

Universität Ulm  
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin  
Direktor: Prof. Dr. Florian Steger

**Auswirkungen der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes  
und der GCP-Verordnung auf die klinische Forschung im  
Bereich der Ethik-Kommission der Universität Ulm**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Clemens Fuhrbach  
Kaufbeuren

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Heiner Fangerau

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Zolk

Tag der Promotion: 15.06.2018

*Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Forschungsleitende Fragen und Forschungshypothesen.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Grundlagen .....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Das Arzneimittelgesetz.....	13
2.1.2 Die Ethik-Kommission .....	18
2.1.3 Die 12. AMG-Novelle und die GCP-Verordnung.....	21
2.1.4 Paediatric Regulation und PUMA-Verfahren .....	40
<b>2.2 Datenanalyse.....</b>	<b>42</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1 Allgemeine Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1.1 Datenübersicht des gesamten Erhebungszeitraums .....	45
3.1.2 Datenübersicht des ersten Erhebungszeitraums .....	46
3.1.3 Datenübersicht des zweiten Erhebungszeitraums .....	47
3.1.4 Datenübersicht des dritten Erhebungszeitraums .....	47
3.1.5 Gegenüberstellung der Datenübersichten .....	49
<b>3.2 Anträge mit Minderjährigen .....</b>	<b>54</b>
3.2.1 Anträge mit Minderjährigen im ersten Erhebungszeitraum.....	54
3.2.2 Anträge mit Minderjährigen im zweiten Erhebungszeitraum .....	56
3.2.3 Anträge mit Minderjährigen im dritten Erhebungszeitraum .....	59
3.2.4 Gegenüberstellung der Anträge mit Minderjährigen.....	62
<b>3.3 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen .....</b>	<b>71</b>
3.3.1 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im ersten Erhebungszeitraum .....	71
3.3.2 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im zweiten Erhebungszeitraum .....	73
3.3.3 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im dritten Erhebungszeitraum .....	75
3.3.4 Gegenüberstellung der Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen..	77

<b>3.4 Bearbeitungsdauer der Anträge .....</b>	<b>83</b>
3.4.1 Bearbeitungsdauer der Anträge im ersten Erhebungszeitraum.....	83
3.4.2 Bearbeitungsdauer der Anträge im zweiten Erhebungszeitraum.....	85
3.4.3 Bearbeitungsdauer der Anträge im dritten Erhebungszeitraum.....	88
3.4.4 Gegenüberstellung der Bearbeitungsdauer der Anträge.....	91
<b>3.5 Weitere Beobachtungen.....</b>	<b>107</b>
3.5.1 Weitere Beobachtungen im ersten Erhebungszeitraum.....	107
3.5.2 Weitere Beobachtungen im zweiten Erhebungszeitraum.....	108
3.5.3 Weitere Beobachtungen im dritten Erhebungszeitraum.....	109
3.5.4 Gegenüberstellung der weiteren Beobachtungen.....	110
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>117</b>
<b>4.1 Forschungsstand .....</b>	<b>117</b>
<b>4.2 Diskussion der Fragestellung sowie von Material und Methoden .....</b>	<b>129</b>
<b>4.3 Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>130</b>
4.3.1 Allgemeine Auswirkungen.....	130
4.3.2 Auswirkungen auf Anträge mit Minderjährigen .....	132
4.3.3 Auswirkungen auf Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen .....	136
4.3.4 Auswirkungen auf Genehmigungsverfahren und Bearbeitungsdauer.....	139
4.3.5 Sonstige Auswirkungen.....	144
<b>4.4 Schlussfolgerung .....</b>	<b>145</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>148</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>150</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>157</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>158</b>

## Abkürzungsverzeichnis

a. F.	alte Fassung
AKEK	Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.
AMG	Arzneimittelgesetz
AWB	Anwendungsbeobachtung
BEK	Beteiligte Ethik-Kommission
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
BWK	Bundeswehrkrankenhaus Ulm
DGRA	Deutsche Gesellschaft für Regulatory Affairs e.V.
EK	Ethik-Kommission
EMA	European Medicines Agency
FEK	Federführende Ethik-Kommission
GCP-V	Good Clinical Practice – Verordnung
HNO	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
MPG	Medizinproduktegesetz
n. F.	neue Fassung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Paediatric Investigation Plan
PUMA	Paediatric use marketing authorization
SSW	Schwangerschaftswoche
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TFG	Transfusionsgesetz
TPG	Transplantationsgesetz
ZEKO	Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer

## 1 Einleitung

### 1.1 Hintergrund

Mit Inkrafttreten der 12. AMG Novelle am 06.08.2004 und der GCP-Verordnung am 12.08.2004 haben sich viele tiefgreifende Veränderungen für die klinische Forschung in Deutschland und die Arbeit der Ethik-Kommissionen ergeben. Im Voraus gab es viele Diskussionen um die Novelle, die EU Vorgaben<sup>1</sup> in nationales Recht umsetzen sollte. Unterschiedliche Erwartungen, aber auch Befürchtungen in Bezug auf die Gesetzesänderung wurden formuliert. Doch welche dieser Erwartungen haben sich schlussendlich bewahrheitet? Und welche sind womöglich gar nicht oder gegenteilig eingetreten? Anhand der Daten der Ethik-Kommission der Universität Ulm soll in dieser Arbeit ein Vergleich ausgewählter Gesichtspunkte klinischer Forschung über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Jahren erstellt werden.

Dieser Zeitraum wird aufgeteilt in drei Abschnitte á vier Jahre, davon ein Abschnitt vor der 12. AMG-Novelle (06.08.2000-05.08.2004), einen zweiten vier Jahre direkt nach der Novelle (06.08.2004-05.08.2008), sowie einen daran anschließenden dritten Abschnitt (06.08.2008-05.08.2012).

Anschließend sollen die erhobenen Daten in Kontext gesetzt und mit weiteren, von der 12. AMG-Novelle unabhängigen, Einflussfaktoren diskutiert werden.

Insbesondere werden untersucht:

- Antragszahlen
- Antragsarten
- Studien an Minderjährigen
- Studien an einwilligungsunfähigen Volljährigen
- Bearbeitungsdauer der Anträge

Gerade diese Gesichtspunkte standen im Fokus dieses Änderungsgesetzes:

So wurde damals erwartet, dass „die als Wendepunkt erhoffte 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes [...]“ (Georgescu u. Vollborn 2004) die Forschung an minderjährigen Patienten erleichtert. Zunächst muss davon ausgegangen werden,

---

<sup>1</sup>Siehe dazu Kapitel 2.1.3 Die 12. AMG-Novelle und die GCP-Verordnung

## 1 Einleitung

dass Kinder und Jugendliche nicht in der Lage sind, die Problematik einer klinischen Studie zu verstehen. Dies ist natürlich abhängig vom Alter und Entwicklungsgrad des Minderjährigen - ein Adoleszenter ist anders zu betrachten als ein Neugeborenes. Und das Alter korreliert nicht direkt mit dem Reifegrad und damit dem Verständnis und der Einwilligungsfähigkeit (Dahl u. Wiesemann 2001, S. 88, S. 97-101, S. 108, Eser 1982).

Die klinische Forschung und Erprobung von neuen Medikamenten und Behandlungsstandards an dieser Patientengruppe stellt somit auf Grund der eingeschränkten Einwilligungsfähigkeit ein besonderes ethisches Problem dar. Auf der anderen Seite ist es aber wichtig, dass neue Medikamente, die auch bei Minderjährigen eingesetzt werden (sollen), auch an dieser Patientengruppe getestet werden, um die Sicherheit für Kinder und Jugendliche zu gewährleisten (Knöppel et al. 2000, Bücheler et al. 2002).

Das Problem hierbei liegt i.d.R. nicht an der Dosierung der Arzneimittel, sondern v. a. an der unterschiedlichen Pharmakodynamik und Pharmakogenetik im Vergleich zum erwachsenen Körper (Mühlbauer 2004, Male 2013).

Viele der jungen Patienten werden mit Medikamenten behandelt, die nicht für diese Altersgruppe zugelassen wurden, oder deren Zulassung für eine andere Dosierung oder Applikationsart gilt und die somit außerhalb ihrer Indikation verwendet werden (sogenannter Off-Label Use). Auch der sogenannte Unlicensed-Use, also der Gebrauch von Arzneimitteln ohne Zulassung, hat in der Pädiatrie besondere Bedeutung, mit einem Umfang von ca. 9 % (Knöppel et al. 2000). Bis zu 90 % der in der stationären Kinder- und Jugendheilkunde, und ganz besonders auf pädiatrischen Intensivstationen, verwendeten Medikamente sollen Off-Label verordnet werden. Im ambulanten Bereich sollen es ca. 13 % sein (Bücheler et al. 2002).

Dies bedeutet, dass das medizinische Personal in einem Grau-Bereich arbeitet, in dem es zwar die Minderjährigen behandeln will und muss, aber nicht auf für diese Indikation klinisch erprobte Medikamente zurückgreifen kann. Diese Situation sollte die 12. AMG-Novelle ändern und verbessern, so dass die pädiatrischen Patienten auf der einen Seite keinen unnötigen Risiken durch klinische Studien ausgesetzt werden, aber auf der anderen Seite auch Sicherheit durch Medikamente, deren Indikation, Dosierung und Applikationsart erprobt wurde, erhalten.

Hierzu wurden die gesetzlichen Hürden für die klinische Forschung an Kindern – in einem vorgeschriebenen Rahmen – gesenkt. Weitere Anreize für die

## 1 Einleitung

pharmazeutischen Unternehmen, wie es sie zu diesem Zeitpunkt bereits z. B. in den USA gab, kamen erst später hinzu. So konnte dort bereits auf der einen Seite den Herstellern als Anreiz für pädiatrische Forschung ein zusätzlicher 6-monatiger Patentschutz gewährt werden, auf der anderen Seite bei fehlender pädiatrischer Testung (wenn die Risiken der Testung nicht zu hoch sind bzw. der zu erwartende Nutzen nicht zu klein ist) Strafen bis hin zur Entziehung der Zulassung des Medikaments angedroht werden (Seyberth et al. 2002, Fegert et al. 2003, Magnus u. Merkel 2008, S.128).

Ob sich an der klinischen Forschung mit Minderjährigen durch die 12. AMG-Novelle Änderungen ergeben haben, soll nun als ein Gesichtspunkt im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Hierbei soll zum einen exemplarisch die Anzahl der eingereichten Anträge bei der Ethik-Kommission Ulm betrachtet werden, zum anderen aber auch, ob sich das Fächerspektrum der sich mit Minderjährigen befassenden forschenden Disziplinen verändert hat.

Parallel zu den minderjährigen Patienten ist auch die Gruppe der einwilligungsunfähigen Volljährigen zu betrachten, die ebenfalls mangels Einwilligungsfähigkeit als besonders schützenswert gilt.

Auch bei dieser Probandengruppe soll als weiterer Gesichtspunkt dieser Arbeit der Verlauf der Antragszahlen bei der Ethik-Kommission Ulm sowie das Fächerspektrum mit zeitlichem Bezug zur 12. AMG-Novelle ausgewertet werden.

Bei diesen Patienten kann die Einwilligungsfähigkeit entweder dauerhaft (z. B. bei Demenz im fortgeschrittenen Stadium) oder vorübergehend (z. B. bei Koma) eingeschränkt sein (Black et al. 2007, Geiselman u. Helmchen 1994, Weimann et al. 2013, Lippert u. Felder 2010).

Die Einwilligung muss dann, je nach Situation (z. B. Einsatz in der Notfallmedizin) und genehmigtem Studiendesign, entweder im Voraus durch einen gesetzlichen Vertreter oder (seit der 12. AMG-Novelle) einen Bevollmächtigten erfolgen. Außerdem kann sie im Nachhinein durch den Patienten selbst erfolgen. Auch hier ist immer eine genaue ethische Betrachtung des Forschungsprojekts notwendig, um den Patienten innovative Medikamente und Behandlungsverfahren zukommen zu lassen, gleichzeitig aber die nötige Sicherheit für diese Patientengruppe zu gewährleisten (Helmchen 2008).

## 1 Einleitung

Kontrovers diskutiert wurde im Voraus dieser Novelle auch der Arbeits- und Verwaltungsaufwand für die Ethik-Kommissionen. Durch Einführung verbindlicher Fristen sollte die Bearbeitungsdauer von Ethik-Anträgen klar geregelt werden, doch auch kritische Stimmen wurden laut, die eine Bürokratisierung und Komplizierung des Verfahrens befürchteten (Herschel 2003, Richter-Kuhlmann 2003).

Die Frage bleibt natürlich bestehen, ob das Verfahren wirklich wie befürchtet komplizierter und länger geworden ist, oder ob die Einführung von Fristen zu einer schnelleren Bearbeitung der Anträge geführt hat. In dieser Arbeit soll nun die Bearbeitungsdauer der Anträge vor der Novelle bzw. nach der Novelle ausgewertet und verglichen werden.

Diese vermutete, weitere Bürokratisierung durch die 12. AMG-Novelle bedeutete für die Forschung nicht nur einen möglichen Zeitverlust, sondern in Folge dessen auch einen monetären Verlust (Herschel 2003, Richter-Kuhlmann 2003). Es wurde daher die Auslagerung der Forschung in andere Länder bzw. die Abwanderung der pharmazeutischen Unternehmen ins Ausland befürchtet. Natürlich vorausgesetzt die Bedingungen in anderen (europäischen oder auch nicht-europäischen) Ländern wären günstiger für die klinische Forschung. Der Forschungsstandort Deutschland wäre somit schwer geschädigt, was nicht nur einen wirtschaftlichen, sondern auch einen medizinischen Verlust, v. a. für die Patienten, bedeuten würde (Herschel 2003, Richter-Kuhlmann 2003).

Die neue Gesetzgebung aus dem Jahre 2004 brachte also, wie im Kapitel „2.1.3 Die 12. AMG-Novelle und die GCP-Verordnung“ noch genauer betrachtet wird, eine große Bandbreite von Änderungen, die nicht nur für behandelnde und forschende Ärzte, sondern ganz besonders auch für die Ethik-Kommissionen, für Juristen, für die Industrie und natürlich auch für die Patienten relevant waren.

Umso wichtiger erscheint es daher, diese Novelle und die damit verbundene GCP-Verordnung genauer zu betrachten und deren Auswirkungen zu evaluieren.

Die Arbeit nimmt dabei ähnliche Analysen u. a. aus Rostock, Köln und Bonn auf und ergänzt diese. Während die Arbeiten aus Bonn (Wehres-Losch 2005; Klütting 2005) die Auswirkungen auf die pharmazeutische Industrie wiedergeben sollten und nur einen kurzen zeitlichen Abstand zur 12. AMG-Novelle hatten, und die Dissertation aus Rostock (Krautschneider 2009) insbesondere das praktische Vorgehen beim Prüfverfahren der Ethik-Kommission Rostock als Schwerpunkt hatte, sollten bei der Dissertation von Julie Behr aus Köln (2012) v. a. die Verfahrensabläufe vor und nach

## 1 Einleitung

der Novelle speziell bei klinischen Studien mit Minderjährigen verglichen werden (siehe Kapitel „4.1 Forschungsstand“).

Die Fragestellung wurde im Vergleich zu diesen Analysen bei der vorliegenden Arbeit etwas modifiziert. Neben der sachlichen Darstellung und Gegenüberstellung der gesetzlichen Grundlagen sowie Änderungen bei den Verfahrensabläufen, sollen hier ausgewählte Gesichtspunkte (siehe Kapitel „1.2 Forschungsleitende Fragen und Forschungshypothesen“) anhand der Antragszahlen und Antragsdetails bei der Ethik-Kommission Ulm über einen längeren Zeitraum dokumentiert und in Bezug zur 12. AMG-Novelle gesetzt werden. Dadurch sollen die möglichen Auswirkungen dieser Novelle nicht nur in Form einer Analyse der Gesetzestexte benannt und mittels subjektiver Empfindungen bewertet, sondern anhand der erhobenen Daten objektiv ausgewertet werden.

### 1.2 Forschungsleitende Fragen und Forschungshypothesen

Zur Erarbeitung der forschungsleitenden Fragen sowie Forschungshypothesen wurden die beabsichtigten Ziele der Novelle und die mit ihr verbundenen Erwartungen und Befürchtungen anhand von Zeitschriftenartikeln rekonstruiert, die im Zeitraum von 2003 bis 2011 publiziert wurden.

Über eine Literaturrecherche in gängigen Bibliographien ließen sich diverse Artikel identifizieren, die für die jeweilige Fragestellung als repräsentativ angesehen wurden, wobei das Ziel nicht in einer lückenlosen Dokumentation des Diskurses um die Novelle bestand. Vielmehr sollte die Literatur dazu dienen, die Änderungen möglichst genau aufzuschlüsseln und einen Überblick der Reichweite der Novelle und ihrer Auswirkungen zu geben, um so einen Ausgangspunkt für eine statistische Auswertung und Begutachtung zu erhalten. Eine Übersicht der Artikel findet sich in Tabelle 1. (Seite 9). Diese werden exemplarisch im Folgenden als Grundlage für die forschungsleitenden Fragen dargestellt.

Vor Inkrafttreten der Novelle gab es die Befürchtung, der Forschungsstandort Deutschland könne geschwächt und die Zahl der gestellten Anträge verringert werden.

So sagte Dr. Michael Herschel, damaliger Bundesvorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin: „Das [der Gesetzentwurf für die 12. AMG-Novelle, Anmerkung des Verfassers] führt unweigerlich dazu, dass die Beteiligung deutscher Ärzte und Naturwissenschaftler, Universitäten, Kliniken und Praxen an der internationalen Arzneimittelforschung und -entwicklung weiter zurückgehen wird [...]“ (Herschel 2003).

Diese Befürchtungen werden in dieser Arbeit anhand der Antragszahlen bei der Ethik-Kommission Ulm überprüft.

Es gab aber auch positive Aspekte bezüglich der allgemeinen Änderungen durch die 12. AMG-Novelle. So wurden „[...] auf Druck der pharmazeutischen Industrie die Bearbeitungsfristen in den Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden deutlich verkürzt.“ (Ohne Angabe 2004). Eine schnellere Bearbeitung und ein rascheres (positives) Votum sind zu vermuten. Auch dies wird in der weiteren Arbeit überprüft.

Bereits 2002 wurde in der Monatsschrift Kinderheilkunde kritisiert, dass „[...] die Entwicklung von Kinderarzneimitteln, mit denen keine großen Gewinne zu

## 1 Einleitung

erwirtschaften sind“, stagniert (Seyberth et al. 2002). Nach der Problemdarstellung zeigten die Autoren wie die Problematik international angegangen wurde und nahmen hierbei auch Bezug auf die der 12. AMG-Novelle zu Grunde liegenden EU-Richtlinie.

2003 schrieb Volker Stollorz in der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung einen Artikel mit dem Titel „Experimente an Kindern?“. Hier erwartete er, dass „[...] die Erforschung kindgerechter Medikamente nach dem Willen der Regierung jetzt gesetzlich erleichtert werden [soll]“ (Stollorz 2003).

Außerdem schrieb er, dass „[...] Ärzte seit Jahren auch in Deutschland vermehrt Arzneimittelforschung mit Kindern [fordern]“ und „ihre Rufe [...] nun erhört [seien]“ (Stollorz 2003).

Er führte aber auch die Gegenargumente auf. So postulierte er in Bezug auf den eingeführten Gruppennutzen: „Ethisch betrachtet, verbietet es die Menschenwürde, einen kranken Säugling durch Forschung in Gefahr zu bringen, selbst wenn dadurch später alle Säuglinge von ihrem Leiden geheilt würden“ (Stollorz 2003).

2005, also kurz nach Inkrafttreten der Novelle, wurden in der Monatsschrift Kinderheilkunde die Folgen auf die pädiatrische Forschung diskutiert. Neben der Notwendigkeit klinischer Forschung an und für Minderjährige wurden auch negative Auswirkungen, wie z. B. die hohen Anforderungen auch an nicht-kommerzielle Studien dargestellt. Abschließend wurde aber zusammengefasst, dass „durch die 12. AMG-Novelle und die GCP-Verordnung die grundsätzlichen Bedingungen für wissenschaftliche Untersuchungen im Kindesalter verbessert“ wurden (Korbel u. Mühlbauer 2005).

Nachdem nun mit der 12. AMG-Novelle die gruppennützige Forschung an Minderjährigen geltendes Recht wurde, stellt sich die Frage, ob danach auch wirklich mehr AMG-Studien mit minderjährigen Probanden beantragt wurden.

Im Gegensatz zur Forschung mit (einwilligungsunfähigen) Minderjährigen ist die gruppennützige Forschung bei einwilligungsunfähigen Volljährigen nach der 12. AMG-Novelle weiterhin nicht erlaubt. In diesem Bereich gab es zwar Anpassungen von Gesetzesformulierungen, große Veränderungen blieben aber aus (siehe Kapitel „2.1.3.3.2 Studien an einwilligungsunfähigen Volljährigen“).

Doch auch im Zuge der Einführung der Gesetzesnovelle gab es immer wieder Diskussionen, ob die Öffnung für gruppennützige Forschung an diesen Patienten sinnvoll, ethisch vertretbar oder eben nicht vertretbar sei.

## 1 Einleitung

Bereits 1997, zeitnah zur Entwicklung der EU-Richtlinien, die der 12. AMG-Novelle zu Grunde liegen, gab es eine Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer zum Schutz einwilligungsunfähiger Personen in der medizinischen Forschung, bei der die gruppennützige Forschung an einwilligungsunfähigen Menschen mit minimalem Risiko und gleichzeitig bei erheblichem Nutzen für die entsprechende Gruppe (gleiche Altersgruppe oder gleiche Erkrankungsgruppe) unter gewissen Voraussetzungen (z. B. Einwilligung des Vertreters unter Annahme des mutmaßlichen Willens des Patienten) vertretbar erschien (ZEKO 1997).

Und auch kurz nach der Einführung der 12. AMG-Novelle stand der Gruppennutzen zur Diskussion. So berichtete Norbert Jachertz im deutschen Ärzteblatt 2005 über eine Diskussionsrunde des nationalen Ethikrates über die Forschung an einwilligungsunfähigen Menschen. Und er stellte als neutraler Beobachter die Frage: „Sollte, was bei Kindern erlaubt ist, nicht auch bei erwachsenen einwilligungsunfähigen Menschen erlaubt werden, etwa bei Dementen?“ (Jachertz 2005).

Auch bei dieser Personengruppe wird nun in der weiteren Arbeit dargestellt, wie die Antragsituation bei der Ethik-Kommission vor und nach der 12. AMG-Novelle war und ob sich Veränderungen ergeben haben.

Des Weiteren werden mit den erhobenen Daten grundlegende Antragsmerkmale, wie z. B. die Einteilung in mono- und multizentrische Studien oder eine positive Votierung, dokumentiert und in zeitlichen Bezug zur 12. AMG-Novelle gebracht.

Hierbei gab es nicht zwingend verbalisierte Befürchtungen oder Erwartungen, sondern das Ziel ist es der vorhandenen Erhebung gerecht zu werden und auch in eng gesteckten Bereichen unbekannte Änderungen aufzudecken.

## 1 Einleitung

**Tabelle 1: Auflistung der hier ausgewerteten Artikel zur Rekonstruktion der Erwartungen an die 12. Arzneimittelgesetz-Novelle; AMG-Novelle: Arzneimittelgesetz-Novelle; EKs: Ethik-Kommissionen; GCP: Good Clinical Practice, ZEKO: Zentrale Ethik-Kommission bei der Bundesärztekammer.**

<b>Titel</b>	<b>Autor</b>	<b>Quelle</b>	<b>Inhalt</b>
Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung.	ZEKO	Dtsch Arztebl 94: A-1011-1012 (1997)	Einteilung von verschiedenen Gruppen einwilligungsunfähiger Personen sowie ethische und rechtliche Stellungnahme bezüglich der Forschung an diesen Personengruppen.
Experimente an Kindern?	Stollorz V	Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung, 14.12.2003, Nr. 50 / Seite 70	Ethische Problematik bei Studien an Minderjährigen; Diskussion des Gruppennutzens durch 12. AMG-Novelle
Nachteil für Deutschland: Die Folgen der 12. AMG-Novelle	Herschel M	Statement, Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V., 15.12.2003	Kritik an höheren Kosten und mehr Bürokratie durch 12. AMG-Novelle;
12. Novelle zum Arzneimittelgesetz: Mehr oder weniger Ethik?	Korzilius H	Dtsch Arztebl 101:A-309-310 (2004)	Darstellung der Problematik der „einzigsten Stellungnahme“ der EKs bei Multicenterstudien und des Entfalls des Arztvorbehalts als Leiter der klinischen Prüfung
Bedeutung der 12. AMG-Novelle für die Onkologie	Keilholz U, Burgardt C, Boos J,	FORUM Das offizielle Magazin der Deutschen	Diverse Artikel zu Auswirkungen der Novelle auf onkologische

## 1 Einleitung

	Doppelfeld E, Ludwig W-D, Möller H, Throm J, Rapp-Engels R, Schmitz S	Krebsgesellschaft e.V., Sonderheft 2/2004	Forschung, rechtliche Rahmenbedingungen, Forschung an Minderjährigen, Änderungen für EKs, Arzneimittelsicherheit, Nachteile für den Forschungsstandort Deutschland, Geschlechtsverteilung bzw. Forschung an Frauen, Off-Label-Use
Arzneimittel: Wenn Kinder keinen Gewinn versprechen	Georgescu V, Vollborn M	Spiegel Online, 14.06.2004	Problemaufriss der Forschung an und für Minderjährige; Erwartungen diesbezüglich an die 12. AMG-Novelle
12. AMG-Novelle: Sollten wir jubeln?	Herschel M	Vortrag Koordinierungszentrum für klinische Studien Düsseldorf, 16.06.2004	Darstellung der Änderungen und Neuerungen durch die 12. AMG-Novelle; Vergleich mit anderen EU Staaten; Konsequenzen für klinische Prüfungen
12. Novelle zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG): Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelentwicklung	Ohne Angabe	Der Arzneimittelbrief 38:81-83 (2004)	Überblick über Änderungen und Auswirken der 12. AMG-Novelle, insb. der GCP bei klinischen Prüfungen und der Pharmakovigilanz;

## 1 Einleitung

Patienten zweiter Klasse	Läsker K	Süddeutsche Zeitung, 24.09.2004	Forschung an Minderjährigen, Novelle habe nicht viel bewirkt, da es an Geld mangle
Nationaler Ethikrat: Diskussionen über den „Gruppennutzen“	Jachertz N	Dtsch Arztebl 102:A-546-547 (2005)	Bericht über Diskussionsrunde bezüglich einer möglichen Einführung eines Gruppennutzens bei einwilligungsunfähigen Volljährigen
Bedenkliche Entwicklung	Maier C, Zenz M	Dtsch Arztebl Int 107:670-1 (2010)	Diskussion bzgl. eines anderen Beitrags; Kritik an zu hoher Bürokratie durch 12. AMG-Novelle; fragwürdiger Wandel von Sicherheitsstudien zu Wirksamkeitsstudien; Kostenproblematik
Grüne: Noch immer unklar, ob genug Frauen an klinischen Studien teilnehmen	Ohne Angabe	aerzteblatt.de 26.07.2011	Problematik der Geschlechterverhältnisse bzw. von zu wenig Frauen bei klinischen Studien; Kritik an mangelnden Kontrollmöglichkeiten

## 1 Einleitung

Aus den im Kapitel „1.1 Hintergrund“ recherchierten Grundlagen sowie der erweiterten Literaturrecherche bzgl. Erwartungen und Befürchtungen, die in Tabelle 1 dargestellt und oben diskutiert wurden, wurden die im Folgenden dargestellten forschungsleitenden Fragen und Forschungshypothesen für die weitere Erhebung und Analyse erarbeitet.

