellen Nutzen in der Praxis der klinischen Prüfung: „Marburger Richtlinien zur Forschung mit einwilligungsunfähigen und beschränkt einwilligungsfähigen Personen“ vom 27. 3. 1997, abgedruckt in: Freund/Heubel, MedR 1997, S. 347 ff.; Deutsch, E. Medizinrecht, Berlin 1999, Rn. 537; Walter-Sack/Haefeli, MedR 2000, S. 454 ff.

<sup>25</sup> Dies würde auch Gerechtigkeitsfragen aufwerfen etwa dergestalt, warum Einwilligungsfähige die Solidarität kraft ihrer freien Entscheidung ablehnen können, Nichteinwilligungsfähige dagegen nicht.

deutlich, dass die Vergabe des Prüfearzneimittels nicht auf der Grundlage eines (reinen) Gruppennutzens erfolgen kann, sondern dass es unter der Kategorie des Gruppennutzens immer nur um zusätzliche Untersuchungen zur Wirksamkeitsprüfung des (Standard- oder Prüf)medikamentes geht<sup>26</sup>.

***Statt der Formulierung des Gruppennutzens sollte in § 41 Abs. 2 Nr. 2 klar definiert werden, welche Untersuchungen mit minimalem Risiko und minimaler Belastung zur Feststellung der Wirksamkeit des Arzneimittels neben denjenigen, die zur Behandlung der Versuchsperson medizinisch angezeigt bzw. indiziert sind, zulässig sind.***

Die Enquetekommission Ethik und Recht der modernen Medizin wird in ihrer Stellungnahme, die am 26. 1. 2004 beschlossen wird, unter anderem auf Antrag der Unterzeichneten einen entsprechenden Formulierungsvorschlag machen, auf den hier verwiesen wird.

#### **6. Zu § 40 Abs. 4:**

§ 40 Abs. 4 regelt die allgemeinen Vorschriften für die klinische Prüfung an Minderjährigen und umfasst damit – im Gegensatz zu § 41, der spezielle Vorschriften der klinischen Prüfung im Rahmen der Krankenbehandlung regelt, auch die klinische Prüfung an gesunden Minderjährigen. Bei letzteren darf eine klinische Prüfung (nach bisherigem wie nach neuem Recht) nur durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft *angezeigt* ist, um bei *dem* Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen. Obwohl dem Wortlaut nach die Anwendung des Arzneimittels (nur Diagnostika und Prophylaktika wie Impfstoffe) nur zulässig ist, wenn es bei der betroffenen Versuchsperson indiziert ist, gibt es eine umfangreiche Diskussion in der juristischen Literatur darüber, ob § 40 Abs. 4 fremdnützige bzw. gruppennützige Forschung an Minderjährigen ermöglicht. Vielfach wird dies behauptet. Die hat zu erheblicher Unsicherheit bei der Anwendung der Regelung in der Praxis geführt.

***Es sollte daher eine Klarstellung in das Gesetz aufgenommen werden, etwa dahingehend, dass in § 40 Abs. 4 Nr. 1 des Gesetzentwurfes ein Satz angefügt wird mit folgendem Wortlaut:***

***„Die Anwendung des Arzneimittels muss für die Gesundheit des Minderjährigen von tatsächlichem Nutzen sein.***

---

<sup>26</sup> Davon geht, so ist jedenfalls die Begründung zu verstehen, auch der Gesetzentwurf der Bundesregierung aus.

### **C. Tendenz der Ausweitung der fremdnützigen Forschung im Falle ihrer eingeschränkten Zulassung:**

Es wird oft davor gewarnt, für den Teilbereich der Minderjährigen eine gruppen- bzw. fremdnützige Forschung zuzulassen, da dies die Gefahr der Ausdehnung auf erwachsene Nichteinwilligungsfähige nach sich zieht. Ich sehe diese Gefahr nicht. Die GCP-Richtlinie lässt die fremdnützige Forschung bei erwachsenen Nichteinwilligungsfähigen nicht zu. Die Anforderungen an die Forschung bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen werden im Gesetzentwurf verschärft und präzisiert. Der Gesetzgeber hat es in der Hand, die Forderungen nach einer Erweiterung der strengen Regelungen, die es im übrigen schon seit langem gibt, auch in Zukunft zurückzuweisen.