### Forschungsleitende Fragen:

- Hat sich nach der 12. AMG-Novelle die Zahl der gestellten Anträge geändert?
- Wurden nach der 12. AMG-Novelle mehr AMG-Anträge gestellt, die Minderjährige als Probanden miteinschlossen?
- Wurden nach der 12. AMG-Novelle mehr AMG-Anträge gestellt, die einwilligungsunfähige Volljährige miteinschlossen?
- War nach der 12. AMG-Novelle die Bearbeitungsdauer der gestellten AMG-Anträge kürzer als davor?
- Hat sich nach der 12. AMG-Novelle die Art der AMG-Anträge im Sinne von u. a. multizentrischen Beteiligungsstudien, monozentrischen Studien etc. geändert?

### Forschungshypothesen:

Durch die Auswertung der AMG-Anträge im Erhebungszeitraum (vier Jahre vor der Novelle (06.08.2000-05.08.2004), vier Jahre direkt nach der Novelle (06.08.2004-05.08.2008), sowie die folgenden vier Jahre (06.08.2008-05.08.2012)) sollen folgende Forschungshypothesen nachgewiesen bzw. widerlegt werden:

- Nach der 12. AMG-Novelle wurden weniger AMG-Anträge gestellt.
- Die Bearbeitungsdauer der AMG-Anträge wurde kürzer.
- Nach der 12. AMG-Novelle wurden mehr Studien mit Minderjährigen als Probanden durchgeführt.
- Es wurden nicht mehr AMG-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen gestellt.
- Nach der 12. AMG-Novelle gab es mehr multizentrische Beteiligungsstudien sowie eine starke Inanspruchnahme von Nachmeldungen.

### 2 Material und Methoden

Im Folgenden wird die Basis dieser Arbeit erörtert. Neben einer Einführung in die Geschichte und Bedeutung des Arzneimittelgesetzes werden auch die Ethik-Kommission sowie die Änderungen und Neuerungen durch die 12. AMG-Novelle und die GCP-Verordnung genauer betrachtet.

Im Anschluss werden die Datenerhebung für die statistische Aufarbeitung sowie die angewandten Auswertungsmethoden dargestellt.

#### 2.1 Grundlagen

##### 2.1.1 Das Arzneimittelgesetz

Das „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln“ regelt die Sicherheit von Arzneimitteln und die ordnungsgemäße Versorgung damit für Mensch und Tier (§1 AMG). Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurde mit zunehmender Verlagerung der pharmazeutischen Herstellung von den Apotheken in die Industrie ein Arzneimittelgesetz zwingend notwendig. Die bisherige Gesetzgebung beschränkte sich auf die Zubereitung von Arzneimitteln und deren Vertrieb durch Apotheken. Arzneimittelhersteller konnten ohne Genehmigung Arzneistoffe (solange sie nicht apothekenpflichtig waren) herstellen und vertreiben – sie mussten dies lediglich anzeigen (Stapel 1987, S. 80f).

Erst im Jahre 1957 wurde mit dem Einzelhandelsgesetz „der Handel mit Arzneimitteln erlaubnispflichtig und auch eine gewisse Sachkunde gefordert“ (Stapel 1987, S. 83). Doch auch dieses Gesetz enthielt Ausnahmen und konnte den Arzneimittelmarkt nicht regulieren. Andere Versuche wie z. B. die sogenannte Arzneifertigwaren-Stop-Verordnung (siehe Stapel 1987, S. 94ff) blieben ebenso erfolglos. Die unterschiedlichen Interessen von Wirtschaft, Politik und Medizin erschwerten eine bundesweite Regulation des Arzneimittelmarktes bis ins Jahr 1961 als das erste Arzneimittelgesetz (sukzessive) in Kraft getreten ist.

Hierbei wurde der Versuch unternommen, die arzneimittelrechtliche Gesetzgebung umfassend und bundeseinheitlich zu ordnen (Deutsch u. Spickhoff 2008, S. 682f).

## 2 Material und Methoden

Es wurde nun u. a. neben Begriffsdefinitionen (z. B. Arzneimittel oder Impfstoff) auch die Anforderungen an ein Arzneimittel, Vorgaben zur Herstellung oder auch die Überwachung des Arzneimittelverkehrs gesetzlich geregelt. Dennoch ist das AMG von 1961 nur als ein erster Schritt und nicht als umfassende Gesetzgebung anzusehen. Eine verpflichtende klinische Prüfung mit Nachweis von Sicherheit, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit war nicht vorgesehen – zu groß war der wirtschaftliche Druck, besonders im internationalen Vergleich. Und auch die Angst davor, Innovationen zu verhindern oder hinauszuzögern, trug dazu bei, dass das erste AMG bald dringender Überarbeitung bedurfte. Die pharmazeutische Industrie musste die sogenannten Arzneyspezialitäten lediglich im Spezialitätenregister eintragen lassen, und hierzu musste der Antrag nur einer formellen Überprüfung durch das Bundesgesundheitsamt standhalten. Weitere Prüfungen mussten nicht erfolgen (Stapel 1987, S. 251). Problematisch war auch die vorgenommene Definition dieser Arzneyspezialitäten, so fielen u. a. Generika nicht unter diesen Begriff, wodurch die Registrierung einfach umgangen werden konnte (Stapel 1987, S. 167).

Aus heutiger Sicht ist es also nicht überraschend, dass dieses erste Arzneimittelgesetz schon bald mit der nötigen Konsequenz erneuert werden musste.

Der Contergan©-Skandal zeigte dies nur zu deutlich. Contergan© ist der Handelsname des Wirkstoffs Thalidomid der Firma Grünenthal GmbH, ein Schlaf- und Beruhigungsmittel, das bis kurz vor seiner Einstellung rezeptfrei erhältlich und auch für Schwangere empfohlen war. Die Häufung von Polyneuritiden im Zusammenhang mit der Contergan© Einnahme führte im August 1961 zur Rezeptpflicht, ehe der Hersteller im November desselben Jahres das Medikament vom Markt genommen hat. Der Grund hierfür war eine Zunahme von Fehlbildungen der Extremitäten und Organe von Neugeborenen (Stapel 1987, S. 261-274).

Allein in Deutschland sollen ca. 5000 Kinder durch Contergan© geschädigt worden sein, wobei „[...] rund 40% kurz nach der Geburt oder im Säuglingsalter gestorben“ sind (Bundesverband Contergangeschädigter e.V. 2012).

Doch dies sollte nicht der einzige Arzneimittelskandal der jungen Bundesrepublik bleiben. Wenige Jahre nach der Contergan©-Affäre geriet der Appetitzügler Menocil© (Aminorex) in die Schlagzeilen, als er in Zusammenhang mit einer steigenden Zahl von pulmonaler Hypertonie gebracht wurde. Das Wochenmagazin „Der Spiegel“ berichtete 1970 von rund 850 betroffenen Personen und mindestens 20 Todesfällen (Der Spiegel 49/1970). Das Medikament wurde 1986 vom Markt

## 2 Material und Methoden

genommen. Die Folge dieser tragischen Arzneimittelskandale war die Überarbeitung des Arzneimittelgesetzes, bei der auch EG-Richtlinien in nationales Recht umgesetzt werden sollten. Zunächst mit dem Änderungsgesetz von 1964 und schließlich mit der Neufassung von 1976, der Grundlage unserer heutigen Gesetzgebung. Dieses „Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts“ trat am 01. Januar 1978 in Kraft.

Der Zweck dieses neuen Arzneimittelgesetzes war nun „[...] im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung [...] für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel [...] zu sorgen“ (AMG 1976).

Der Fokus lag somit nun auf der Sicherheit, was sowohl sichere Arzneimittel, z. B. in Bezug auf den oben geschilderten Contergan®-Skandal, als auch Sicherheit durch Arzneimittel, also im Sinne von qualitativ hochwertigen und wirksamen Arzneimitteln die Gesundheit fördern und Krankheit verhindern können, bedeutete.

Im Gegensatz zur formalen Prüfung im AMG 1961 war nun eine materielle Prüfung von Arzneimitteln erforderlich.

Wichtige Eckpunkte des AMG von 1976 waren:

- Zulassungsverfahren mit Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
- Definition des Fertigarzneimittels
- Klinische Prüfung neuer Medikamente
- Schutzvorschriften für Patienten und Probanden die an klinischen Prüfungen teilnehmen
- Zulassungspflicht für Generika
- Registrierungspflicht für homöopathische Arzneimittel
- Überwachungssystem für den Arzneimittelverkehr zur Risikoerfassung und Risikoabwehr
- Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers (unabhängig vom Verschulden)
- Anforderungen an die Arzneimittel-herstellenden Betriebe (im Sinne der GMP (Good Manufacturing Practice/Gute Herstellpraxis)
- Anforderungen an Verpackung, Kennzeichnung und Packungsbeilage

(Stapel 1987, S 387, S. 360; Deutsch u. Lippert 2001, S. 122; Blasius 2003, S. 5235)

## 2 Material und Methoden

Das heutige Arzneimittelgesetz ist in 18 Abschnitte unterteilt, die sich seit 1976 durch die verschiedenen Änderungsgesetze zwar inhaltlich, aber nicht thematisch geändert haben. Bei der Bezeichnung der einzelnen Abschnitte gab es kaum Änderungen; u. a. wurde der Punkt „Einfuhr“ um die „Ausfuhr“ erweitert oder bei den „Sondervorschriften für Bundeswehr, Bundesgrenzschutz, Bereitschaftspolizei, Zivilschutz“ der Bundesgrenzschutz durch die Bundespolizei ersetzt (da die entsprechende Behörde auch entsprechend umbenannt wurde).

Die im Folgenden dargestellten Abschnitte beziehen sich auf die aktuelle Version des AMG (November 2016):

- Zweck des Gesetzes und Begriffsbestimmungen, Anwendungsbereich
- Anforderungen an die Arzneimittel
- Herstellung von Arzneimitteln
- Zulassung der Arzneimittel
- Registrierung von Arzneimitteln
- Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung
- Abgabe von Arzneimitteln
- Sicherung und Kontrolle der Qualität
- Sondervorschriften für Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden
- Pharmakovigilanz
- Überwachung
- Sondervorschriften für Bundeswehr, Bundespolizei, Bereitschaftspolizei, Zivilschutz
- Einfuhr und Ausfuhr
- Informationsbeauftragter, Pharmaberater
- Bestimmung der zuständigen Bundesoberbehörden und sonstige Bestimmungen
- Haftung für Arzneimittelschäden
- Straf- und Bußgeldvorschriften
- Überleitungs- und Übergangsvorschriften

Mittlerweile wurde es durch 17 Novellen (14 Gesetze zur Änderung des Arzneimittelgesetzes sowie drei Gesetze zur Änderung arzneimittelrechtlicher und

## 2 Material und Methoden

anderer Vorschriften) geändert, von der die in dieser Arbeit im Fokus stehende 12. Novelle „die bedeutsamste“ (Duttge 2014, S 488) war. Ein Überblick über die mit diesem Änderungsgesetz einher gegangenen Neuerungen findet sich im Kapitel „2.1.3 Die 12. AMG-Novelle und die GCP-Verordnung“.

Neben dem Arzneimittelgesetz gibt es noch weitere medizinrechtliche Gesetzgebungen wie das Medizinproduktegesetz (MPG), das Transplantationsgesetz (TPG) oder das Transfusionsgesetz (TFG) die vom AMG abzugrenzen sind.

So regelt das Medizinproduktegesetz den Verkehr u. a. von Apparaten, Instrumenten, Stoffen und Zubereitungen, deren Hauptwirkung nicht pharmakologisch oder immunologisch, sondern physikalisch erreicht wird (siehe § 1-3 MPG; Hügel et al. 2011, S 398). Die Bandbreite reicht somit vom Herzschrittmacher über Dialysegeräte bis hin zu Verbandmitteln.

Im Transplantationsgesetz wird „[...] die Spende und die Entnahme von menschlichen Organen oder Geweben [...]“ (§ 1 Abs. 2 TPG) und deren Übertragung gesetzlich geregelt bzw. der Handel damit verboten. Für Blut und Blutbestandteile ist das Transfusionsgesetz verantwortlich, in dem die Gewinnung der selbigen und die Versorgung der Bevölkerung damit reguliert wird.

Daneben gibt es noch eine Reihe von weiteren Gesetzen und Verordnungen die den Verkehr mit Arzneimitteln, Medizinprodukten u. ä. betreffen, wie z. B. das Betäubungsmittelgesetz oder das Apothekengesetz, die an dieser Stelle aber nicht weiter betrachtet werden sollen.

### 2.1.2 Die Ethik-Kommission

Den Ethik-Kommissionen wird seit der 1. Revision der Deklaration von Helsinki von 1975 (WMA 1975) international eine wichtige Rolle im Rahmen von klinischer Forschung zugewiesen. Nach deutschem Recht führen sie seit der 5. AMG-Novelle von 1994 (Fünftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 09. August 1994, S. 2078) sowohl eine ethische, als auch eine juristische und eine medizinische Begutachtung von Forschungsvorhaben durch, beraten den Antragssteller und geben eine Stellungnahme dazu ab.

Sie sind nach Landesrecht „[...] (Heilberufsgesetze, Berufsordnungen der Landesärztekammern) [...]“ (Doppelfeld 2014, S. 141) gebildete Einrichtungen und „beurteilen die wissenschaftliche Qualität, die rechtliche Zulässigkeit und die ethische Vertretbarkeit medizinischer Forschung“ (Doppelfeld 2014, S. 141). Ethik-Kommissionen an den Universitäten „[...] nehmen zusätzlich Aufgaben nach Hochschulrecht wahr“ (AKEK 2016 b).

In der GCP-Verordnung von 2004 wird die Ethik-Kommission definiert als „[...] ein unabhängiges Gremium aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen, dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen [...] zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es 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“ (§ 3 Abs. 2c GCP-V).

Das Aufgabengebiet der Ethik-Kommissionen befindet sich somit klar im Bereich der klinischen Forschung, auch wenn der Name im ersten Moment sehr allgemein und umfänglich erscheint. Ethik-Kommissionen sind also z. B. von sogenannten klinischen Ethik-Komitees abzugrenzen, die ethische Beratung bei Konfliktsituationen im klinischen Alltag bieten.

Der Ablauf der Bewertung von klinischen Prüfungen und die darauf bezogenen Änderungen durch die 12. AMG Novelle sind im Kapitel „2.1.3.2 Ablauf des Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen“ dargestellt.

## 2 Material und Methoden

Die ersten Ethik-Kommissionen in Deutschland entstanden 1973 in Ulm und Göttingen (Website AKEK), weltweit vor allem nach der oben genannten Revision der Deklaration von Helsinki von 1975, in der der Weltärztebund erstmals empfahl ein Studienprotokoll einem unabhängigen Gremium vorzulegen. In der derzeit aktuellen Fassung von 2013 ist diese Empfehlung deutlich weiter gefasst:

„Das Studienprotokoll ist vor Studienbeginn zur Erwägung, Stellungnahme, Beratung und Zustimmung der zuständigen Forschungs-Ethikkommission vorzulegen. Diese Ethikkommission muss transparent in ihrer Arbeitsweise, unabhängig vom Forscher, dem Sponsor und von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung, sowie angemessen qualifiziert sein. Sie muss den Gesetzen und Rechtsvorschriften des Landes oder der Länder, in dem oder denen die Forschung durchgeführt werden soll, sowie den maßgeblichen internationalen Normen und Standards Rechnung tragen, die jedoch den in dieser Deklaration festgelegten Schutz von Versuchspersonen nicht abschwächen oder aufheben dürfen. Die Ethikkommission muss das Recht haben, laufende Studien zu beaufsichtigen. Der Forscher muss der Ethikkommission begleitende Informationen vorlegen, insbesondere Informationen über jede Art schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Eine Abänderung des Protokolls darf nicht ohne Erwägung und Zustimmung der Ethikkommission erfolgen. Nach Studienende müssen die Forscher der Kommission einen Abschlussbericht vorlegen, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält“ (WMA 2013, Art. 23).

In der BRD existieren derzeit 52 nach Landesrecht gebildete Ethik-Kommissionen. Diese sitzen an Universitäten, Ärztekammern sowie z.T. direkt bei den Ländern (Stand: November 2016, AKEK 2016 a).

Neben diesen nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommissionen gibt es eine „Zentrale Ethikkommission“ bei der Bundesärztekammer, genannt ZEKO, die sich mit grundsätzlichen ethischen Fragen in der Medizin auseinandersetzt, die für die ärztliche Berufsausübung oder den medizinischen Fortschritt von Bedeutung sind, und hierzu Stellung nimmt. Sie kann aber auch von anderen Ethik-Kommissionen in Anspruch genommen werden, um eine zusätzliche Beurteilung ethischer Fragestellungen zu erbringen (ZEKO 2012).

## 2 Material und Methoden

Wie in der GCP-Verordnung beschrieben, sollen Ethik-Kommissionen sowohl mit Medizinern als auch mit Nicht-Medizinern besetzt sein. Sie sollen also nicht nach dem Prinzip der Kollegenkontrolle – bei der die Überwachung lediglich durch ärztliche Kollegen erfolgt –, sondern nach dem Prinzip der „übergreifenden Kontrolle“ gebildet werden. Dies bedeutet, dass die Ethik-Kommissionen interdisziplinär auch mit anderen Berufsgruppen, wie z. B. Juristen, besetzt werden und eben nicht nur aus Ärzten bestehen sollen (§15 Abs. 1 Satz 1 (Muster-)berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte 2015; Deutsch und Spickhoff 2008, S. 628). So setzt sich z. B. die 14 Mitglieder starke Ethik-Kommission Ulm aus Ärzten verschiedener Fachbereiche (u. a. Psychiatrie, Pharmakologie, Psychosomatik, Humangenetik, Innere Medizin, Epidemiologie, Transfusionsmedizin, Pädiatrie), einem Biochemiker, einer Juristin, einem Philosophen, einem Pfarrer und einem Universitätsmitarbeiter zusammen. Vorsitzender ist seit 2016 Herr Prof. Dr. Steger, Direktor des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin der Universität Ulm, Geschäftsführer ist seit 2011 Herr Prof. Dr. Lenk (Stand: November 2016). Einmal im Monat tritt die Ethik-Kommission Ulm zusammen, um über laufende Anträge zu beraten.

### 2.1.3 Die 12. AMG-Novelle und die GCP-Verordnung

Das am 06. August 2004 in Kraft getretene 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes galt im Wesentlichen der Umsetzung von EU Richtlinien in nationales Recht, insbesondere der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments 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 (ABl. EG Nr. L 121 S. 34).<sup>2</sup>

Wenige Tage nach der 12. AMG-Novelle trat auch 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) in Kraft.

Diese Verordnung wurde erlassen, um „[...] die Einhaltung der Guten Klinischen Praxis bei der Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen am Menschen und der Berichterstattung darüber sicherzustellen“ (§ 1 Abs. 1 Satz 1 GCP-V) und „[...] die Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Verfahren hinsichtlich der Planung, Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen am Menschen nach § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes [...]“ (§ 2 Satz 1 GCP-V) zu regeln.

Genau wie bei der Novellierung des Arzneimittelgesetzes liegt auch bei der Entstehung der GCP-Verordnung die Umsetzung von EU Richtlinien, u. a. Richtlinie 2001/20/EG<sup>3</sup>, zugrunde.

---

<sup>2</sup> Außerdem:

- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschafts- kodexes für Humanarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 67)
- Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschafts- kodexes für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 1)
- Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen

<sup>3</sup> Außerdem:

- Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für

## 2 Material und Methoden

Diese neue bzw. geänderte Gesetzgebung brachte hinreichende Änderungen in Bezug auf Verfahrens- und Genehmigungsabläufe im Bereich der Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden, neue Begriffe und Begriffsdefinitionen wie z. B. den Sponsor, aber auch Veränderungen im Hinblick auf den Einschluss bestimmter Patientengruppen wie z. B. bei Studien an Minderjährigen oder einwilligungsunfähigen Volljährigen.

Im Folgenden werden nun die wichtigsten Änderungen und Neuerungen der 12. AMG-Novelle und der GCP-Verordnung dargestellt. Zur besseren Übersicht wird das jeweils gültige Arzneimittelgesetz direkt vor und direkt nach der 12. AMG-Novelle als alte Fassung (a. F.) und als neue Fassung (n. F.) bezeichnet.

---

Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. EU Nr. L 262 S. 22)

- Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. EG Nr. L 106 S. 1).

### 2.1.3.1 Begriffsbestimmungen

Mit der 12. AMG-Novelle wurden einige grundlegende Begriffe definiert und eingeführt:

- Klinische Prüfung: „Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder 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. [...]“ (§ 4 Abs. 23 Satz 1 AMG n. F.)
- Nichtinterventionelle Prüfung: „Satz 1 [siehe „Klinische Prüfung“ – Anm. d. Verf.] 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; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“ (§ 4 Abs. 23 Satz 2 und 3 AMG n. F.)

In der neuen Gesetzgebung wird somit die Klinische Prüfung klar von der nichtinterventionellen Prüfung abgegrenzt (Wehres-Losch 2005, S. 18; Krautschneider 2009, S. 4; Klütting 2005, S. 13). Die Unterschiede im Verfahrensablauf werden im Kapitel „2.1.3.2.6 Ablauf bei Anwendungsbeobachtungen,“ dargestellt.

- Sponsor: „Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.“ (§ 4 Abs. 24 n. F. AMG)

Hier wird nun der Begriff des Sponsors eingeführt, der sowohl eine natürliche als auch eine juristische Person (pharmazeutische Unternehmen!) sein kann und eine weitreichende Verantwortung für die klinische Prüfung trägt. Der Sponsor kann seine

## 2 Material und Methoden

Aufgaben an einen Stellvertreter übertragen, wobei in § 40 Abs. 1 Nr. 1 AMG n. F. vorausgesetzt wird, dass der Sponsor oder sein Vertreter „[...] seinen Sitz in einem Mitgliedsstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat“ (Wehres-Losch 2005, S. 19f; Krautschneider 2009, S. 4f; Klütting 2005, S. 11f).

Des Weiteren wird der Prüfer definiert, der für die Durchführung der klinischen Prüfung verantwortlich ist. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass dies nicht zwangsläufig ein Arzt sein muss, sondern „[...] in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person [...]“ (§ 4 Abs. 25 Satz 1 AMG n. F.), die ausreichend erfahren und qualifiziert ist (Wehres-Losch 2005, S. 20; Krautschneider 2009, S. 5; Klütting 2005, S. 12).

- Prüfer: „Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.“ (§ 4 Abs. 25 AMG n. F.)

Auch in der GCP-Verordnung werden zunächst Begriffe definiert, auf die an dieser Stelle aber nicht näher eingegangen werden soll:

- Multizentrische klinische Prüfung
- Prüfplan
- Betroffene Person
- Einwilligung nach Aufklärung
- Ethik-Kommission
- Prüfpräparate

## 2 Material und Methoden

- Prüferinformation
- Inspektion
- Unerwünschtes Ereignis
- Nebenwirkung
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
- Unerwartete Nebenwirkung
- Verblindung
- Entblindung

(§ 3 GCP-V)

### **2.1.3.2 Ablauf des Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen**

Der Ablauf des Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen hat sich mit der Novellierung des AMG und der Einführung der GCP-Verordnung grundlegend geändert. So sind nun Fristen für die Bearbeitung der Anträge durch die Ethik-Kommission und die Bundesoberbehörde, aber auch für die Mängelbehebung durch den Antragssteller im Gesetz verankert. Auch ist nun das Votum der Ethik-Kommission verbindlich und kann nicht umgangen werden wie bisher (siehe Kapitel „2.1.3.2.2 Allgemeiner Ablauf des Verfahrens“).

Zunächst wird nun das prinzipielle Schema des Verfahrens dargestellt, um dann die einzelnen Abläufe und Fristen bei den involvierten Stellen genauer zu betrachten.

#### *2.1.3.2.1 Beteiligte Stellen und Begriffsdefinitionen*

##### Zuständige, federführende und beteiligte Ethik-Kommission

Die zuständige Ethik-Kommission ergibt sich nach § 42 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F., wonach der Antrag bei der für den Hauptprüfer bzw. Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission gestellt werden muss.

Bei multizentrischen Studien werden die Ethik-Kommissionen nun in federführende, FEK, und beteiligte Ethik-Kommissionen, BEK, aufgeteilt (Krautschneider 2009, S. 15f). Federführend ist die Ethik-Kommission, die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständig ist:

„Die nach § 42 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes zuständige Ethik-Kommission ist federführend für die Bearbeitung“ (§ 7 Abs. 1 Satz 5 GCP-V).

„Wird die klinische Prüfung von mehreren Prüfern durchgeführt, so ist der Antrag bei der für den Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission zu stellen“ (§ 42 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F.).

Die federführende Ethik-Kommission bewertet die klinische Prüfung „[...] im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen“ (§ 8 Abs. 5 Satz 1 GCP-V).

Wobei die beteiligten Ethik-Kommissionen „[...] die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich“ prüfen (§ 8 Abs. 5 Satz 2 GCP-V).

## 2 Material und Methoden

Hier wird deutlich, dass eine BEK einen anderen Stellenwert hat als die FEK, die das gemeinsame, positive Votum für die klinische Prüfung erteilt. Zwar soll das Votum „im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen“ erfolgen, was auch bedeutet, dass die BEKs Nachfragen, Stellungnahmen oder Kritiken an die FEK richten können – die eigentliche Aufgabe der BEKs ist aber klar definiert in der Überprüfung des lokalen Prüfers und Prüfortes. Und die zustimmende Bewertung für die klinische Prüfung kommt schlussendlich von der FEK (Krautschneider 2009, S. 16).

Dies bedeutet aber auch, dass nun ein gemeinsames Votum von Seiten der Ethik-Kommissionen zustande kommt, was für alle Parteien eine Vereinfachung darstellt. Der Sponsor hat nun einen direkten Kommunikationspartner, die Ethik-Kommissionen haben eine klare Aufgabenverteilung (Krautschneider 2009, S. 17).

### Zuständige Bundesoberbehörde

Als Bundesoberbehörde ist nach altem wie nach neuem Recht in erster Linie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genannt. Außerdem das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) das u. a. für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen, Allergene und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile verantwortlich ist. Diese Aufzählung wurde mit der 12. AMG-Novelle erweitert und ist mittlerweile weiter verändert worden.

Außerdem wird das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) für Tierarzneimittel zuständig erklärt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1.3.2.2 Allgemeiner Ablauf des Verfahrens

Der Sponsor muss sowohl in schriftlicher als auch elektronischer Form den Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde – also im Bereich der Humanmedizin entweder dem BfArM oder dem PEI – und der zuständigen bzw. federführenden Ethik-Kommission vorlegen (Wehres-Losch 2005, S. 21).

Erst wenn sowohl die Genehmigung durch die BOB als auch die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission vorliegt, darf der Sponsor mit der Durchführung der Studie beginnen. Dies wurde mit der 12. AMG-Novelle vorgeschrieben:

„Die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen darf vom Sponsor nur begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 1 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 2 genehmigt hat“ (§ 40 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F.).

In der alten Fassung des AMG lautete dies noch anders:

„Soweit keine zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission vorliegt, darf mit der klinischen Prüfung erst begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen nach Satz 1 Nr. 6 nicht widersprochen hat“ (§ 40 Abs. 1 Satz 3 AMG a. F.).

Somit konnte damals die klinische Prüfung auch begonnen werden, wenn weder die Ethik-Kommission ein positives Votum erteilt noch die BOB innerhalb einer Frist von 60 Tagen dem Antrag widersprochen hatte (Wehres-Losch 2005, S. 18).

## 2 Material und Methoden

### 2.1.3.2.3 Verfahren durch die Ethik-Kommission

Nach Eingang der Unterlagen bei der zuständigen Ethik-Kommission muss diese den Antrag innerhalb von 10 Tagen formal überprüfen. Bei Fehlern oder fehlenden Unterlagen hat der Sponsor 14 Tage Zeit, diese zu ändern bzw. nachzureichen (Krautschneider 2009, S. 17; Wehres-Losch 2005, S. 25).

An die formale Überprüfung schließt sich dann die inhaltliche Prüfung an.

Laut § 42 Abs. 1 Satz 9 n. F. hat die EK hierfür 60 Tage Zeit, durch § 42 Abs. 3 AMG n. F. kann eine Rechtsverordnung diesen Zeitraum ändern. In § 8 GCP-V wurden dann verschiedene Fristen vorgegeben:

- 14 Tage bei sequentiellen Phase I Studien<sup>4</sup>
- 30 Tage bei monozentrischen Studien
- 60 Tage bei multizentrischen Studien
- 90 Tage bei Studien mit somatischen Zelltherapeutika und Arzneimitteln die gentechnisch veränderte Organismen enthalten
- 180 Tage wenn Sachverständige oder Gutachten hinzugezogen werden
- Keine Frist gibt es bei Studien mit xenogenen Zelltherapeutika

(Krautschneider 2009, S. 18; Wehres-Losch 2005, S. 26)

Falls die zuständige Ethik-Kommission während der inhaltlichen Überprüfung des Antrags Mängel feststellt, kann sie einmalig zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordern (Deutsch u. Lippert 2010, S. 1014). Dabei erfolgt eine Hemmung der Frist bis zum Eingang der nachgeforderten Unterlagen (Deutsch u. Lippert 2010, S. 1014; Wehres-Losch 2005, S. 26f; Krautschneider 2009, S. 18).

Am Ende wird die zustimmende Bewertung dem Sponsor und der BOB mitgeteilt. Bleiben nach dem Eingang der zusätzlichen Unterlagen immer noch Mängel bestehen oder reagiert der Sponsor nicht auf die Nachforderung, erfolgt keine zustimmende Bewertung.

Beteiligte Ethik-Kommissionen haben die zustimmende Bewertung des lokalen Prüfers und Prüfertes binnen 30 Tagen an die FEK mitzuteilen:

---

<sup>4</sup> Also wenn es eine klinische Prüfung in der Phase I ist, „[...] die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer von dieser Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut [...]“ (§ 8 Abs. 3 Satz 2 GCP-V)

## 2 Material und Methoden

„Ihre diesbezügliche Bewertung muss der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen“ (§ 8 Abs. 5 Satz 3 GCP-V).

Der Ablauf des Verfahrens ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

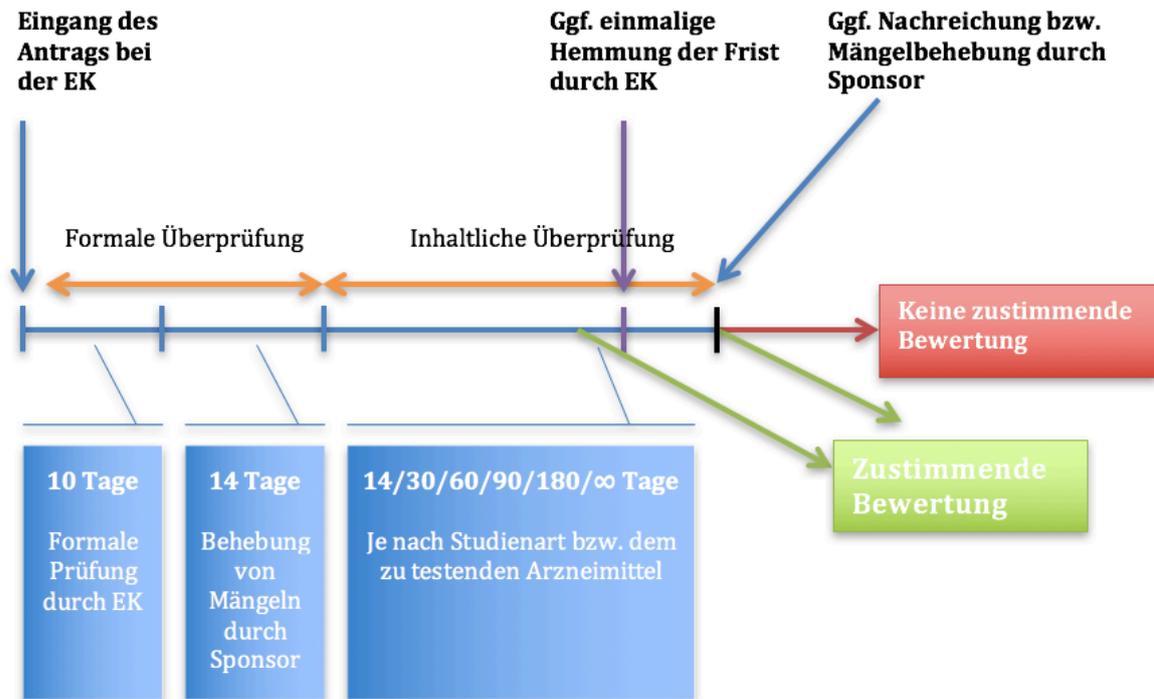


Abbildung 1: Schematischer Ablauf des Genehmigungsverfahrens für Arzneimittelgesetz-Studien bei der Ethik-Kommission (Ähnliche Schaubilder bei Krautschneider 2009, Klütting 2005, Wehres-Losch 2005); EK: Ethik-Kommission.

### 2.1.3.2.4 Verfahren durch die Bundesoberbehörde

Analog zum Verfahren bei der Ethik-Kommission läuft das Verfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Diese muss, ebenso wie die zuständige EK, den Eingang des korrekten Antrags innerhalb von 10 Tagen bestätigen. Etwaige Mängel können innerhalb von 14 Tagen durch den Sponsor behoben, bzw. fehlende Unterlagen nachgereicht werden (Wehres-Losch 2005, S. 21).

Nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags erfolgt die inhaltliche Bewertung durch die BOB, die Frist hierfür beträgt laut § 42 Abs. 2 Satz 4 AMG n. F. 30 Tage.

Zu beachten ist, dass durch § 42 Abs. 3 AMG n. F. die Möglichkeit eingeräumt wurde, diese Zeiträume durch eine Rechtsverordnung weiter zu verlängern oder zu verkürzen. Dies wurde in § 9 der GCP-Verordnung auch umgesetzt. Des Weiteren sind auch in § 42 Abs. 2 Satz 8 Halbsatz 1 AMG n. F. für einige Arzneimittelgruppen kürzere bzw. längere Fristen definiert.

Insgesamt ergeben sich somit folgende Abweichungen von der 30-Tage-Frist:

- 14 Tage bei sequentiellen Phase I Studien<sup>5</sup>
- 60 Tage bei Studien mit biologischen Produkten (menschlich/tierisch)
- 90 Tage bei Studien mit Gentransfer-Arzneimitteln, somatischen Zelltherapeutika oder Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, bzw. 180 Tage bei Hinzuziehung von Sachverständigen oder Gutachten
- Keine Frist gibt es bei Studien mit xenogenen Zelltherapeutik

(Klütting 2005, S. 13f; Wehres-Losch 2005, S. 22f)

Werden bei dieser inhaltlichen Überprüfung Mängel festgestellt, hat der Sponsor einmalig 90 Tage Zeit, diese auszuräumen.

Am Ende des Verfahrens (siehe Abbildung 2) wird dem Antragssteller innerhalb von 15 Tagen die endgültige Genehmigung oder Ablehnung mitgeteilt.

---

<sup>5</sup> Also wenn es eine klinische Prüfung in der Phase I ist, „[...] die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer durch die zuständige Bundesoberbehörde genehmigten klinischen Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut [...]“ (§ 9 Abs. 3 Satz 1 GCP-V)

## 2 Material und Methoden

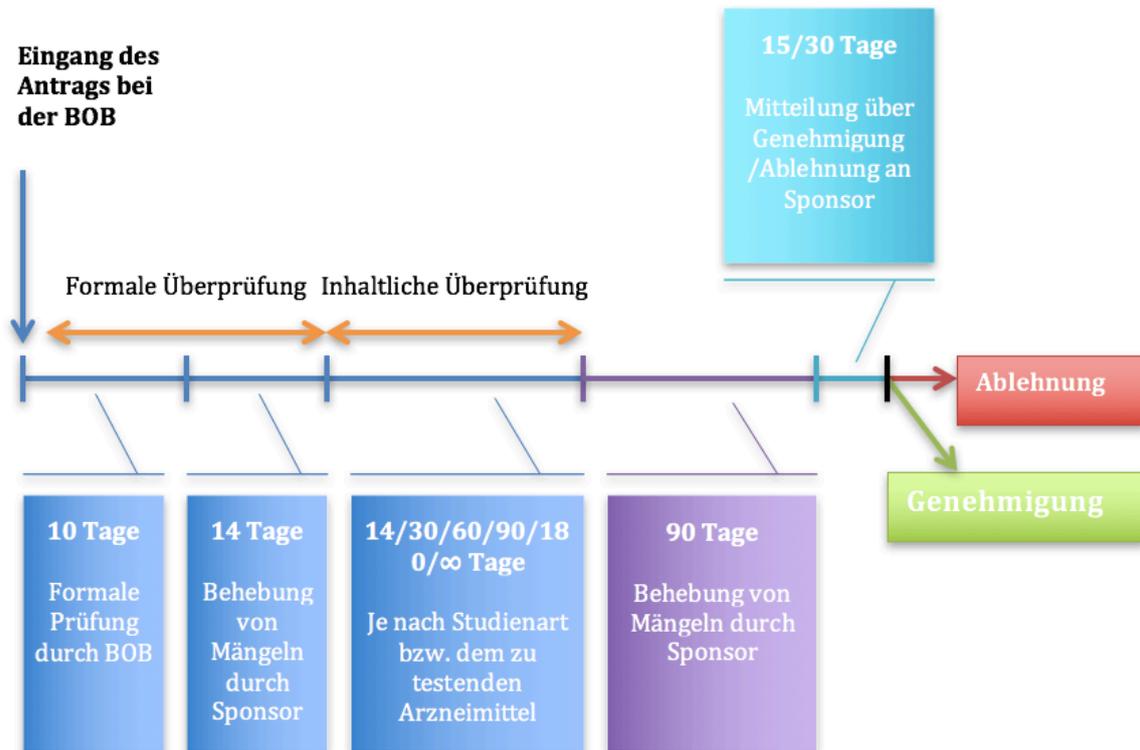


Abbildung 2: Schematischer Ablauf des Genehmigungsverfahrens für Arzneimittelgesetz-Studien bei der Bundesoberbehörde (Ähnliche Schaubilder bei Krautschneider 2009, Klüting 2005, BfArM 2013); BOB: Bundesoberbehörde.

Bei somatischen Zelltherapeutika, Gentransfer-Arzneimitteln, Arzneimittel die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu deren Herstellung derartige Bestandteile erfordert (siehe § 42 Abs. 2 Satz 7 Nr. 2 bis 4 AMG n. F.) verlängert sich diese Mitteilungsfrist auf 30 Tage. Bei xenogenen Arzneimitteln gibt es keine Frist (Wehres-Losch 2005, S. 23).

### 2.1.3.2.5 Versagensgründe

In der 12. AMG-Novelle wurde auch festgelegt, in welchen Fällen die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission bzw. die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde versagt werden darf.

Die Ethik-Kommission darf die zustimmende Bewertung nur versagen, „[...]wenn

1. die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,
2. die vorgelegten Unterlagen einschließlich des Prüfplans, der Prüferinformation und der Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder
3. die in § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 bis 9, Abs. 4 und § 41 geregelten Anforderungen nicht erfüllt sind.“

(§ 42 Abs. 1 Satz 7 AMG n. F.)

(Wehres-Losch 2005, S. 27)

Die zuständige Bundesoberbehörde darf entsprechend die Genehmigung nur versagen, „[...]wenn

1. die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,
2. die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die Angaben zum Arzneimittel und der Prüfplan einschließlich der Prüferinformation nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder

## 2 Material und Methoden

3. die in § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1, 2 und 6, bei xenogenen Zelltherapeutika auch die in Nummer 8 geregelten Anforderungen insbesondere im Hinblick auf eine Versicherung von Drittrisiken nicht erfüllt sind.“

(§ 42 Abs. 2 Satz 3 AMG n. F.)

(Wehres-Losch 2005, S. 24)

### *2.1.3.2.6 Ablauf bei Anwendungsbeobachtungen*

Der gerade beschriebene Ablauf des Verfahrens bei klinischen Prüfungen unterscheidet sich von dem bei Anwendungsbeobachtungen (AWB).

Anwendungsbeobachtungen sind nicht-interventionelle Prüfungen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG n. F.

Im Unterschied zu klinischen Prüfungen wird hier ein bereits zugelassenes Medikament anhand epidemiologischer Methoden bewertet, die Behandlung folgt nicht einem Prüfplan, sondern der ärztlichen Praxis. Das Arzneimittel darf nur innerhalb der in der Zulassung vorgegeben Angaben angewandt werden.

Bei Anwendungsbeobachtungen muss keine Genehmigung bei der Bundesoberbehörde bzw. keine zustimmende Bewertung bei der Ethik-Kommission eingeholt werden. Es muss aber nach § 67 Abs. 6 AMG n.F. die Anwendungsbeobachtung bei der kassenärztlichen Bundesvereinigung, den Spitzenverbänden der Krankenkassen und der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt werden. Außerdem muss initial eine Beratung durch eine Ethik-Kommission erfolgen, auch um zu prüfen, ob wirklich eine nicht-interventionelle Prüfung vorliegt (§15 Abs. 1 Satz 1 (Muster-)berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte 2015; Krautschneider 2009, S. 4).

### **2.1.3.3 Studien an Minderjährigen und einwilligungsunfähigen Volljährigen**

Mit der Novellierung des Arzneimittelgesetzes wurden auch die besonderen Voraussetzungen für klinische Prüfungen neu geregelt. Bedeutend war dies insbesondere für minderjährige Patienten und einwilligungsunfähige volljährige Patienten.

Zunächst aber wurde die Zulässigkeit von klinischen Prüfungen an volljährigen, einwilligungsfähigen Patienten definiert. Das Arzneimittel, das in der klinischen Prüfung getestet werden soll, „[...] muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern [...]“ (§ 41 Satz 1 Nr. 1 AMG n. F.).

Es kann aber auch „[...] für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie diese Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein“ (§ 41 Satz 1 Nr. 2 AMG n. F.).

Im Folgenden werden nun die Neuregelungen bei Minderjährigen und einwilligungsunfähigen Volljährigen dargestellt. Diese beiden Gruppen werden auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit genauer betrachtet.

#### **2.1.3.3.1 Studien an Minderjährigen**

Die klinische Forschung an Kindern war vor der Novelle nur möglich, wenn ein sogenannter Eigennutzen vorlag. Die Studie musste also dem betroffenen Patienten direkt einen Nutzen erbringen.

Mit der 12. AMG Novelle wurde dies vereinfacht, so dass jetzt auch Studien an Minderjährigen möglich sind, wenn lediglich ein Gruppennutzen vorliegt, also ein Vorteil für eine „[...] Gruppe von Patienten, die an der gleichen Erkrankung leiden [...]“ (§ 41 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2a AMG n. F.) wie der betroffene Patient, ohne dass für diesen selbst ein direkter Nutzen aus der Teilnahme an der Studie zu erwarten ist (Klütting 2005, S. 51). In diesem Fall gibt es aber weitere Einschränkungen, so muss die Forschung „[...] für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein, [...] sie muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet und [...] sie darf für die betroffene

## 2 Material und Methoden

Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein [...]“ (§ 41 Abs. 2 Satz 2b bis d AMG n. F.).

Dies bedeutet: entweder das Arzneimittel hilft dem minderjährigen Patienten direkt, oder

- es muss anderen Patienten mit der gleichen Erkrankung helfen,
- die Forschung muss „[...] unbedingt erforderlich [...]“ (Behr 2012, S. 60) sein
- die klinische Prüfung bezieht sich auf die Erkrankung (bzw. den klinischen Zustand) des Minderjährigen, und
- das Risiko und die Unannehmlichkeiten müssen für den Patienten sehr geringfügig und wenn dann nur vorübergehend seien.

(Behr 2012, S. 60)

Außerdem dürfen die klinische Prüfung oder andere Forschungsmethoden bei Erwachsenen „[...] keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen“ (§ 40 Abs. 4 Satz 2 AMG n. F.).

Des Weiteren wird eingeschränkt, dass dies (§ 41 Abs. 2 Satz 1 AMG n. F., also der Gruppennutzen) nicht gilt, wenn die betroffenen Minderjährigen nach Erreichen der Volljährigkeit immer noch einwilligungsunfähig wären, wie z. B. bei geistig behinderten Kindern die auch im Erwachsenenalter nicht in der Lage sein werden „[...] Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten [...]“ (§ 41 Abs. 3 AMG n. F.).

Zusätzlich wurde in § 25 Abs. 7a Satz 1 festgelegt, dass am BfArM eine „Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche“ eingerichtet werden soll, die dem BfArM bei Anträgen zur Zulassung von Arzneimitteln, die bei Minderjährigen angewandt werden sollen, beratend zur Seite steht. Die Einrichtung dieser Kommission wurde mit einem Erlass des Bundesgesundheitsministeriums am 01.11.2006 angeordnet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1.3.3.2 Studien an einwilligungsunfähigen Volljährigen

Auch die klinische Forschung an einwilligungsunfähigen Volljährigen wird genauer geregelt. Für diese Patientengruppe gilt nun nach § 41 Abs. 3 Satz 1 Nr. 1 AMG n. F.:

„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; außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, in dem sich die betroffene Person befindet, und die klinische Prüfung muss für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein [...]“ (§ 41 Abs. 3 Satz 1 Nr. 1 AMG n. F.).

Forschung an einwilligungsunfähigen Volljährigen ist, im Gegensatz zu Minderjährigen, nur bei einem direkten Nutzen für den Patienten und bei Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder – dies ist eine Neuerung in der Novelle - des Bevollmächtigten möglich.

Bei Volljährigen, die aufgrund einer Notfallsituation nicht einwilligungsfähig sind, „[...] darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, umgehend erfolgen“ (§ 41 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F.).

Somit ist auch die Forschung in der Notfall- und Intensivmedizin durch das Arzneimittelgesetz entsprechend geregelt und im gesetzten Rahmen zugelassen.

### **2.1.3.4 Übergangsregelung**

Mit der 12. AMG-Novelle wurde auch eine Übergangsregelung geschaffen, die festsetzt, dass für die klinischen Prüfungen, deren Antrag bereits vor in Kraft treten der Novelle am 06.08.2004 bei der zuständigen Ethik-Kommission eingegangen ist, noch das alte Recht gilt:

„Für klinische Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen, für die vor dem 6. August 2004 die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 in der bis zum 6. August 2004 geltenden Fassung erforderlichen Unterlagen der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt worden sind, finden die §§ 40 bis 42, 96 Nr. 10 und § 97 Abs. 2 Nr. 9 in der bis zum 6. August 2004 geltenden Fassung Anwendung“ (§ 138 Abs. 3 AMG n.F.).

### **2.1.3.5 Weitere Änderungen**

Neben den bereits dargestellten Neuerungen durch die 12. AMG Novelle sowie die GCP-Verordnung gab es noch weitere Änderungen.

So gab es neue Vorgaben bei den einzureichenden Unterlagen, so muss z. B. die EudraCT-Nummer (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) beantragt und angegeben werden (Wehres-Losch 2005, S. 20; § 7 Abs. 2 Nr. 1 GCP-V). Außerdem gab es Änderungen bei den Mitteilungspflichten von Prüfer, Sponsor und Bundesoberbehörde, insbesondere in Bezug auf SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; Verdacht einer unerwarteten, schwerwiegenden Nebenwirkung) (Wehres-Losch 2005, S. 29ff).

Auch Vorgaben zur Probandenversicherung (Krautschneider 2010, S. 33) und nachträgliche Änderungen einer klinischen Prüfung oder deren Beendigung durch den Sponsor regelt der neue Gesetzestext.

Bei den nachträglichen Änderungen seien insbesondere die Nachmeldungen von Prüferten genannt:

„Jede Ethik-Kommission, die nach Landesrecht für einen Prüfer zuständig ist, der in einer zusätzlichen Prüfstelle für die Durchführung der klinischen Prüfung

## 2 Material und Methoden

verantwortlich ist, erhält eine Kopie des ursprünglichen Antrags und der Unterlagen auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung, der zustimmenden Bewertung der in Satz 1 genannten Ethik-Kommission und des Antrags auf zustimmende Bewertung der Einbeziehung der zusätzlichen Prüfstelle. Die federführende Ethik-Kommission setzt sich mit ihr ins Benehmen. Die zustimmende Bewertung gilt als erteilt, wenn die federführende Ethik-Kommission dem Sponsor nicht innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags begründete Bedenken übermittelt. Die federführende Ethik-Kommission unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde über die Bewertung“ (§ 10 Abs. 4 S. 2ff GCP-V).

Die Prüfung gilt v. a. für Prüfer und Prüfort, die Studie als solche ist bereits genehmigt und läuft ggf. bereits an den primär beantragten Prüforten.

Eine aktive positive Bewertung gegenüber dem Sponsor ist nicht notwendig, sondern „[...] begründete Bedenken [...]“ müssen innerhalb von 30 Tagen mitgeteilt werden (§ 10 Abs. 4 S. 5 GCP-V).