### **D. Zu § 42 - Ethik-Kommissionen:**

Die Erweiterung der Kompetenzen der nach Landesrecht einzusetzenden Ethik-Kommissionen, deren Votum nicht mehr durch eine behördliche Entscheidung überwunden werden kann, ist zu begrüßen. Die Ethik-Kommissionen haben für die Versuchspersonen in klinischen Prüfungen eine grundrechtssichernde Funktion. Die Umsetzung der Vorschriften des AMG zur klinischen Prüfung erfordert jedoch mehr noch als bisher eine hohe Sach- und Entscheidungskompetenz der Ethik-Kommissionen und – bedingt durch die Einführung obligatorischer kurzer Bescheidungsfristen – eine effektive Arbeitsweise. Dies erfordert ein hohes Maß an Professionalisierung, das derzeit nach Einschätzung vieler Experten<sup>27</sup> nicht gegeben sein dürfte. Hier werden erhebliche Qualitätssicherungsmaßnahmen auf Länder-ebene erforderlich sein.

Nach der GCP-Richtlinie muss der Prüfplan über eine klinische Prüfung bei Minderjährigen von einer Ethik-Kommission befürwortet werden, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde beraten lässt<sup>28</sup>. Es befindet sich keine Regelung im Gesetzentwurf, die die Einhaltung dieser für die Qualitätssicherung klinischer Prüfungen an Minderjährigen wichtige Regelung sicherstellt.

***Es empfiehlt sich daher, eine entsprechende Regelung in das Gesetz aufzunehmen, die zumindest die (landesrechtliche) Verpflichtung zur Umsetzung der Regelung von Art. 4 h) der GCP-Richtlinie sicherstellt.***

<sup>27</sup> Wie eine Anhörung in der Enquetekommission Ethik und Recht der modernen Medizin am 22. 9. 2003 zur Forschung an Nichteinwilligungsfähigen gezeigt hat.

<sup>28</sup> Art. 4 h) der Richtlinie

## **E. Xenotransplantation**

Es ist zu begrüßen, dass somatische Zelltherapeutika, Gentransfer-Arzneimittel und xenogene Zelltherapeutika ausdrücklich in die Herstellungs- und Zulassungsregeln des AMG einbezogen werden und hier zum Teil besonderen Anforderungen unterworfen werden. In der Begründung des Gesetzentwurfes zu § 42 wird auf die bisher ungeklärte Infektionsgefahr bei xenogenen Zelltherapeutika, die durch endogene Retroviren und Herpesviren ausgelöst werden können, hingewiesen und darauf, dass diesem neuen Risikofeld und der Drittbetroffenheit aus Gründen des öffentlichen Gesundheitsschutzes bei der Prüfung von Anträgen auf klinische Prüfung besonders Rechnung zu tragen ist.

Die zuständigen Ethik-Kommissionen werden in der Regel überfordert sein, die bisher nur unzureichend abschätzbaren besonderen Risiken der Verwendung von xenogenen Zelltherapeutika in einer klinischen Prüfung zu bewerten. Die Begründung des Gesetzentwurfes zu § 42 geht daher davon aus, dass die Ethik-Kommissionen deshalb in der Regel Gutachten einholen werden. Es empfiehlt sich, dies nicht nur in der Begründung, sondern verbindlich in den Gesetzestext aufzunehmen.

***Es sollte eine Regelung (in § 42 Abs. 1) aufgenommen werden, die die Ethik-Kommissionen verpflichtet, zur Bewertung von klinischen Prüfungen von xenogenen Zelltherapeutika, zur Feststellung des Standes der Wissenschaft und zur Klärung von besonderen Risiken Sachverständige oder Gutachten beizuziehen.***

Die Bundesärztekammer hat 1999 eine Empfehlung veröffentlicht<sup>29</sup>, in welcher u.a. festgestellt wird, dass die Voraussetzungen für eine hinreichend risikoarme Durchführung von Xenotransplantationen am Menschen noch nicht gegeben ist. Ein von der BÄK in einem Arbeitskreis unter Einbeziehung von Experten erarbeiteter Richtlinienentwurf wurde nicht verabschiedet oder nicht veröffentlicht. Dem Ministerrat des Europarates liegt derzeit ein vom CDBI<sup>30</sup> erarbeiteter Entwurf für eine Empfehlung des Ministerkomitees an die Mitgliedstaaten zur Xenotransplantation vor, in welchem u.a. vorgesehen ist, dass die Mitgliedstaaten zur Vermeidung von Infektionsgefahren Überwachungspläne aufstellen und Datenbanken zur Rückverfolgbarkeit von xenogenen Transplantationen einrichten sollen.