### 2.1.4 Paediatric Regulation und PUMA-Verfahren

Um die anschließende Datenauswertung auch korrekt interpretieren und in Bezug auf die 12. AMG-Novelle setzen zu können, ist es wichtig weitere externe Einflussfaktoren auf die klinische Forschung im Erhebungszeitraum zu benennen.

Hierzu gehört insbesondere die sogenannte Paediatric Regulation<sup>6</sup> der Europäischen Union, die im Januar 2007 in Kraft trat. Hier wurde beschlossen, dass ab dem 26.07.2008 bei Beantragung einer Neuzulassung bzw. (ab dem 26.01.2009) einer Zulassungserweiterung ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorgelegt werden muss (Male 2013, S. 302; Europäisches Parlament/Europäischer Rat 2006).

Durch den neugebildeten Pädiatrie-Ausschuss bei der European Medicines Agency (EMA) wird dann geprüft, ob das Medikament direkt an Kindern geprüft wird, die pädiatrische Prüfung zurückgestellt wird oder ob keine pädiatrische Prüfung notwendig ist (Male 2013, S. 302; Rascher 2011; Europäisches Parlament/Europäischer Rat 2006).

Als Bonifikation wird eine sechsmonatige Patentschutzverlängerung gewährt (Male 2013, S. 302; Rascher 2011; Europäisches Parlament/Europäischer Rat 2006).

Des Weiteren wird durch die Paediatric Regulation seit dem 26.07.2007 bei bereits zugelassenen „[...] Medikamente[n], die nicht mehr unter Patentschutz stehen [...]“ (Male 2013, S. 303) und bei denen die Zulassung auf pädiatrische Indikationen erweitert werden soll (auch hier mittels pädiatrischem Prüfkonzept) ein Schutz über zehn Jahre gewährt (Male 2013, S. 303; Europäisches Parlament/Europäischer Rat 2006; European Medicines Agency 2016 a).

Hierbei läuft das Verfahren über die sogenannte Paediatric use marketing authorization (PUMA) bei der EMA (Male 2013, S. 303; European Medicines Agency 2016 a).

Eine weitreichende Verbesserung für die Behandlung minderjähriger Patienten wurde dadurch nicht erreicht. Im September 2016 wurde erst das dritte Arzneimittel über dieses Verfahren zugelassen (Müller 2016).

---

<sup>6</sup> Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

## 2 Material und Methoden

Die sechsmonatige Bonifikation bei den patentgeschützten Medikamenten wurde erstmalig 2009 gewährt. Laut dem (Anhang zum) 10-Jahres Report der EMA an die Europäische Kommission wurde bei 39 Arzneimitteln diese Patentverlängerung gewährt, bzw. war das Verfahren noch anhängig (Stand Dezember 2015) (European Medicines Agency 2016 b, S. 66-75).

### 2.2 Datenanalyse

Zur Beantwortung der forschungsleitenden Fragen sowie Darlegung bzw. Widerlegung der Forschungshypothesen wurden die Studienanträge an die Ethik-Kommission Ulm auf die genannten wesentlichen Änderungskriterien der Novelle hin untersucht. Hier standen besonders Studien mit Minderjährigen, einwilligungsunfähigen Volljährigen und die Bearbeitungsdauer der Anträge im Fokus der Untersuchung. Weiterhin wurden auch Veränderungen in der Quantität der Studienanträge und deren Qualität im Sinne von Federführung, Beteiligung, Nachmeldung bzw. die Unterscheidung zwischen monozentrischen und multizentrischen Studien aufgearbeitet.

Um dies zu leisten wurde die von der Ethik-Kommission Ulm verwendete Verwaltungssoftware EKDocMap benutzt, in der die Ethik-Kommissions-Anträge gespeichert und verarbeitet werden. Der Vorhaltezeitraum beträgt zehn Jahre, so dass ältere Daten (in diesem Fall vom 06.08.2000 bis 31.12.2001) nicht mehr in dieser Datenbank verfügbar waren. Die entsprechenden Anträge konnten durch die Vorläufer-Datenbank in Lotus Notes ausgewertet werden. Zusätzlich erfolgte eine Recherche im Archiv der Ethik-Kommission Ulm, bei der die in der elektronischen Form fehlenden Daten in Papierform erhoben werden konnten.

Insgesamt wurde ein Gesamtzeitraum von 12 Jahren betrachtet, aufgeteilt in drei Erhebungszeiträume zu je vier Jahren:

- Ausgangssituation vor der 12. AMG Novelle: 06.08.2000 bis 05.08.2004
- Situation nach der 12. AMG Novelle: 06.08.2004 bis 05.08.2008
- Aktuelle Situation: 06.08.2008 bis 05.08.2012

Dies entspricht genau den vier Jahren vor der 12. AMG Novelle, den vier Jahren ab in Kraft treten der Novelle und einem sich daran anschließenden Zeitraum über vier Jahre, der ein aktuelles Bild der Situation geben soll.

Um einen genaueren Verlauf der Antragssituation betrachten zu können, wurden diese Zeiträume auch noch einmal in einzelne Jahre aufgeteilt. Da der Ausgangspunkt der Novelle am 06.08.2004 war, beginnen die Einzeljahre auch am 06.08. des

## 2 Material und Methoden

jeweiligen Jahres und enden am 05.08. des Folgejahres und nicht vom 01.01. bis 31.12.; z. B. 06.08.2000 bis 05.08.2001, 06.08.2001 bis 05.08.2002 etc.

Innerhalb dieser 12 Jahre wurden 1386 AMG-Anträge bei der Ethik-Kommission Ulm gestellt, bei denen folgendes erhoben wurde:

- Interne Kennnummer des Antrags
- Einreichende Abteilung/Klinik/Firma
- Betreffende Fachgebiete
- Einschluss Minderjähriger
- Einschluss einwilligungsunfähiger Volljähriger
- Einteilung nach mono- bzw. multizentrischen Studien
- Eingangsdatum
- Datum des Votums
- Bearbeitungsdauer
- Bewertung nach alter oder neuer Fassung des AMG
- Federführende EK
- Nachmeldungen
- Altersgrenzen bei Einschluss Minderjähriger
- Sonstige Merkmale wie z. B. Rückzug des Antrags (vor oder nach Erteilung eines positiven Votums), keine Erteilung eines positiven Votums, Neueinreichung o. ä.

Diese Daten gingen aus unterschiedlichen Dokumenten hervor, die Teil der Anträge waren. Die Unterlagen waren aber nicht immer vollständig in der Datenbank hinterlegt, wodurch es v. a. bei den älteren Jahrgängen einer genauen Recherche bedurfte.

Eine wichtige Informationsquelle war die Übersichtsmaske des jeweiligen Antrags, in der besonders allgemeine Angaben – wie das Eingangsdatum – hinterlegt sind.

Details wie der Einschluss von Minderjährigen oder einwilligungsunfähigen Volljährigen, wurden entweder im Studienplan, der Studiensynopsis oder dem Modul 1 und Modul 2 gefunden. Da aber, wie bereits erwähnt, die Datenbank nicht immer vollständig war und diese Dokumente fehlten oder nicht eindeutig auf Deutschland oder den Studienort Ulm bezogen waren, musste auch der Schriftwechsel zwischen

## 2 Material und Methoden

Ethik-Kommission, Antragssteller, pharmazeutischen Unternehmen und anderen Ethik-Kommissionen, ganz besonders der federführenden Ethik-Kommission, betrachtet werden.

Auch hinterlegte Patienteninformationen für Minderjährige oder Einwilligungserklärungen für Eltern oder gesetzliche Betreuer gaben einen Hinweis auf den Einschluss von besonders schützenswerten Gruppen, wobei das Vorhandensein nicht auch immer bedeutete, dass diese Gruppen am Studienort Ulm bzw. in Deutschland auch wirklich eingeschlossen wurden. So mussten die vorhandenen Dokumente besonders genau untersucht werden, damit für alle Anträge die erhobenen Daten auch wirklich gesichert und nachvollziehbar waren.

Die Zuordnung zu den verschiedenen Fachgebieten erfolgte nicht nur anhand der einreichenden Abteilung, sondern auch nach Kriterien wie

- Organbezug
- Krankheitsbezug
- Medikamentenarten
- Besonderen Personengruppen (z. B. Minderjährige)
- Therapieoptionen (z. B. Bestrahlung, Operation)

Eine Studie zu einem neuen Behandlungsschema des Kolonkarzinoms nach Operation wäre thematisch somit in die Bereiche Gastroenterologie, Onkologie und Chirurgie einzuordnen. Ein neues Therapiekonzept für Leukämien im Kindesalter würde in die Kategorien Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie fallen.

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel in einer Tabelle angelegt, aufgeteilt in die drei genannten Erhebungszeiträume und die entsprechenden Einzeljahre. Mit Microsoft Excel wurde auch die statistische Auswertung, Zählung und Berechnung gemacht.

Die Interpretation der Ergebnisse musste größtenteils auf deskriptiver Basis geschehen. An einzelnen Stellen konnten Abhängigkeiten mittels Chi-Quadrat-Test dargestellt werden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Allgemeine Ergebnisse**

#### **3.1.1 Datenübersicht des gesamten Erhebungszeitraums**

Im gesamten Zeitraum vom 06.08.2000 bis zum 05.08.2012 wurden bei der Ethik-Kommission Ulm 1386 Studien als AMG Studien eingereicht bzw. als AMG Studien bearbeitet.

Davon erhielten 1302 Studien ein positives Votum ( $1302/1386=93,94\%$ ), 84 Studien erhielten kein positives Votum ( $84/1386=6,06\%$ ). Meistens fehlten entscheidende Unterlagen wie der Studienplan oder der obligate Versicherungsnachweis, und die Antragssteller versäumten es, diese rechtzeitig nachzureichen oder auf Rückfragen zu antworten.

23 Studien wurden nach bereits erfolgtem positivem Votum vom Antragssteller zurückgezogen.

In dem betrachteten 12-Jahres-Zeitraum wurden insgesamt 96 Anträge eingereicht bei denen Minderjährige miteingeschlossen werden sollten.

Einwilligungsunfähige Volljährige sollten bei 56 klinischen Prüfungen eingeschlossen werden.

### 3.1.2 Datenübersicht des ersten Erhebungszeitraums

In den vier Jahren vor Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle wurden insgesamt 428 Studien als AMG Studien eingereicht bzw. als AMG Studien bearbeitet.

385 Studien erhielten ein positives Votum ( $385/428=89,95\%$ ), während 43 Studien nicht positiv votiert wurden ( $43/428=10,05\%$ ), siehe Abbildung 3.

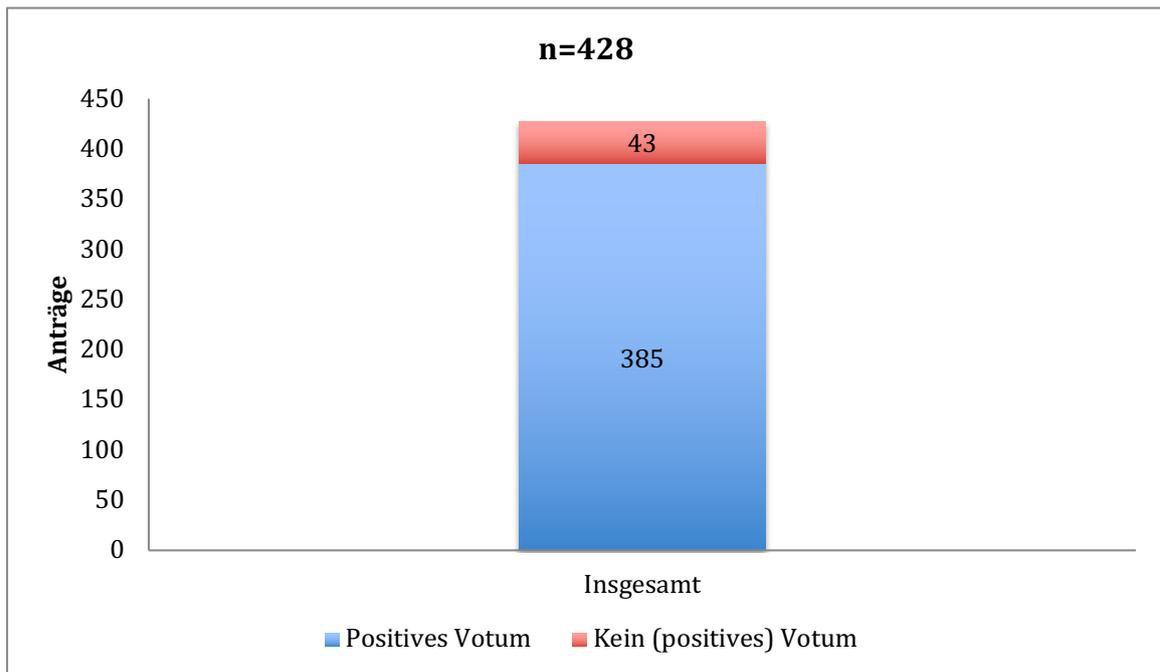


Abbildung 3: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3.1.3 Datenübersicht des zweiten Erhebungszeitraums

Innerhalb von vier Jahren nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle wurden 455 Studien als AMG Studien eingereicht bzw. als AMG Studien bearbeitet.

Von diesen 455 Studien erhielten 433 Studien ein positives Votum ( $433/455=95,16\%$ ), 22 Studien erhielten kein Votum bzw. kein positives Votum ( $22/455=4,84\%$ ).

Auf Grund der anfangs bereits dargestellten Übergangsregelung wurden 74 Anträge nach der alten Fassung des AMG bearbeitet ( $74/455=16,26\%$ ), während 381 Anträge unter die neue Fassung des AMG fielen ( $381/455=83,74\%$ ).

Von diesen 381 Studien wurden wiederum 363 positiv ( $363/381=95,28\%$ ) und 18 nicht (positiv) bewertet ( $18/381=4,72\%$ ).

Bei den Anträgen, die unter die Übergangsregelung fielen, wurden 70 positiv ( $70/74=94,59\%$ ) und 4 nicht (positiv) votiert ( $4/74=5,41\%$ ).

Dies ist in Abbildung 4 dargestellt.

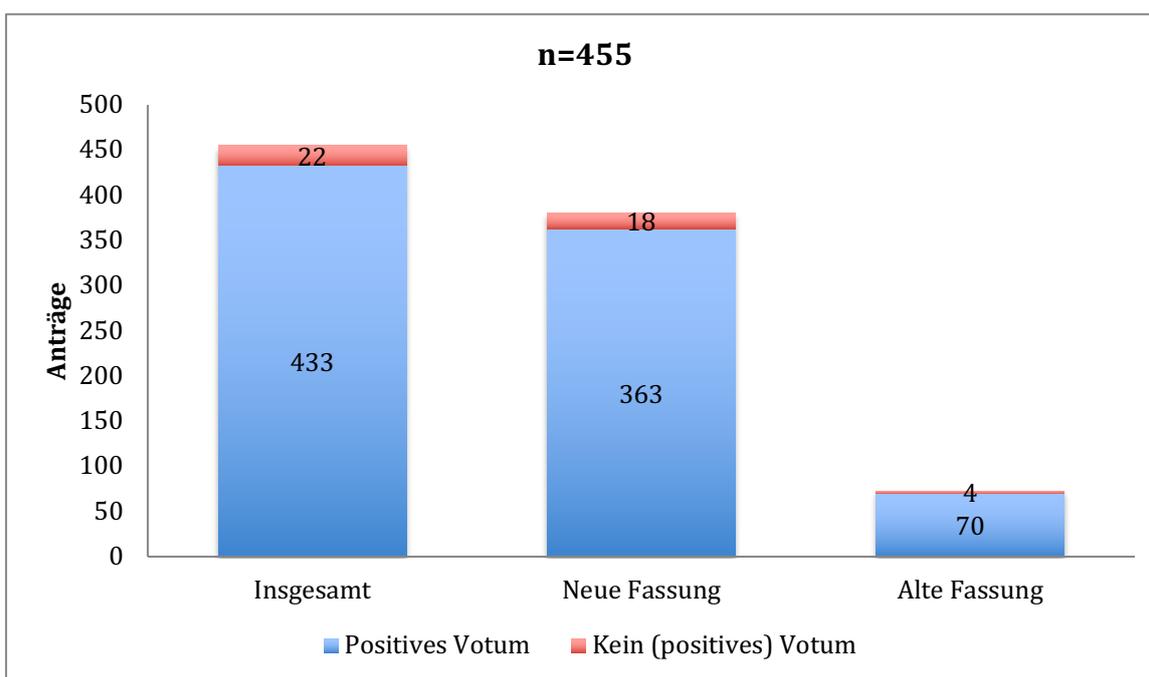


Abbildung 4: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

### 3.1.4 Datenübersicht des dritten Erhebungszeitraums

Im dritten Erhebungszeitraum gab es 503 AMG-Anträge (siehe Abbildung 5) von denen 484 positiv bewertet wurden ( $484/503=96,22\%$ ). Kein positives Votum erhielten 19 Studien ( $19/503=3,77\%$ ). Drei Anträge unterlagen dem alten AMG ( $3/503=0,6\%$ ), 500 dem neuen ( $500/503=99,4\%$ ).

482 der 500 nach der neuen Fassung bewerteten Anträge wurden zustimmend votiert ( $482/500=96,4\%$ ), 18 nicht ( $18/500=3,6\%$ ).

Von den drei unter das alte AMG fallenden Anträgen wurde zwei positiv ( $2/3=66,67\%$ ) und einer nicht positiv bewertet ( $1/3=33,33\%$ ).

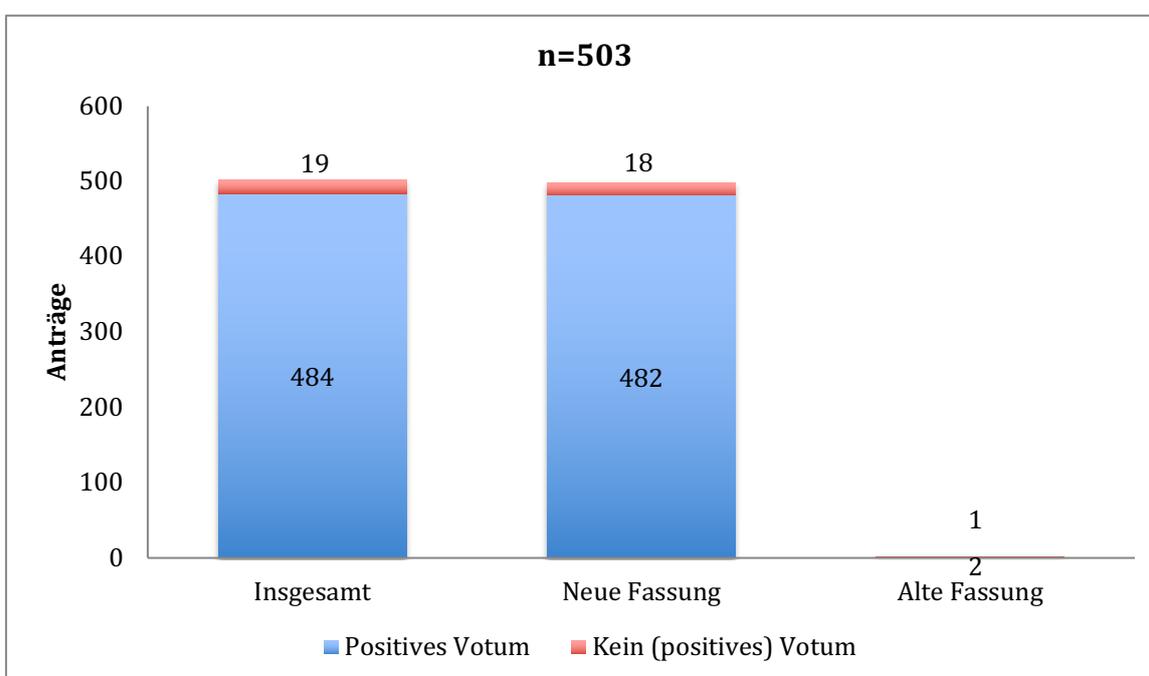
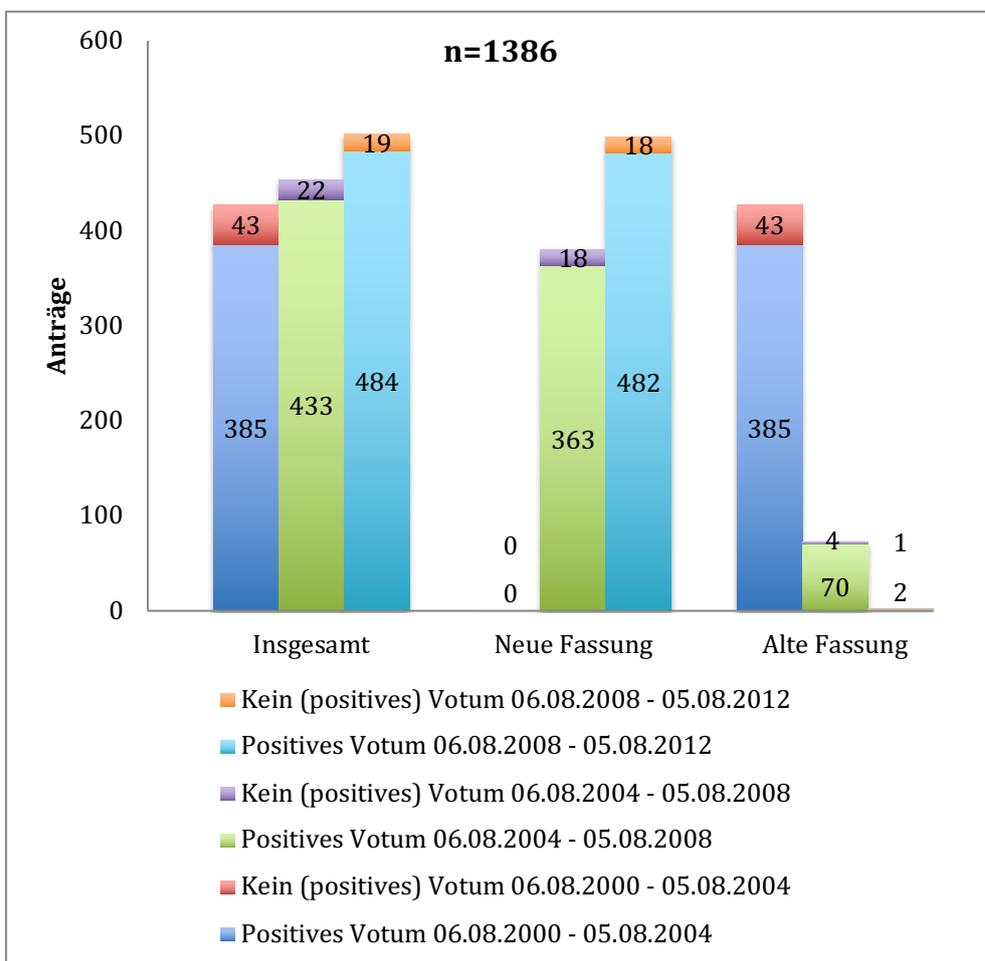


Abbildung 5: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

### 3.1.5 Gegenüberstellung der Datenübersichten

Beim Vergleich der drei Erhebungszeiträume (siehe Abbildung 6) ist eine stetige Zunahme der Anträge im zeitlichen Verlauf zu erkennen. Gleichzeitig nimmt die Zahl der nicht (positiv) votierten Anträge ab, v. a. zwischen dem ersten und zweiten Erhebungszeitraum ist ein deutlicher Unterschied zu erkennen – es wurden knapp halb so viele Anträge nicht (positiv) bewertet. Auch mittels Chi-Quadrat-Test lässt sich die Abhängigkeit als signifikant darlegen: So ist hierbei das Signifikanz-Niveau vom zweiten zum ersten Erhebungszeitraum bei  $p=0,003$ , beim dritten Erhebungszeitraum im Vergleich zum ersten Erhebungszeitraum bei  $p<0,001$ .



**Abbildung 6: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.**

### 3 Ergebnisse

Während vor der Novelle alle Anträge – logischerweise – nach altem Recht bewertet wurden, wurden im zweiten Erhebungszeitraum 75 Anträge nach der alten Fassung beurteilt. Im letzten Erhebungszeitraum waren es nur noch drei Anträge.

Mit Blick auf die einzelnen Jahre (siehe Abbildung 7) zeigt sich, dass zwar tendenziell mehr Anträge bewertet wurden, es aber doch deutliche Schwankungen zwischen den Jahren und keine stetige Zunahme gab.