Eine gesetzliche Regelung der Xenotransplantation, einschließlich der Anwendung von xenogenen Zelltherapeutika, über das im AMG geregelte

<sup>29</sup> DÄBl 1999; 96, S. A 1920-1926 (Heft 28/29)

<sup>30</sup> Steering Committee on Bioethics

Herstellungs- und Zulassungsverfahren von Arzneimitteln hinaus, das jede Anwendung am Menschen, auch Heilversuche außerhalb klinischer Prüfungen, umfasst, ist mittelfristig erforderlich. Hier ist jedoch die Bundeskompetenz fraglich<sup>31</sup> bzw. eine Grundgesetzänderung vorab erforderlich.

### **Probandenversicherung bei xenogenen Zelltherapeutika:**

In der Begründung des Gesetzentwurfes zu § 42 wird ausgeführt, dass die Ethik-Kommissionen darauf zu achten haben werden, ob die Probandenversicherung bei klinischen Prüfungen von xenogenen Zelltherapeutika mögliche Schäden bei Dritten abdeckt. Dies wird jedoch im Gesetzestext bei der Regelung der Probandenversicherung nicht mit der erforderlichen Klarheit umgesetzt, was dazu führen könnte, dass die Versicherungen einen Versicherungsschutz für Drittbetroffene ablehnen. In § 40 Abs. 3 wird nur geregelt, dass die Versicherung „zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person .... und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden (muss), dass für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit einer von der klinischen Prüfung betroffenen Person mindestens 500.000 Euro zur Verfügung stehen.“

***Es sollte gesetzlich klargestellt werden, dass bei xenogenen Zelltherapeutika in die Risikoabschätzung der Versicherung und als Begünstigte der Versicherung auch möglicherweise betroffene Dritte einzubeziehen sind.***

Der Gesetzentwurf regelt in § 13 auch die Erlaubnispflicht für die Herstellung von Arzneimitteln aus Stoffen menschlicher Herkunft wie Zellen und Geweben. Hier ist nur der Vollständigkeit halber auf die derzeit in der Beratung befindliche Geweberichtlinie der EU zu verweisen<sup>32</sup>, die nach Inkrafttreten eine gesetzliche Regelung über die Regelung im AMG hinaus erforderlich machen wird, wobei jedoch auch hier die Bundeskompetenz der Klärung bedarf.

### **F. Klinische Prüfung von Arzneimitteln an Frauen:**

Arzneimittel werden nur unzureichend an Frauen geprüft, obwohl in vielen Fällen Frauen und Männer aufgrund ihrer unterschiedlichen Konstitution unterschiedlich auf Arzneimittel reagieren. Die Begründung des Gesetzentwurfes verweist darauf, dass in der Rechtsverordnung nach § 42 vorgegeben werden kann, ob und wie Frauen und Männer in der geplanten klinischen

<sup>31</sup> Art. 74 Abs. 1 GG sieht in Nr. 19 die konkurrierende Gesetzgebung vor für den Verkehr mit Arzneimitteln, in Nr. 18 die Kompetenz für Maßnahmen gegen gemeingefährliche und übertragbare Krankheiten Menschen und Tieren und in Nr. 26 die Kompetenz für Regelungen zur Transplantation von Organen und Geweben (nicht Zellen).

<sup>32</sup> Vorschlag für eine Richtlinie des europäischen Parlamentes und des Rates zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen, Kom(2002)319endg.

Prüfung beteiligt werden. Es liegt ein Entwurf der Rechtsverordnung, Stand 2. September 2003, vor. Darin wird in § 6 Abs. 2 geregelt, dass der Antrag an die Ethik-Kommission eine Erläuterung der Auswahl der Prüfungsteilnehmer und Prüfungsteilnehmerinnen, insbesondere im Hinblick auf eine der Prüfung angepasste Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, enthält.

***Zur Sicherstellung der erforderlichen Prüfung von Arzneimitteln an Frauen empfiehlt sich die Aufnahme einer Regelung in das Gesetz in § 42 Abs. 3 oder alternativ in § 26 (der den Erlass von Verwaltungsvorschriften über die Arzneimittelprüfung regelt). Darin sollte das zuständige Bundesministerium verpflichtet werden zu regeln, dass in jedem Antrag auf klinische Prüfung eines Arzneimittels begründet darzulegen ist, inwieweit eine unterschiedlichen Reaktionsweise des Arzneimittels bei Frauen und Männern anzunehmen ist oder nicht, wie der wissenschaftliche Erkenntnisstand hierzu ist und wie dies im Prüfplan berücksichtigt ist.***