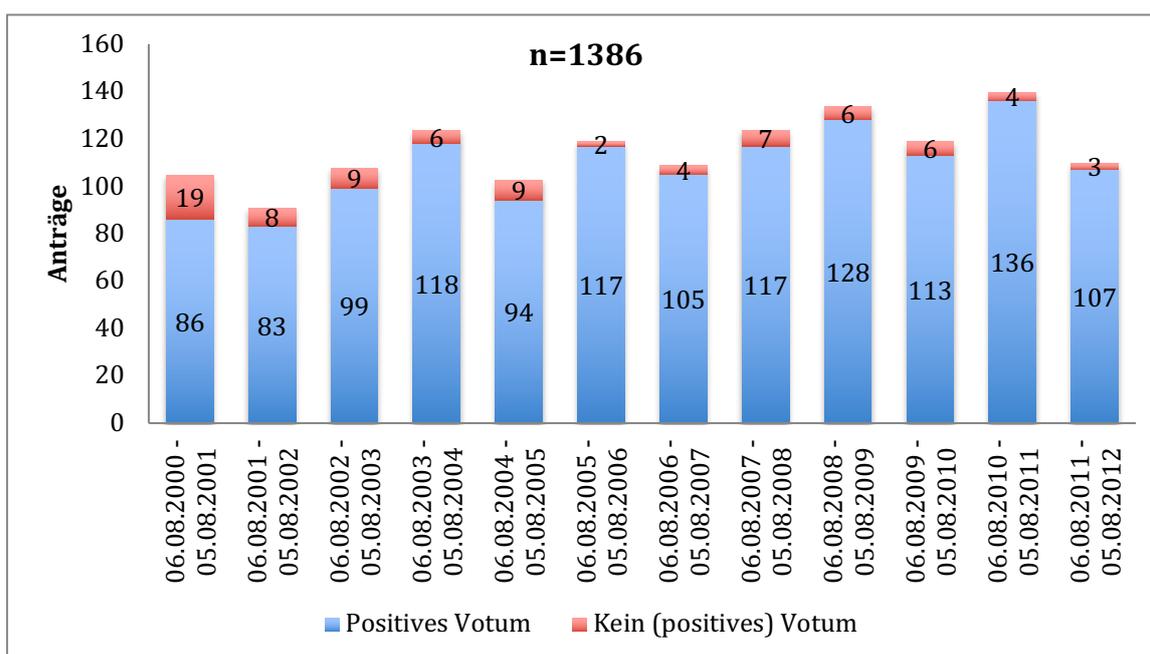


Abbildung 7: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

Bei Betrachtung der Anträge in den Einzeljahren, aufgeteilt nach neuer (siehe Abbildung 8) bzw. alter Fassung (siehe Abbildung 9), wurde eine rasche Abnahme der Anträge nach alter Fassung in Folge der Novelle festgestellt. Ab dem zweiten Betrachtungsjahr nach der Novelle fällt der Großteil der Anträge unter die neue Fassung.

### 3 Ergebnisse

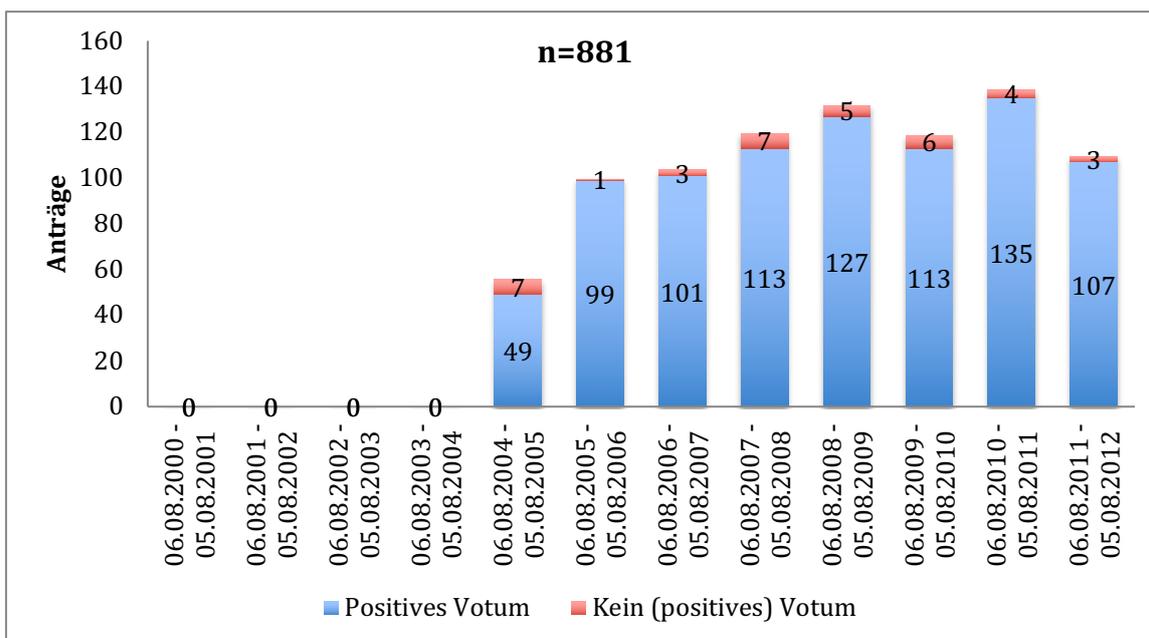


Abbildung 8: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach neuer Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

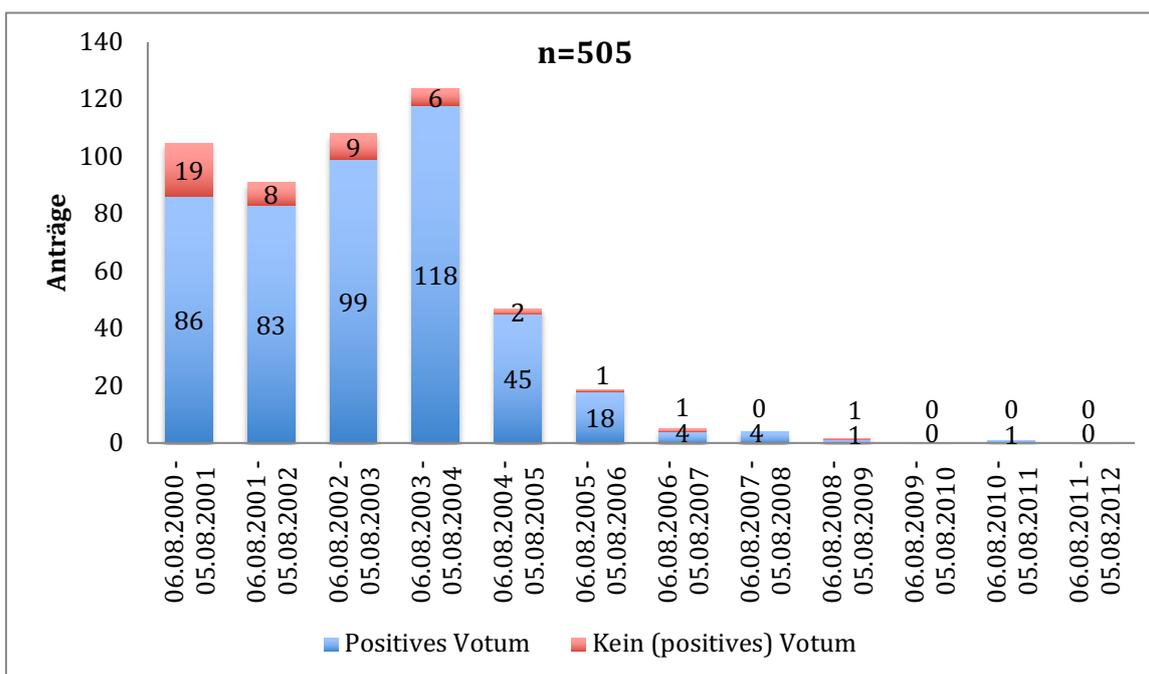


Abbildung 9: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

Die prozentuale Verteilung zeigt eine (nicht kontinuierliche) Abnahme der nicht positiv votierten Anträge im Verlauf (zu Beginn der Betrachtung 18,1%, am Ende der Betrachtung 2,7%). Im letzten Jahr vor Inkrafttreten der Novelle war der prozentuale

### 3 Ergebnisse

Anteil ähnlich niedrig wie in den Jahren nach Inkrafttreten der Novelle (4,8%), wobei im Folgejahr und damit im ersten Jahr nach Inkrafttreten die Quote der nicht positiv votierten Anträge auch auf höherem Niveau (8,7%) lag (siehe Abbildung 10).

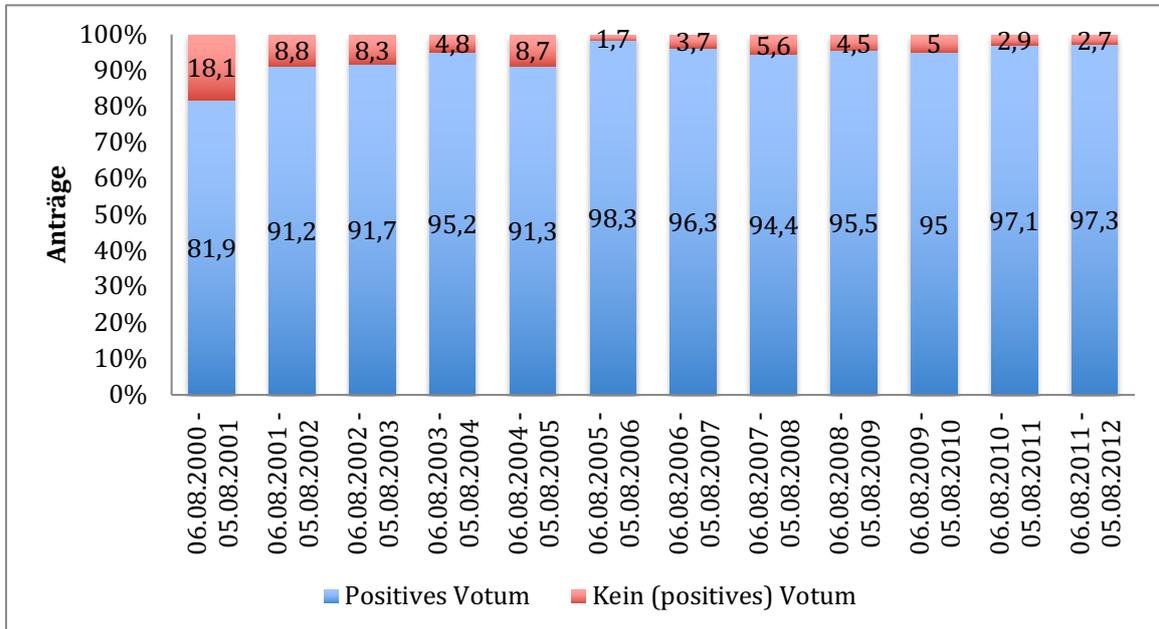


Abbildung 10: Prozentuale Aufteilung der positiv und nicht positiv votierten Arzneimittelgesetz-Anträge die im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012) bei der Ethik-Kommission Ulm gestellt wurden. Dargestellt in Einzeljahren.

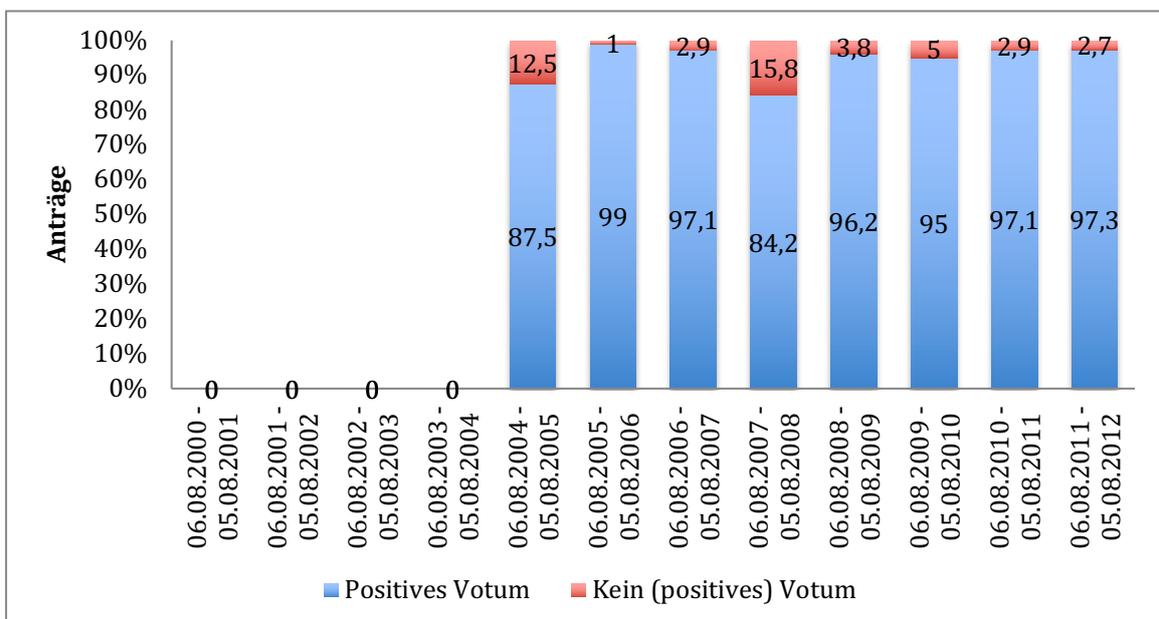


Abbildung 11: Prozentuale Aufteilung der positiv und nicht positiv votierten Arzneimittelgesetz-Anträge die im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012) bei der Ethik-Kommission Ulm gestellt und nach neuer Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeitet wurden. Dargestellt in Einzeljahren.

### 3 Ergebnisse

Auch bei Aufteilung in neue (siehe Abbildung 11) und alte Fassung (siehe Abbildung 12) wird ein Rückgang des Anteils der nicht positiv votierten Anträge sichtbar. Wobei es bei den nach neuer Fassung votierten Anträgen zwei Ausreißer-Jahre gibt (2004/2005 und 2007/2008). Bei den nach alter Fassung beurteilten Anträgen zeigt sich nach Inkrafttreten der Novelle auf Grund der geringen Anzahl an Anträgen ein verzerrtes Bild.

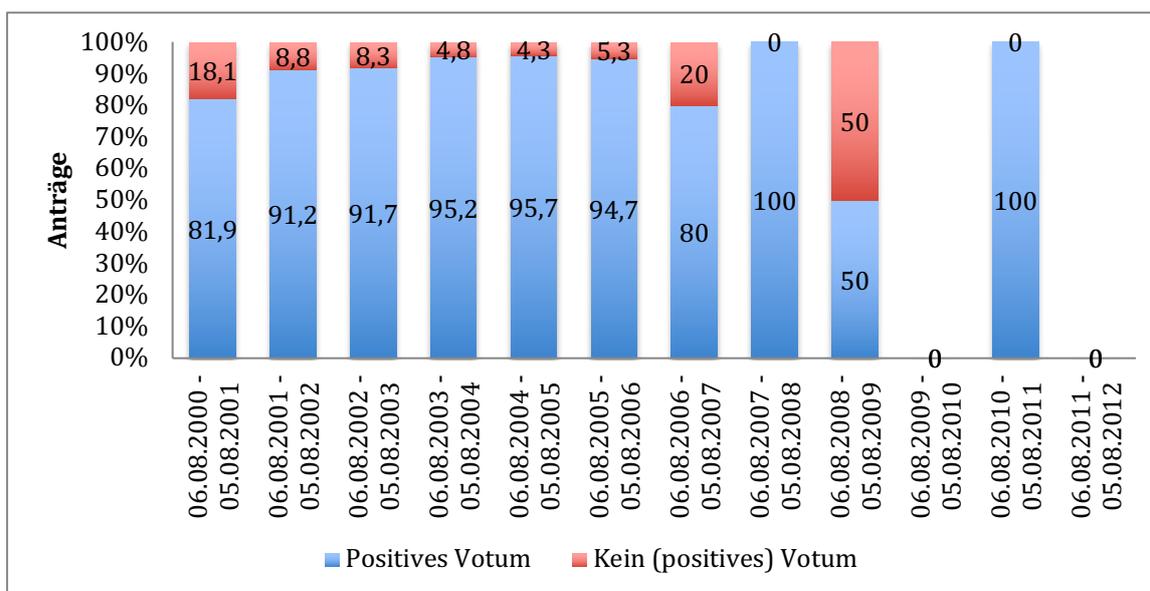


Abbildung 12: Prozentuale Aufteilung der positiv und nicht positiv votierten Arzneimittelgesetz-Anträge die im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012) bei der Ethik-Kommission Ulm gestellt und nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeitet wurden. Dargestellt in Einzeljahren.

### 3.2 Anträge mit Minderjährigen

Zur Beurteilung der Fragestellung in Bezug auf die klinische Forschung an Minderjährigen wurden die Anträge auch dahingehend ausgewertet ob diese Gruppe in die Studien miteingeschlossen werden sollte. Die Darstellung der erhobenen Daten folgt nun an dieser Stelle.

#### 3.2.1 Anträge mit Minderjährigen im ersten Erhebungszeitraum

Im Zeitraum vom 06.08.2000 bis 05.08.2004 wurden bei 30 Ethik-Kommissions-Anträgen Minderjährige eingeschlossen. Davon erhielten 25 Anträge ein positives Votum ( $25/30=83,33\%$ ), fünf Anträge wurden nicht (positiv) votiert ( $5/30=16,67\%$ ) (siehe Abbildung 13). Die antragsstellenden Abteilungen (siehe Abbildung 14) waren vor allem die Pädiatrie ( $21/30=70\%$ , davon  $17/21=80,95\%$  positiv votiert), so wie die Neurologie, Dermatologie, Innere Medizin III (Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten) und die Kinder- und Jugendpsychiatrie (jeweils  $2/30=6,7\%$ , alle positiv votiert). Außerdem die Neuropädiatrie Ravensburg mit einem Antrag ( $1/30=3,3\%$ , nicht positiv votiert).

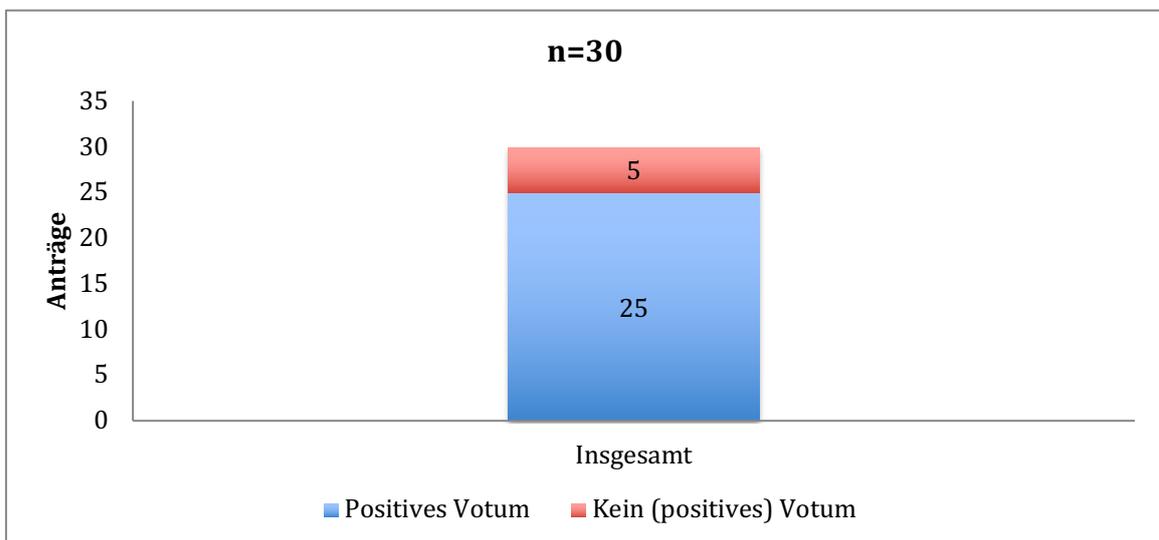


Abbildung 13: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

Bei der Altersverteilung zeigte sich, dass v. a. Kinder zwischen 2 und 11 Jahren ( $22/30=73,33\%$ ) und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren ( $24/30=80,0\%$ )

### 3 Ergebnisse

eingeschlossen wurden. Bei 11 Anträgen wurden auch Erwachsene erfasst ( $11/30=36,67\%$ ). Frühgeborene wurden nur in zwei Studien ( $2/30=6,67\%$ ) eingeschlossen.

Zu beachten ist, dass jeder Antrag mehr als eine Altersgruppe miteinschließen kann, so dass in Abbildung 15 die Gesamtsumme über 30 (= Anzahl der Anträge in diesem Zeitraum) liegt.

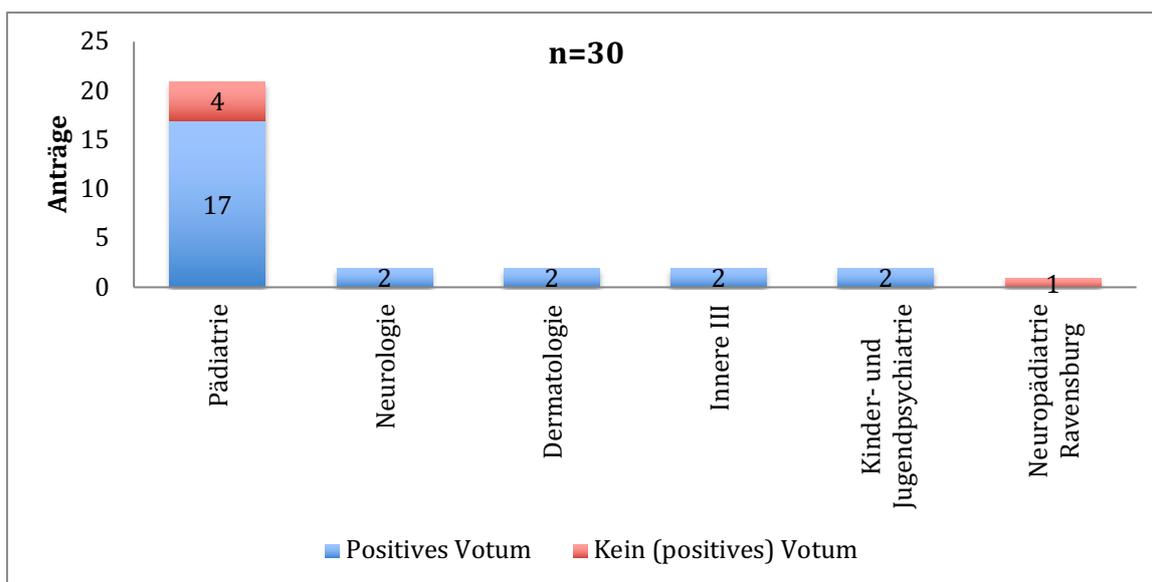


Abbildung 14: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

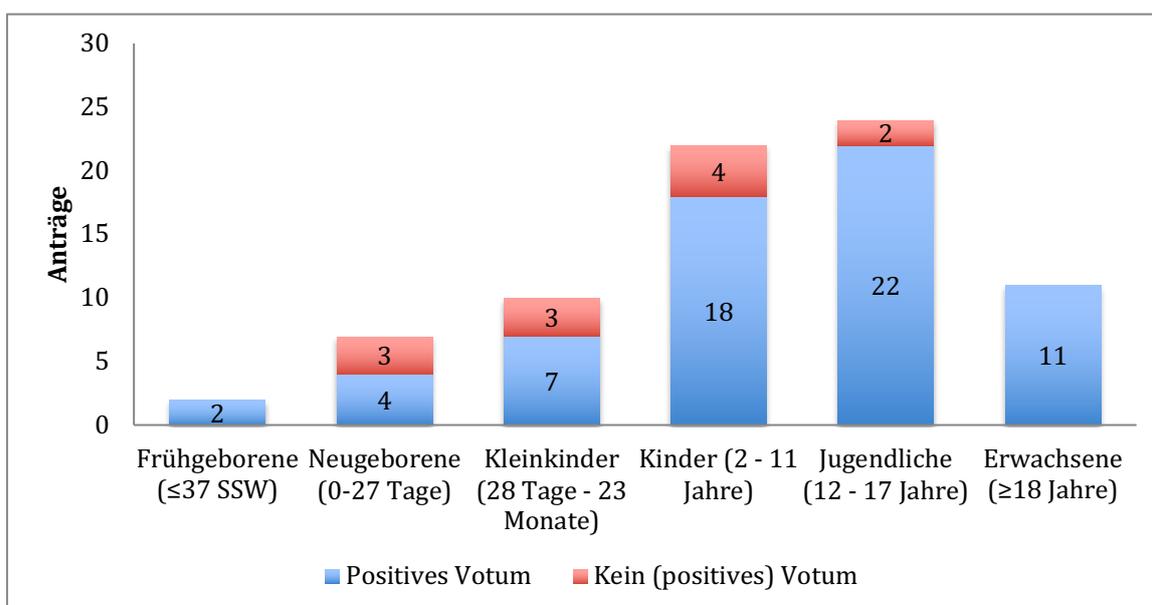


Abbildung 15: Darstellung wie oft die verschiedenen Altersgruppen in den bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträgen mit Minderjährigen im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004) eingeschlossen wurden. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. SSW: Schwangerschaftswochen.

### 3.2.2 Anträge mit Minderjährigen im zweiten Erhebungszeitraum

In der Zeit vom 06.08.2004 bis zum 05.08.2008 wurden 34 Studien eingereicht in die Minderjährige eingeschlossen wurden.

Davon fielen vier Anträge unter die Übergangsregelung, sie wurden somit nach der alten Fassung des AMG bearbeitet ( $4/34=11,76\%$ ), 30 Studien wurden nach der neuen Fassung bewertet ( $30/34=88,24\%$ ). Ein positives Votum erhielten 27 Studien ( $27/34=79,41\%$ ), sieben Anträge erhielten kein (positives) Votum ( $7/34=20,59\%$ ).

Von den 27 positiv votierten Anträgen fielen wiederum drei unter die frühere Version des AMG ( $3/27=11,11\%$ ) und 24 unter die Neufassung ( $24/27=88,89\%$ ).

Von den sieben nicht bzw. nicht positiv votierten Anträgen fiel lediglich einer unter die Übergangsregelung ( $1/7=14,29\%$ ), während die übrigen sechs Anträge nach neuem Recht bearbeitet wurden ( $6/7=85,71\%$ ) (siehe Abbildung 16).

Kein positives Votum erhielten die Anträge, die nicht unter das AMG fielen, bei denen es keine Rückmeldung der Antragssteller auf Anfragen der EK gab, die Rückmeldung zu spät erfolgte, so dass eine Neueinreichung erforderlich wurde, oder Unterlagen auch nach Aufforderung fehlten.

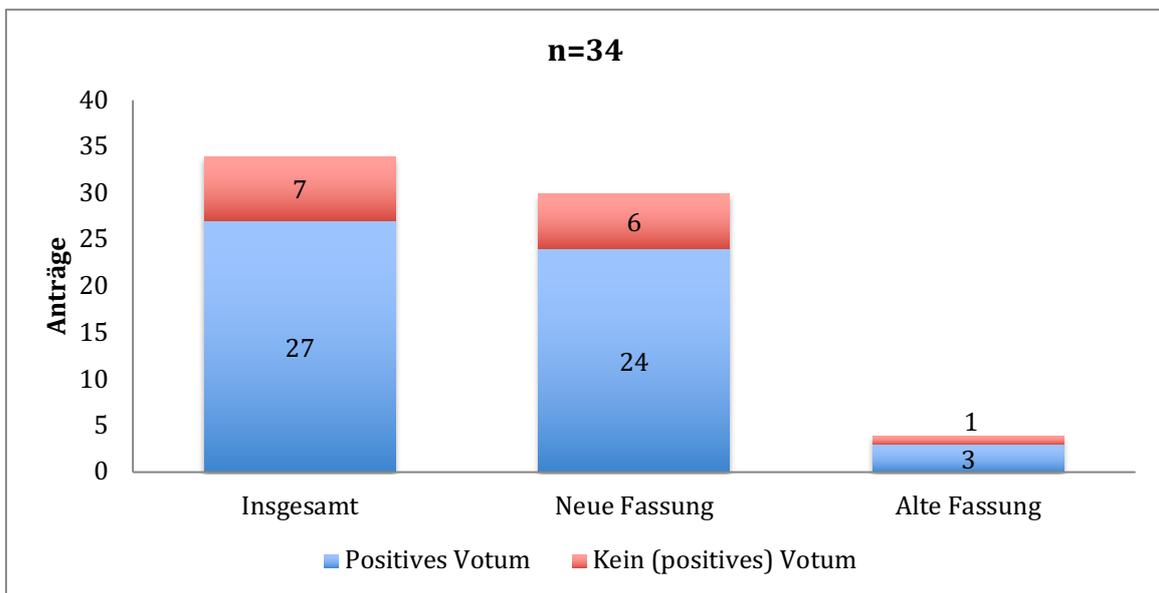


Abbildung 16: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

### 3 Ergebnisse

Die meisten Anträge wurden von der Pädiatrie (12/34=35,29%, davon 9/12=75,0% positiv votiert; alle nach neuer Fassung) und der Neurologie (8/34=23,53%, davon 6/8=75,0% positiv votiert) gestellt. Sechs Anträge waren nach neuer Fassung (6/8=75,0%, davon 4/6=66,67% positiv votiert) und zwei nach alter Fassung (2/8=25,0%, beide positiv votiert) gestellt. Die weiteren Anträge kamen von der Dermatologie, Inneren Medizin III (Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten), Inneren Medizin I (Schwerpunkt: Erkrankungen von Speiseröhre, Magen, Darm, Leber und Niere sowie Stoffwechselerkrankungen), Kinder- und Jugendpsychiatrie, dem Gefäß- und Hautzentrum Blaustein, der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Bundeswehrkrankenhaus Ulm sowie von der Urologie in Ulm (siehe Abbildung 17).

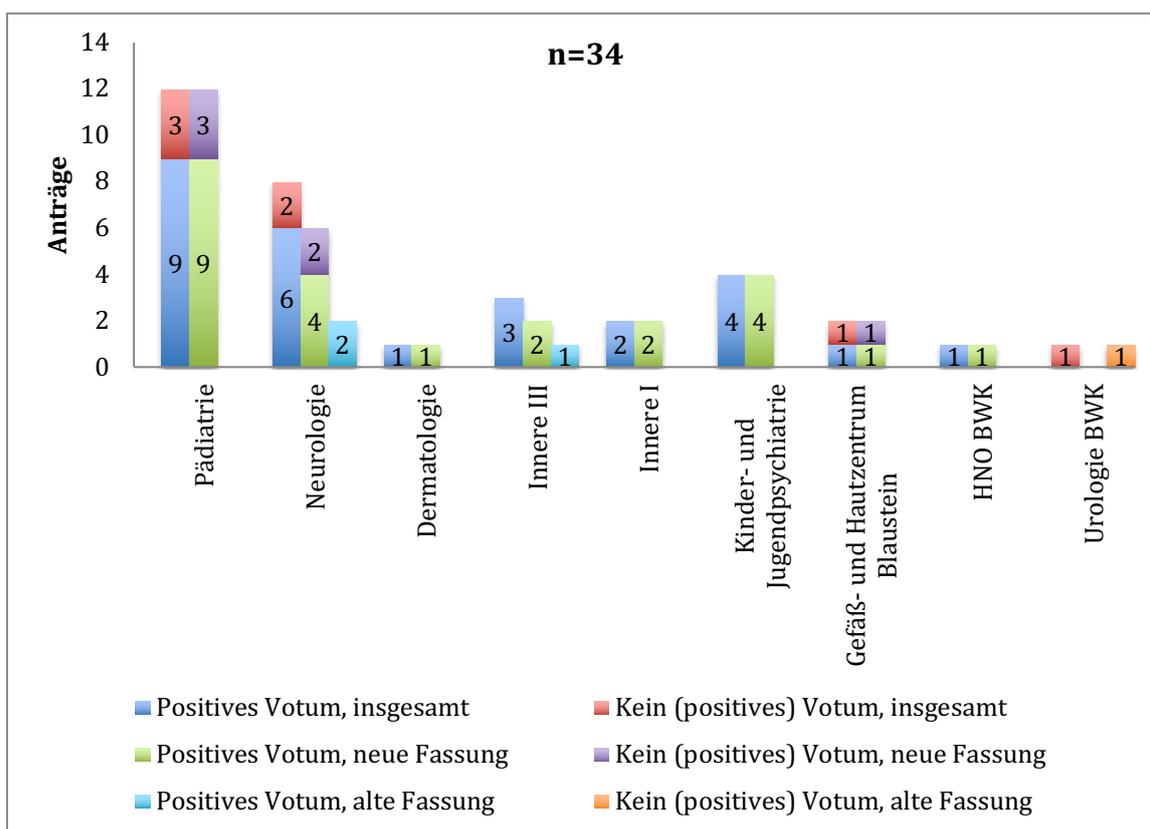


Abbildung 17: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge. BWK: Bundeswehrkrankenhaus; HNO: Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

### 3 Ergebnisse

Die eingeschlossenen Altersgruppen bei Studien an Minderjährigen zwischen dem 06.08.2004 und dem 05.08.2008 betrafen v. a. Kinder (2 – 11 Jahre; 18/34=52,94%) und Jugendliche (12 – 17 Jahre; 30/34=88,24%). Auch Erwachsene wurden zumeist miteingeschlossen (23/34=67,65%). Jüngere Minderjährige wie Frühgeborene, Neugeborene und Kleinkinder wurden bedeutend seltener eingeschlossen.

Auch hier muss wieder beachtet werden, dass mehrere Altersgruppen in eine Studie miteingeschlossen werden können. Somit liegt auch hier die Gesamtsumme in Abbildung 18 über der Gesamtzahl an Anträgen, die Minderjährige in diesem Zeitraum einschlossen.

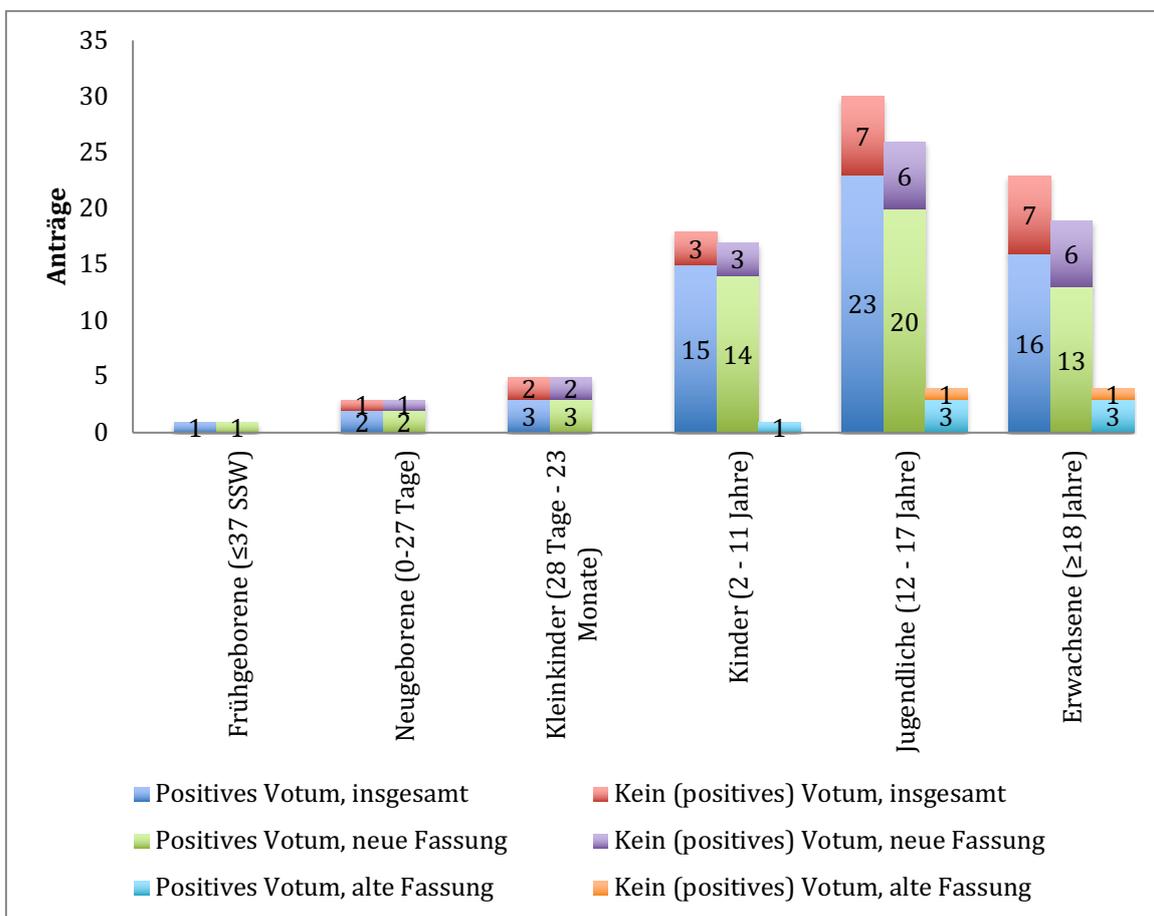


Abbildung 18: Darstellung wie oft die verschiedenen Altersgruppen in den bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträgen mit Minderjährigen im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008) eingeschlossen wurden. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge. SSW: Schwangerschaftswochen.

### 3.2.3 Anträge mit Minderjährigen im dritten Erhebungszeitraum

Wie in Abbildung 19 dargestellt, wurden in diesem Zeitraum bei 32 Anträgen auch Minderjährige einbezogen. Alle Anträge wurden nach der neuen Fassung des AMG bearbeitet. 29 Studien wurden zustimmend bewertet ( $29/32=90,625\%$ ), drei Anträge erhielten kein positives Votum ( $3/32=9,375\%$ ).

Zweimal wurde die Zustimmung versagt, da kein Versicherungsnachweis vorgelegt wurde. Einmal wurde der Antrag vom Sponsor zurückgezogen.

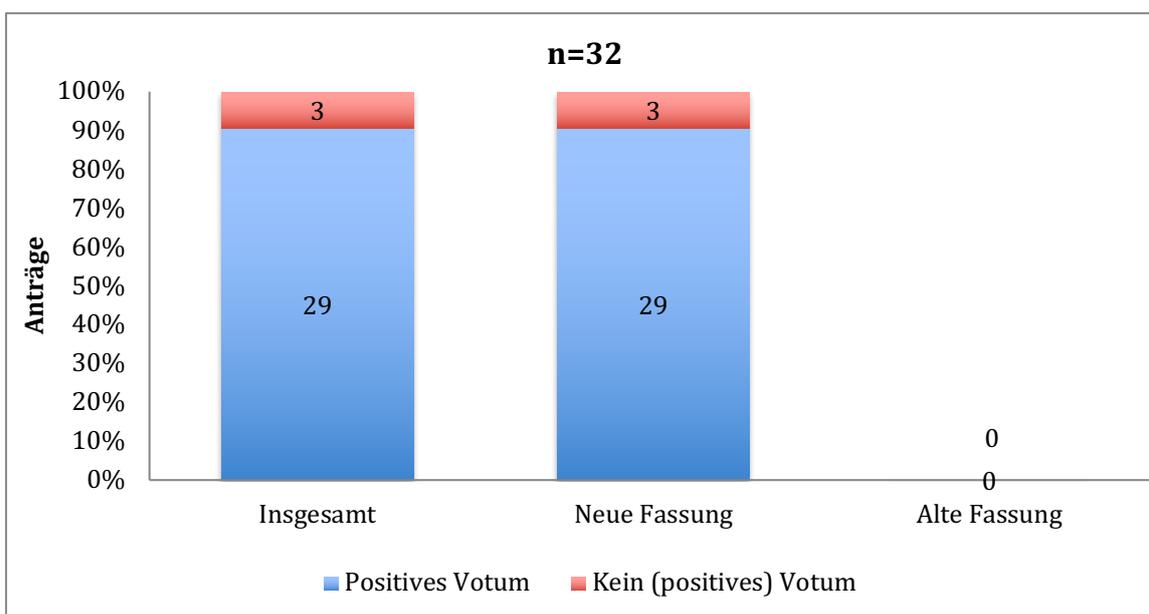


Abbildung 19: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

Auch in diesem Erhebungszeitraum wurden die meisten Anträge durch die Pädiatrie eingereicht ( $13/32=40,625\%$ , davon wurden  $10/13=76,923\%$  positiv votiert). An zweiter Stelle steht die Kinder- und Jugendpsychiatrie ( $10/32=31,25\%$ , alle positiv votiert).

Außerdem kamen Anträge aus der Neurologie ( $4=12,5\%$ ), der Inneren Medizin III (Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten) ( $2/32=6,25\%$ ), gemeinsam aus der Pädiatrie und Inneren Medizin III ( $2/32=6,25\%$ ) sowie gemeinsam aus der Transfusionsmedizin, Inneren Medizin III und Pädiatrie ( $1/32=3,125\%$ ) (siehe Abbildung 20).

### 3 Ergebnisse

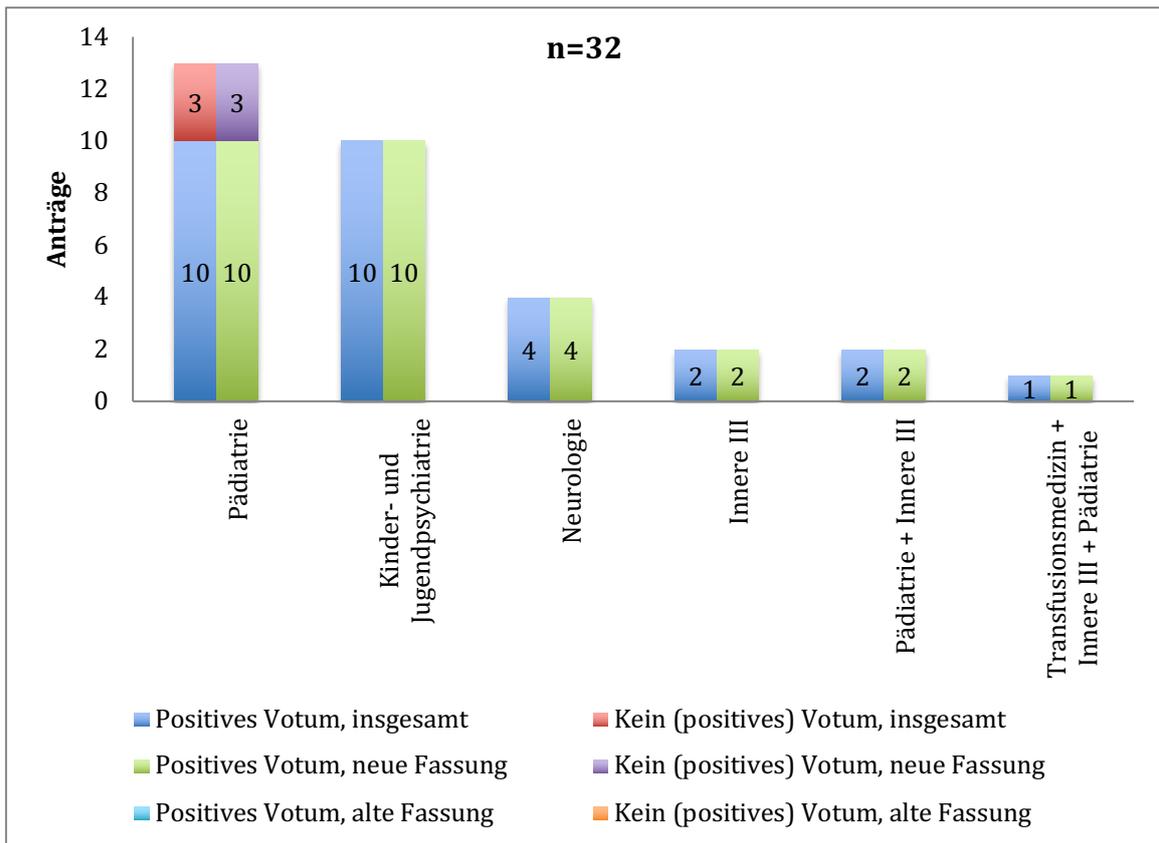
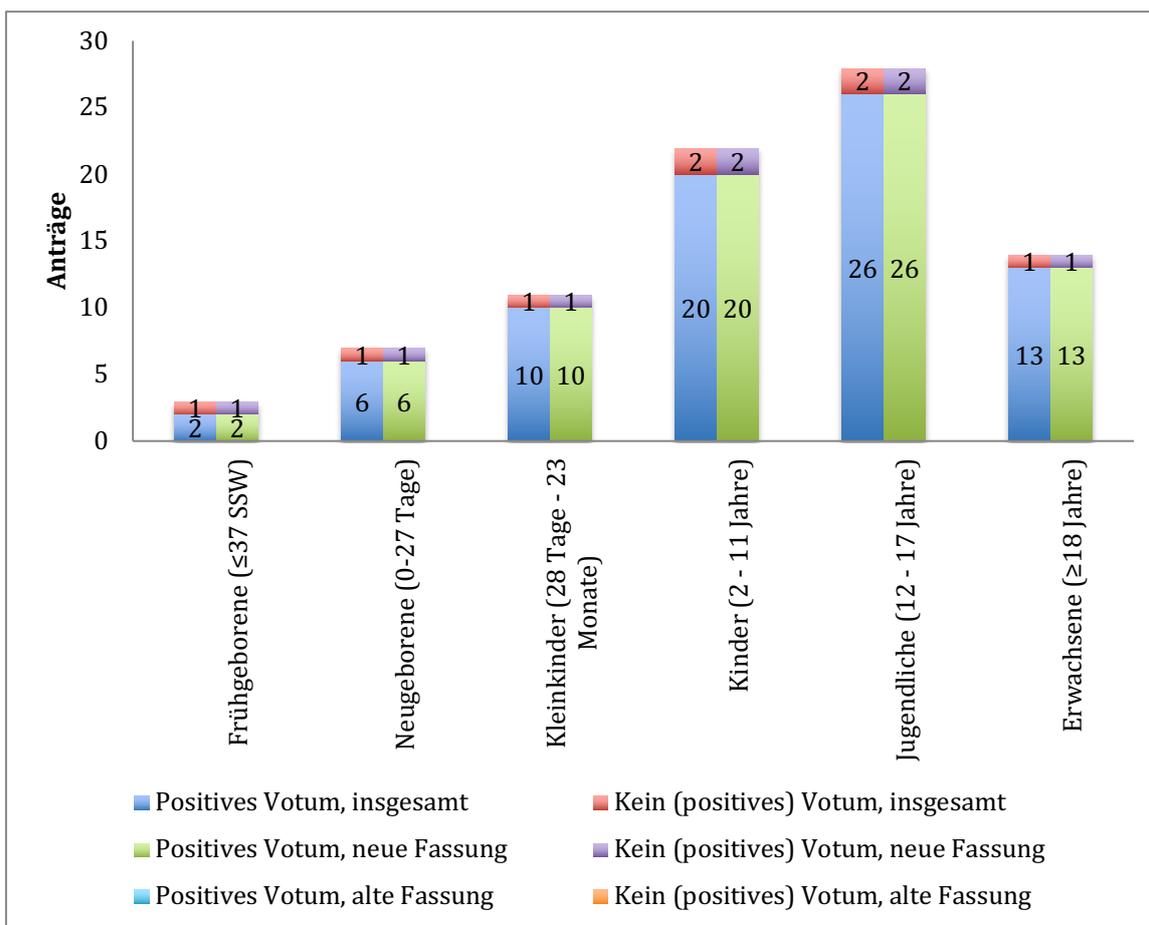


Abbildung 20: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 21:** Darstellung wie oft die verschiedenen Altersgruppen in den bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträgen mit Minderjährigen im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012) eingeschlossen wurden. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge. SSW: Schwangerschaftswochen.

Eingeschlossen wurden v. a. Kinder (2 - 11 Jahre,  $22/32=68,75\%$ ) und Jugendliche (12 - 17 Jahre,  $28/32=87,5\%$ ). Erwachsene wurden in weniger als der Hälfte der Studien miteingeschlossen ( $14/32=43,75\%$ ). Frühgeborene waren in drei Studien Teil der Betrachtung ( $3/32=9,375\%$ ), Neugeborene in sieben Studien ( $7/32=21,875\%$ ) und Kleinkinder in 11 Studien ( $11/32=34,375\%$ ).

Hier nochmals der Hinweis, dass bei jeder Studie mehrere Altersgruppen miteingeschlossen werden konnten, so dass die Gesamtsumme in Abbildung 21 höher als die Zahl der Anträge in diesem Zeitraum liegt.

### 3.2.4 Gegenüberstellung der Anträge mit Minderjährigen

Im direkten Vergleich der drei Erhebungszeiträume lassen sich mit 30, 34 und 32 Anträgen mit Minderjährigen keine großen Veränderungen erkennen. Nach Inkrafttreten der Novelle fielen nur noch vier Anträge unter die alte Fassung des AMG (siehe Abbildung 22).

Der Anteil der positiv votierten Anträge macht keinen signifikanten Ausschlag, der auf einen zeitlichen Zusammenhang mit der 12. AMG-Novelle schließen lässt. ( $p > 10\%$  im Chi-Quadrat-Test)

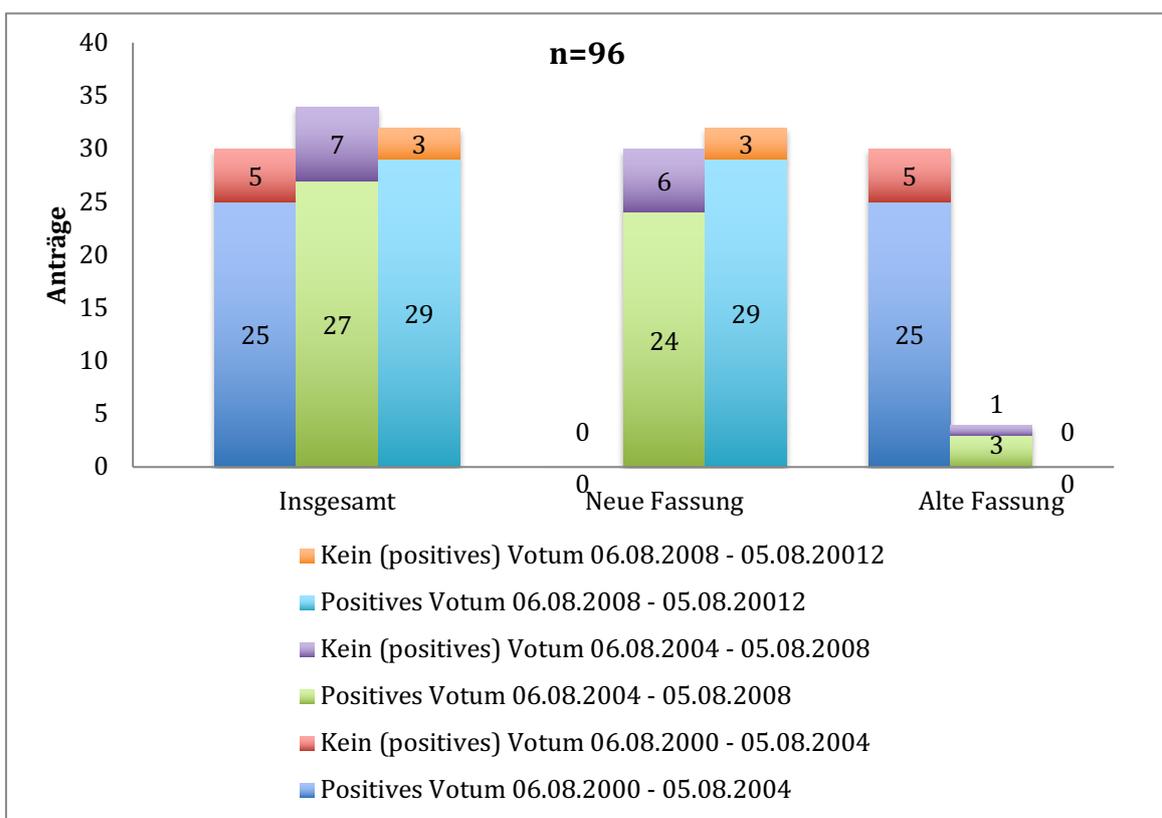


Abbildung 22: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

Auch beim Vergleich der einzelnen Jahre (siehe Abbildung 23) ist kein Trend zu erkennen, nur jährliche Schwankungen in der Antragsanzahl. Die Rate der nicht positiv votierten Anträge ist bis auf die Jahre 06.08.2002 – 05.08.2003 und 06.08.2007 – 05.08.2008 auf einem niedrigen Niveau.

### 3 Ergebnisse

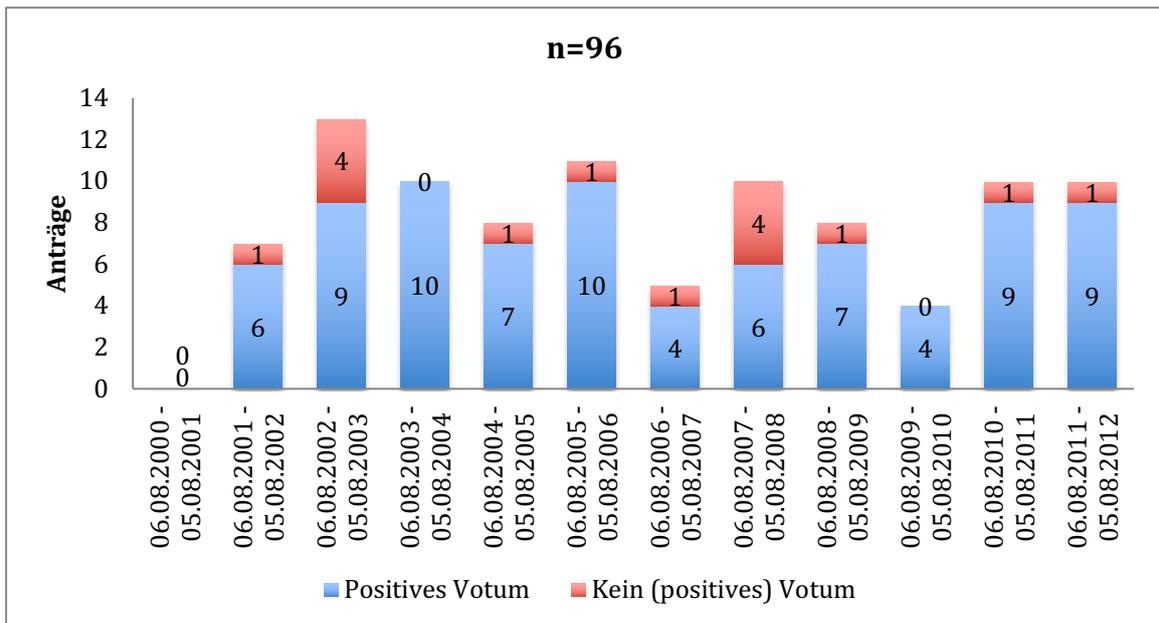


Abbildung 23: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

Auch bei Aufteilung der Anträge nach neuer Fassung (siehe Abbildung 24) bzw. alter Fassung (siehe Abbildung 25) ist keine besondere Tendenz zu erkennen.

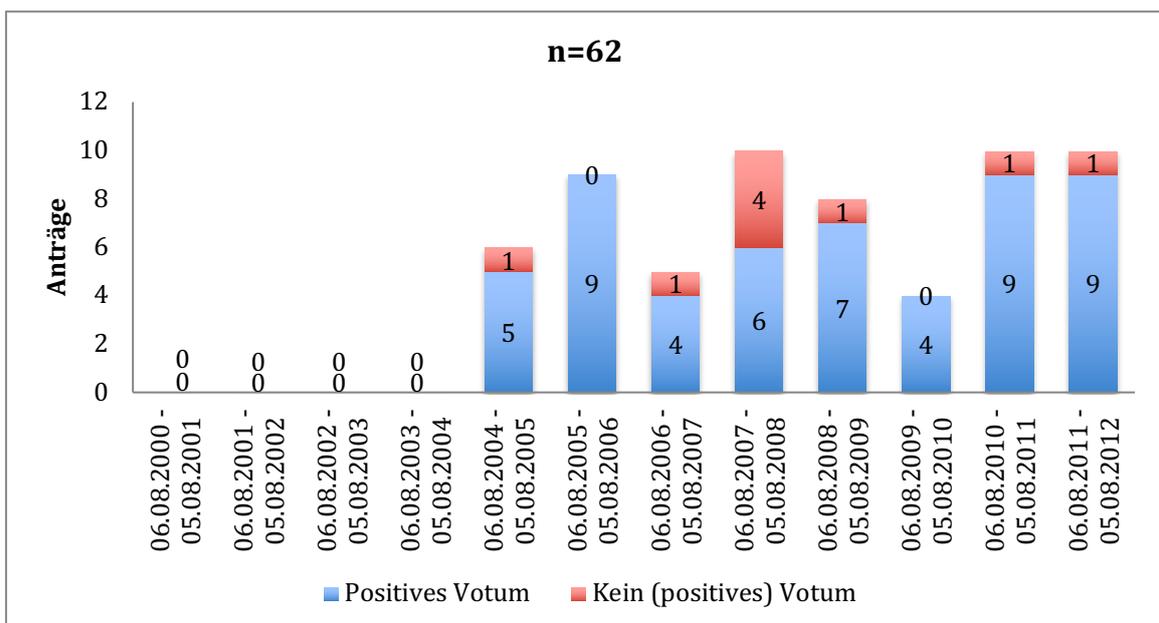


Abbildung 24: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach neuer Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3 Ergebnisse

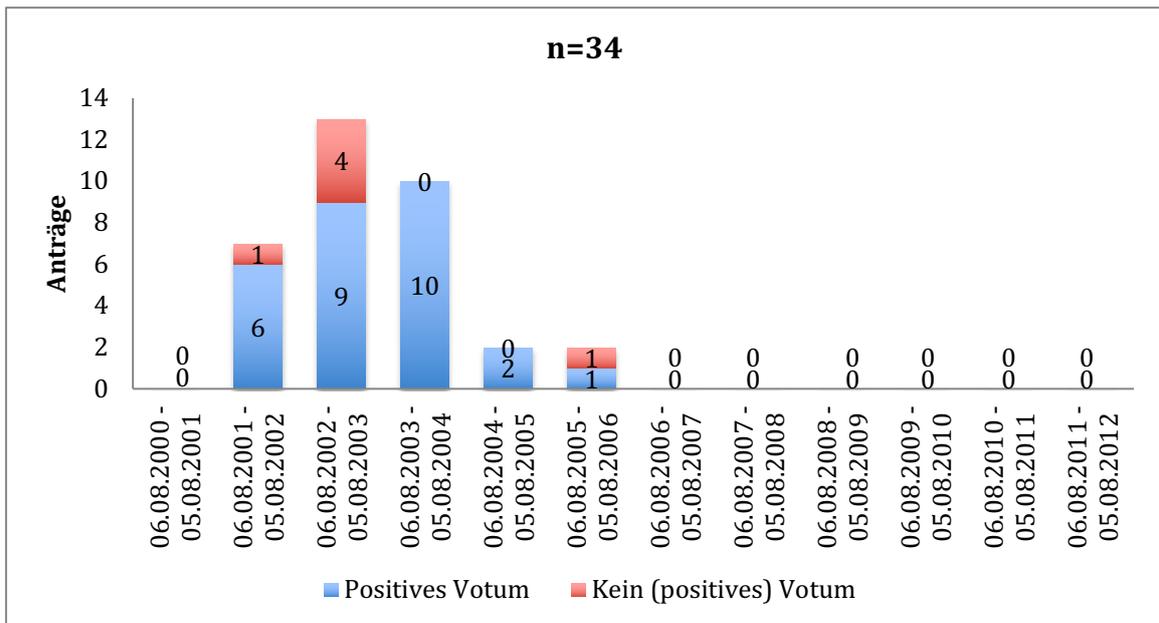
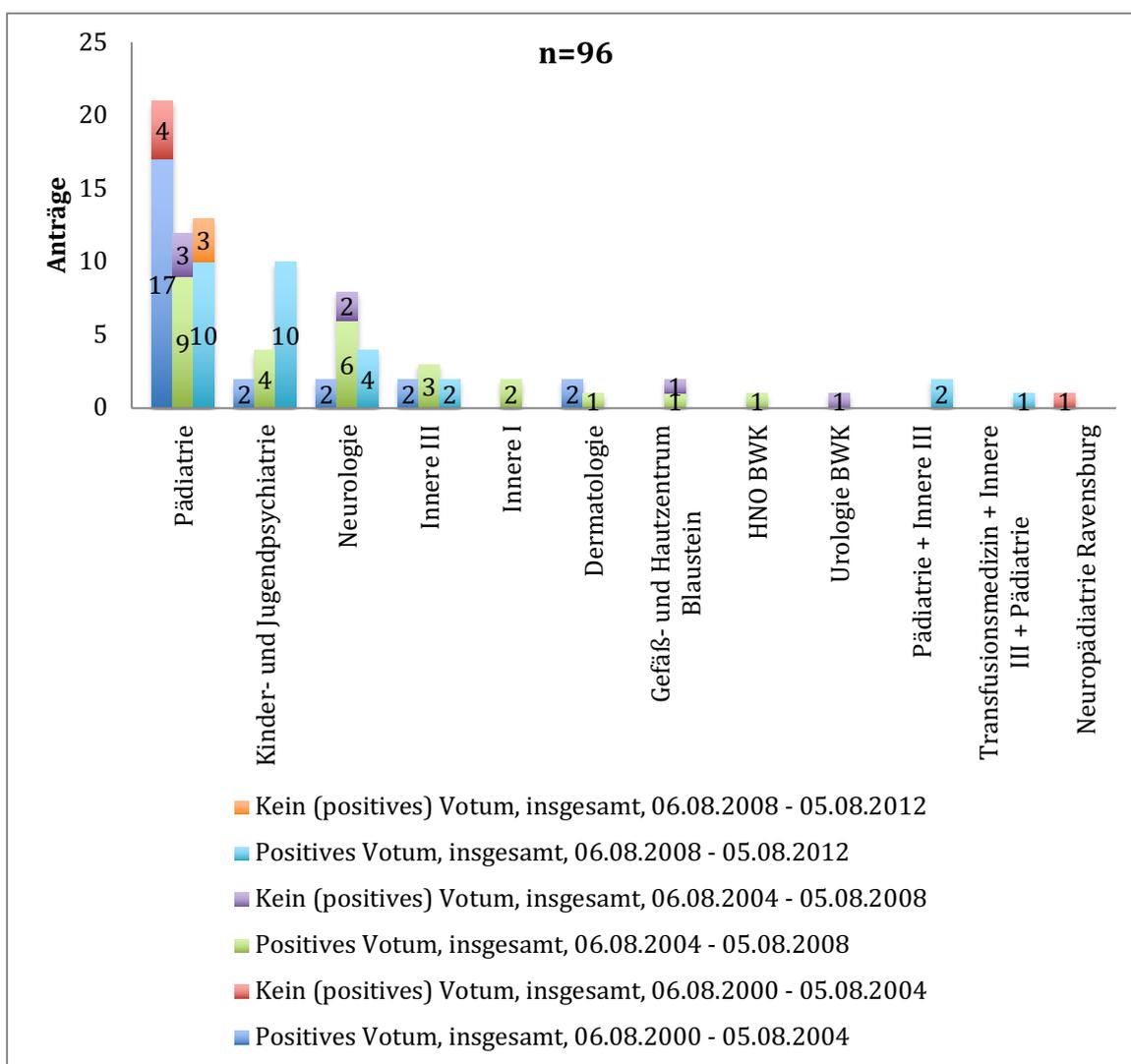


Abbildung 25: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 26: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. BWK: Bundeswehrkrankenhaus; HNO: Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.**

Bei den Antragsstellern ist im Vergleich der Erhebungszeiträume eine Abnahme der Anträge aus der Pädiatrie (siehe Abbildung 26) ersichtlich. Es wurden jedoch weiterhin die meisten Anträge mit Minderjährigen durch diese Abteilung gestellt.

Eine Zunahme der Anträge konnte in der Kinder- und Jugendpsychiatrie beobachtet werden. Von zwei Anträgen im ersten Erhebungszeitraum stiegen diese zunächst auf vier Anträge und dann auf 10 Anträge im letzten Erhebungszeitraum. Die Neurologie schloss Minderjährige v. a. im zweiten Erhebungszeitraum mit ein.

Beim Vergleich der durch die Pädiatrie und die Kinder- und Jugendpsychiatrie gestellten Anträge im ersten Erhebungszeitraum mit dem dritten Erhebungszeitraum,

### 3 Ergebnisse

zeigte sich im Chi-Quadrat-Test eine signifikante Abhängigkeit dieser Entwicklung ( $p < 0,01$ ). Eine Darstellung der Antragssteller aufgeteilt in neue sowie alte Fassung findet sich in Abbildung 27 bzw. in Abbildung 28.

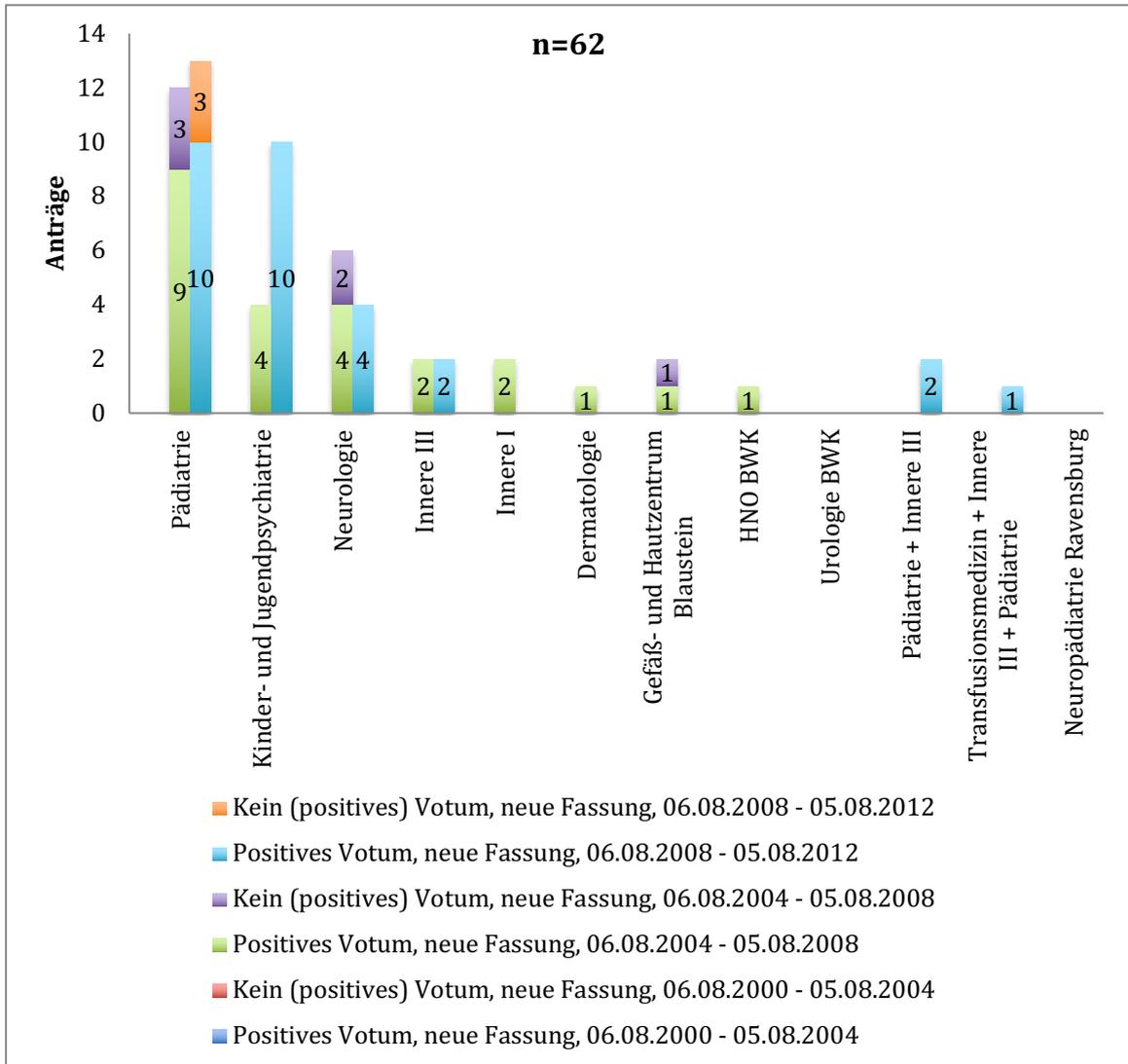


Abbildung 27: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach neuer Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. BWK: Bundeswehrkrankenhaus; HNO: Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

### 3 Ergebnisse

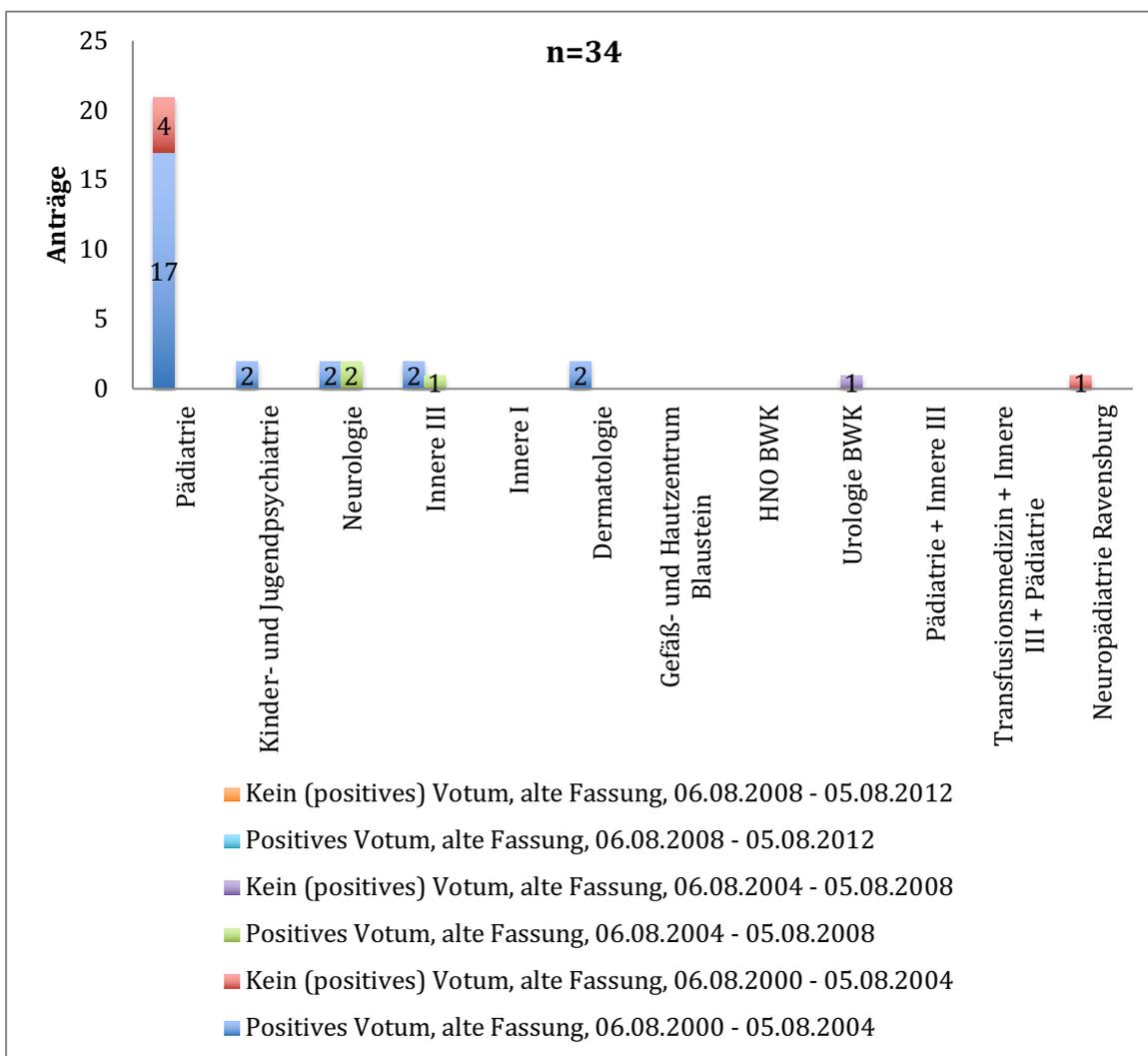
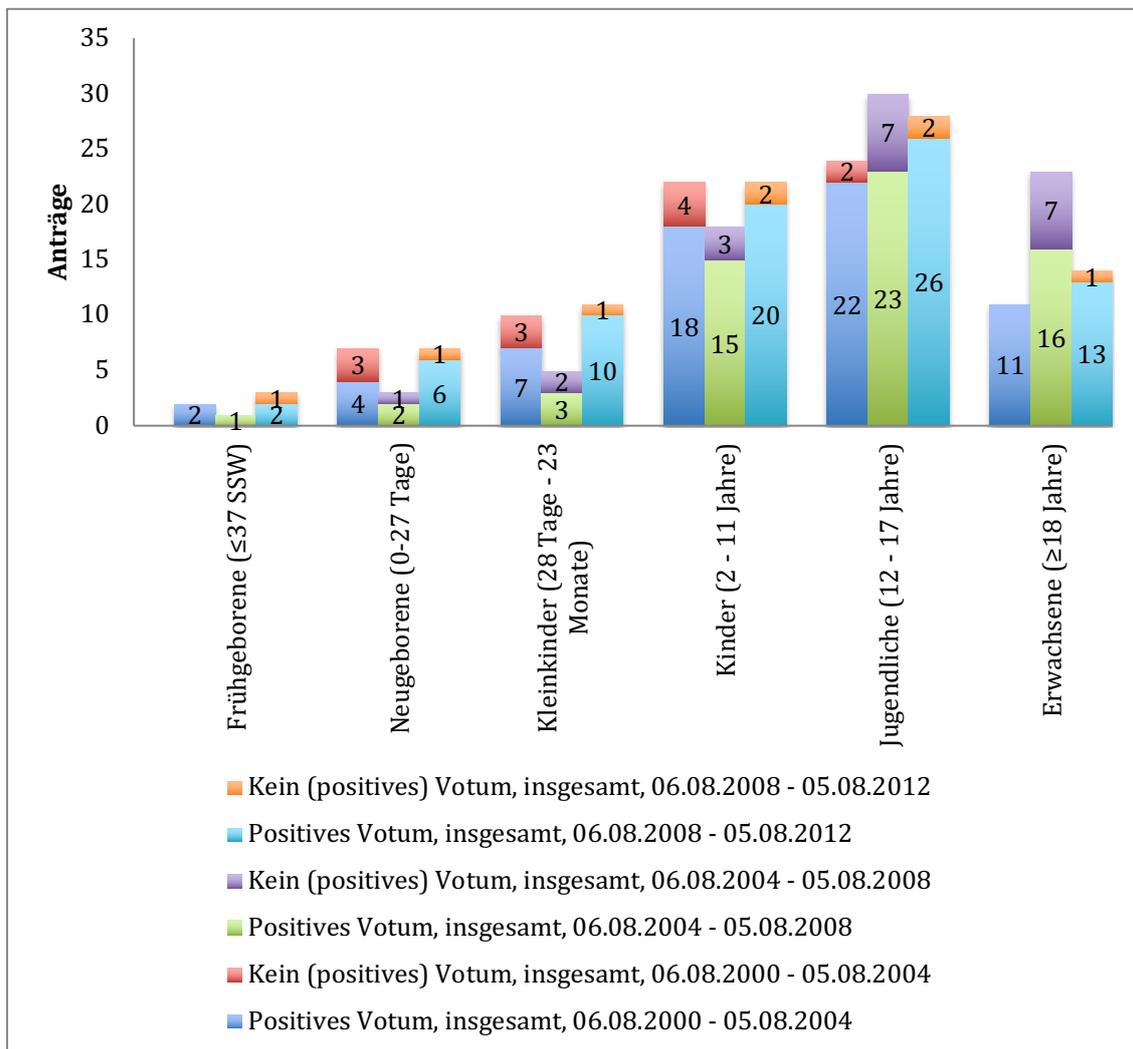


Abbildung 28: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit Minderjährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. BWK: Bundeswehrkrankenhaus; HNO: Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

### 3 Ergebnisse

Die Altersverteilung der eingeschlossenen Gruppen zeigte in allen Erhebungszeiträumen eine Dominanz der Kinder von 2–11 Jahren sowie der Jugendlichen von 12–17 Jahren (siehe Abbildung 29). Bei genauerer Betrachtung nur der Anträge nach neuer Fassung (siehe Abbildung 30), zeigte sich eine Zunahme der Anträge mit Minderjährigen in allen Altersgruppen, lediglich die Summe der Anträge, bei denen auch Erwachsene mit eingeschlossen werden sollte, sank.

Die Altersverteilung bei den Anträgen nach alter Fassung ist in Abbildung 31 dargestellt.



**Abbildung 29: Darstellung wie oft die verschiedenen Altersgruppen in den bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträgen mit Minderjährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012) eingeschlossen wurden. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. SSW: Schwangerschaftswochen.**

### 3 Ergebnisse

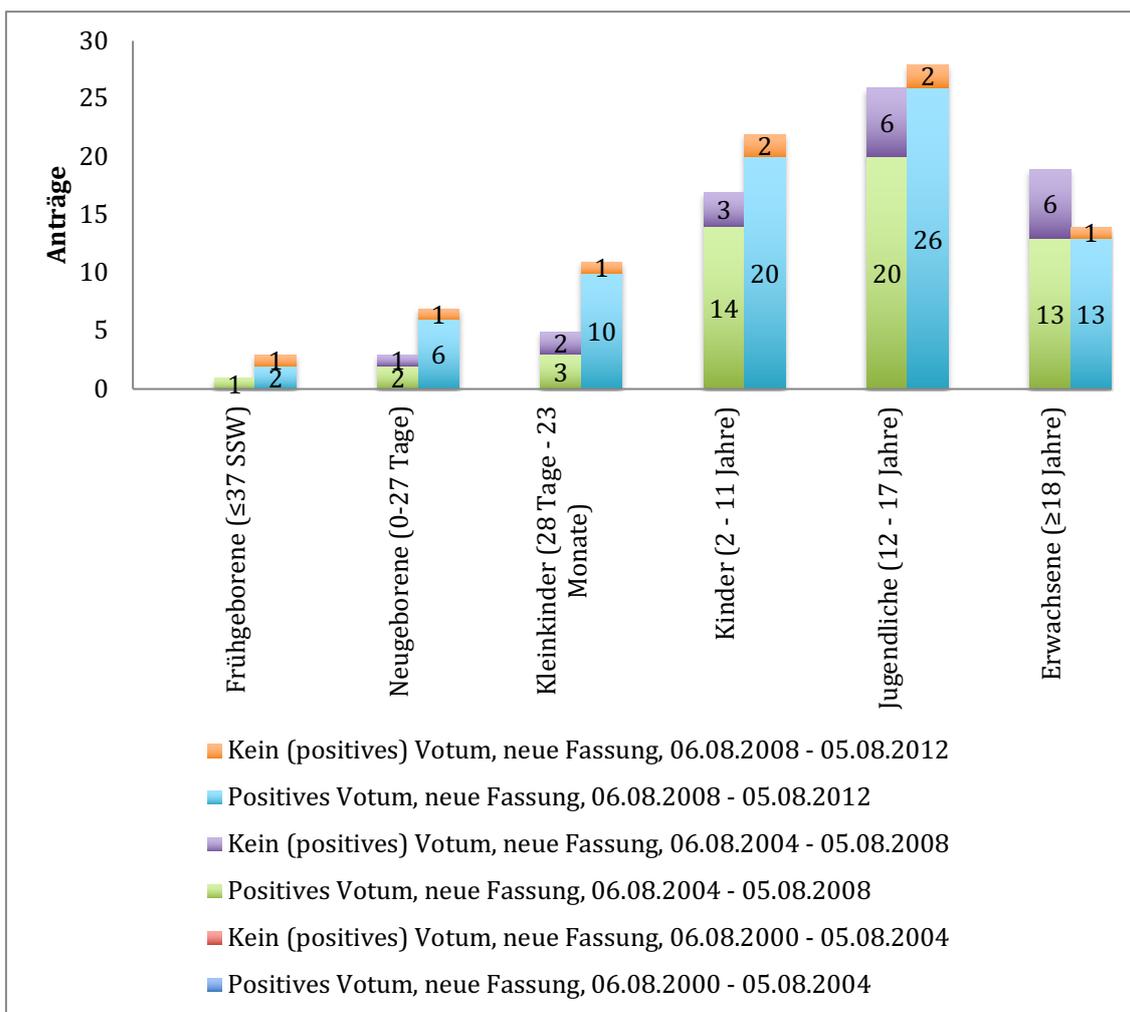
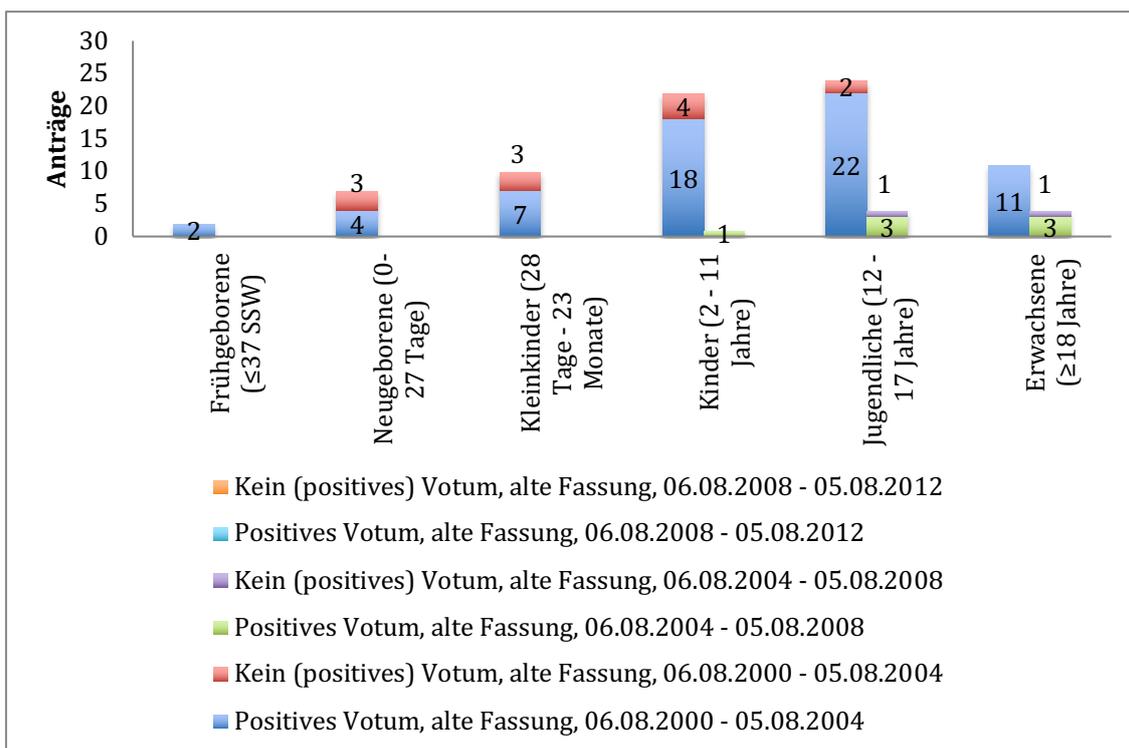


Abbildung 30: Darstellung wie oft die verschiedenen Altersgruppen in den bei der Ethik-Kommission Ulm nach neuer Fassung gestellten Arzneimittelgesetz-Anträgen mit Minderjährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. SSW: Schwangerschaftswochen.

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 31: Darstellung wie oft die verschiedenen Altersgruppen in den bei der Ethik-Kommission Ulm nach alter Fassung gestellten Arzneimittelgesetz-Anträgen mit Minderjährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. SSW: Schwangerschaftswochen.**

### 3.3 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen

Auch die Anträge, bei denen einwilligungsunfähige Volljährige eingeschlossen werden sollten, wurden ausgewertet.

#### 3.3.1 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im ersten Erhebungszeitraum

Einwilligungsunfähige Volljährige wurden bei 15 Anträgen, die zwischen dem 06.08.2000 und dem 05.08.2004 gestellt wurden, eingeschlossen (siehe Abbildung 32).

14 Anträge wurden positiv bewertet ( $14/15=93,33\%$ ), einer wurde nicht (positiv) votiert ( $1/15=6,67\%$ ).

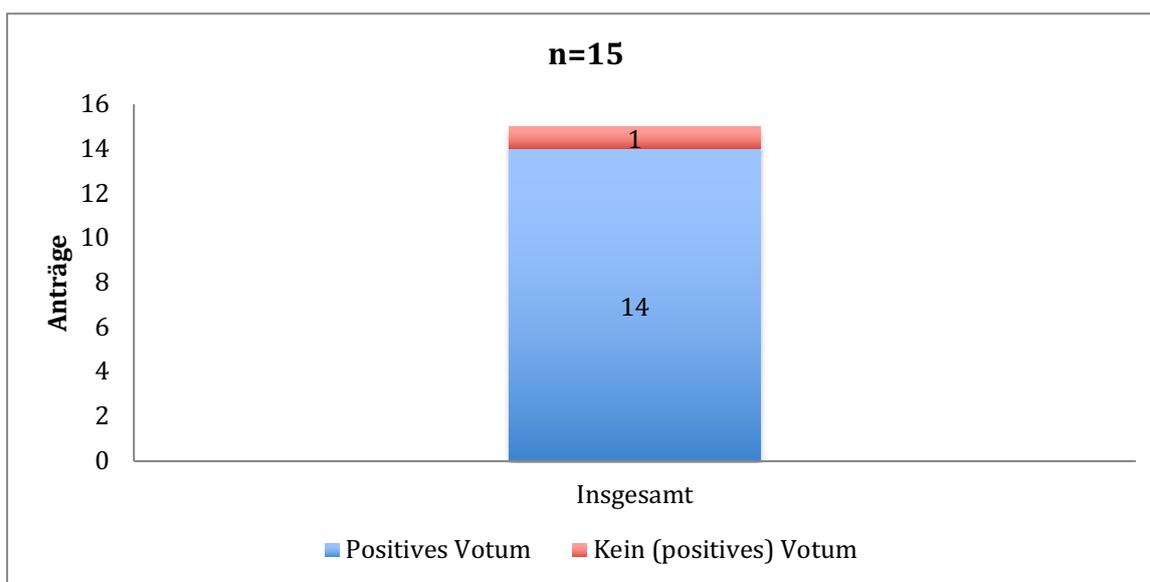


Abbildung 32: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

Die Abteilung, die in diesem Zeitraum die meisten Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen einreichte, war die Neurologie ( $6/15=40,0\%$ , davon wurden  $5/6=83,33\%$  positiv votiert). Außerdem reichten die Anästhesiologie ( $3/15=20,0\%$ ), die Innere Medizin III (Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten) ( $2/15=13,33\%$ ), sowie die Innere Medizin II (Schwerpunkt: Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Sport- und

### 3 Ergebnisse

Rehabilitationsmedizin), die Innere Medizin I (Schwerpunkt: Erkrankungen von Speiseröhre, Magen, Darm, Leber und Niere sowie Stoffwechselerkrankungen), die Psychiatrie III und die Geriatrie (Bethesda) jeweils einen Antrag (1/15=6,67%) ein. Alle wurden positiv votiert. Die Antragssteller sind in Abbildung 33 dargestellt.

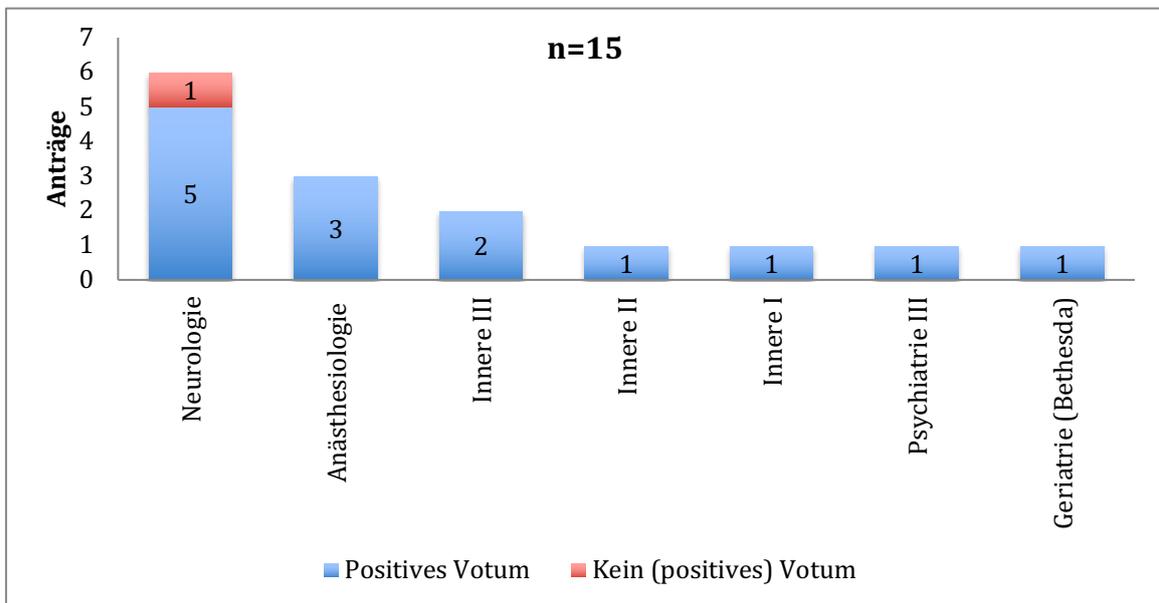


Abbildung 33: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3.3.2 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im zweiten Erhebungszeitraum

Während dieses Zeitraums sind 22 Studien bei der Ethik-Kommission Ulm eingegangen, bei denen einwilligungsunfähige Volljährige eingeschlossen wurden.

Diese 22 Studien teilen sich auf in 19 nach neuem Recht ( $19/22=86,36\%$ ) und drei nach altem Recht ( $3/22=13,64\%$ ).

Alle 22 Anträge wurden positiv votiert ( $22/22=100\%$ ) (siehe Abbildung 34).

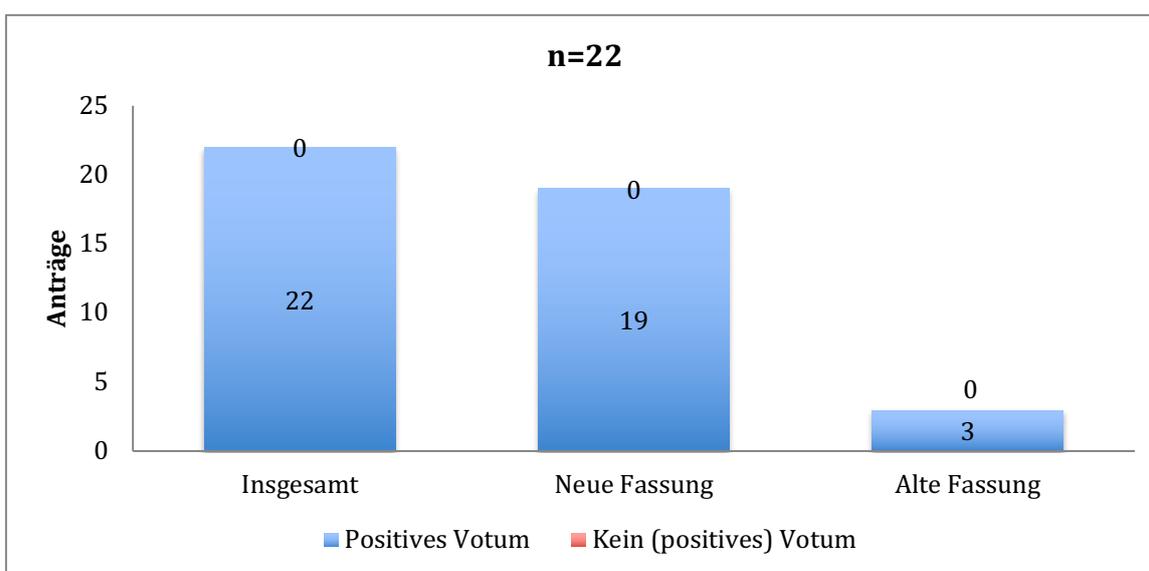


Abbildung 34: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

Über die Hälfte der Studien wurde von der neurologischen Universitätsklinik am RKU eingereicht ( $12/22=54,55\%$ ). Drei Studien wurden gemeinsam von der Neurologie und der Psychiatrie II beantragt ( $3/22=13,64\%$ ). Drei Studien wurden durch die Anästhesiologie beantragt ( $3/22=13,64\%$ ). Je eine Studie wurde durch die Neurochirurgie, die Chirurgie III (Schwerpunkt: Chirurgie des Herzens, der Blutgefäße und der Brustkorborgane), die Innere Medizin III (Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten) sowie gemeinsam von der Anästhesiologie und der Inneren Medizin II (Schwerpunkt: Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Sport- und Rehabilitationsmedizin) beantragt (je  $1/22=4,55\%$ ) (siehe Abbildung 35).

### 3 Ergebnisse

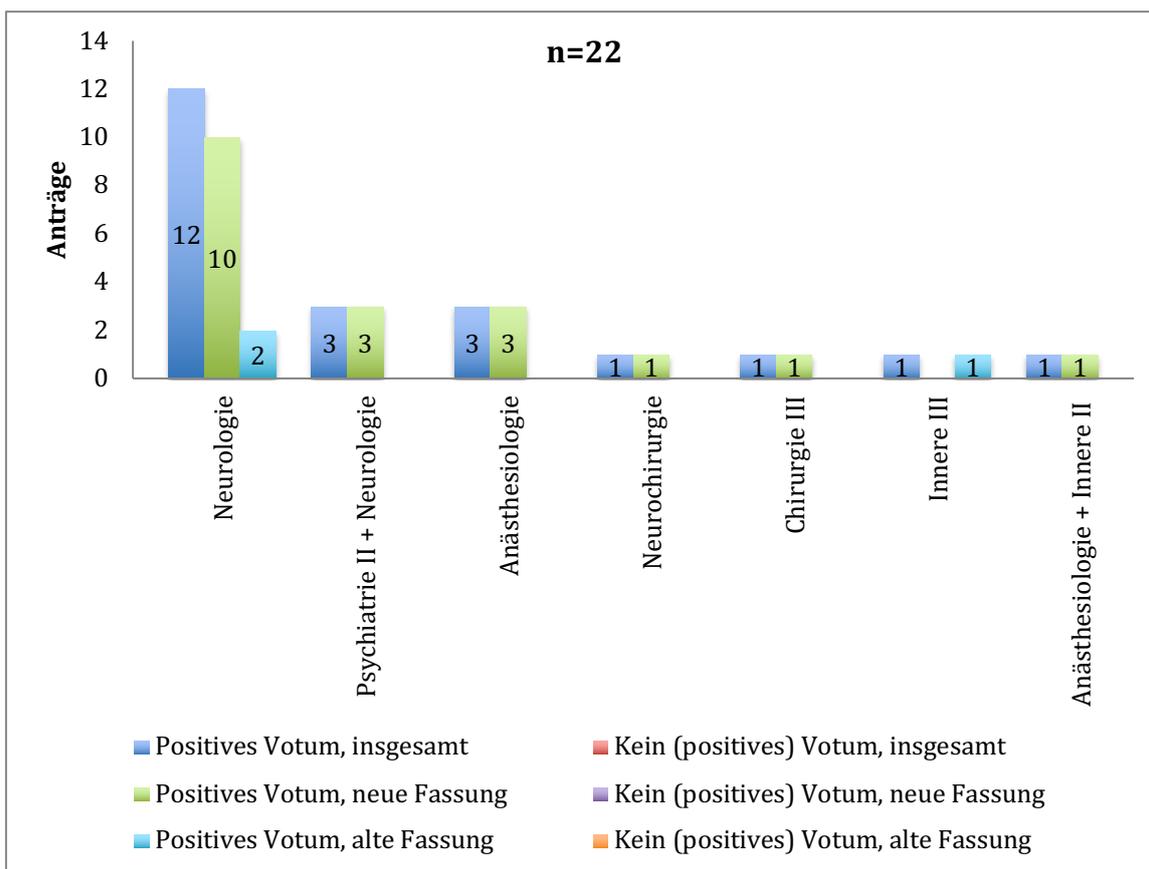


Abbildung 35: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

### 3.3.3 Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im dritten Erhebungszeitraum

Zwischen dem 06.08.2008 und dem 05.08.2012 wurden bei 19 Studien einwilligungsunfähige Volljährige eingeschlossen (siehe Abbildung 36). Alle Studien fielen unter die neue Fassung des AMG und nur ein Antrag wurde nicht positiv bewertet ( $1/19=5,26\%$  bzw.  $18/19=94,74\%$ ).

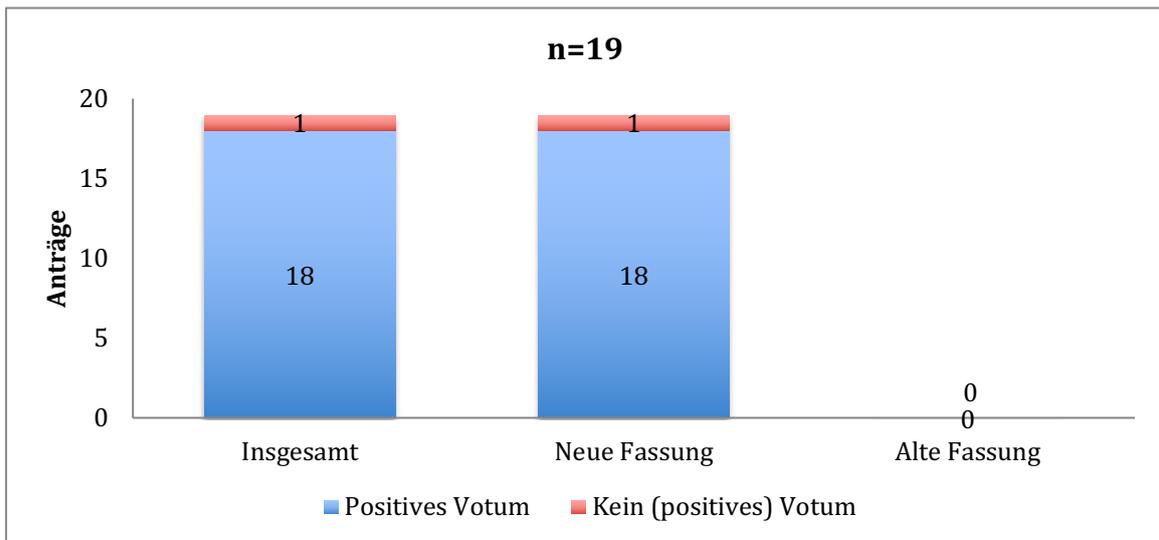


Abbildung 36: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

Über die Hälfte der Anträge wurden von der Neurologie am RKU gestellt ( $10/19=52,63\%$ ). Die restlichen Anträge verteilen sich auf die Innere Medizin III (Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten) ( $3/19=15,79\%$ ), die Innere Medizin II (Schwerpunkt: Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Sport- und Rehabilitationsmedizin) ( $2/19=10,53\%$ ), die Psychiatrie II ( $2/19=10,53\%$ , davon wurde ein Antrag nicht positiv bewertet), die Neurochirurgie und die Anästhesiologie (je  $1/19=5,26\%$ ) (siehe Abbildung 37).

### 3 Ergebnisse

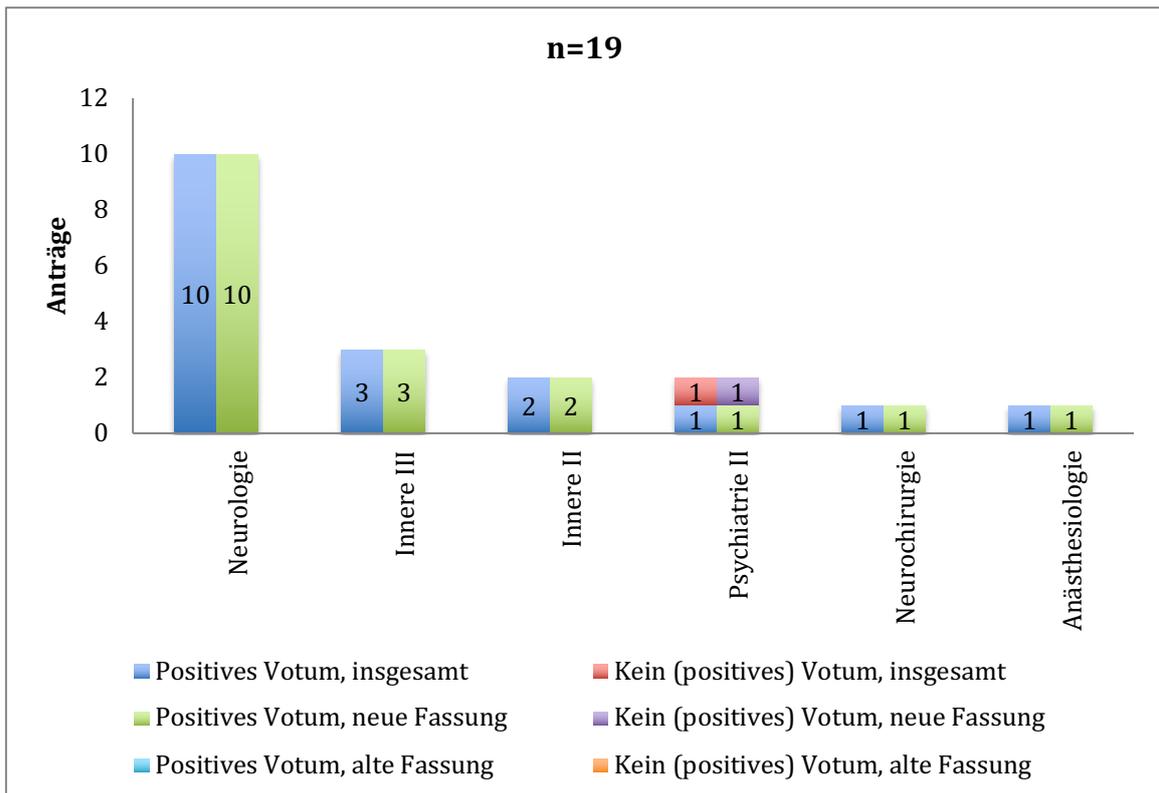


Abbildung 37: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

### 3.3.4 Gegenüberstellung der Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen

Beim Vergleich der Anzahl der gestellten Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen zwischen den Erhebungszeiträumen (siehe Abbildung 38), wird zunächst ein Anstieg von 15 Anträgen auf 22 Anträge sichtbar. Im dritten Erhebungszeitraum sinkt die Zahl wieder etwas auf 19 Anträge. Bis auf zwei Anträge wurden alle positiv votiert.

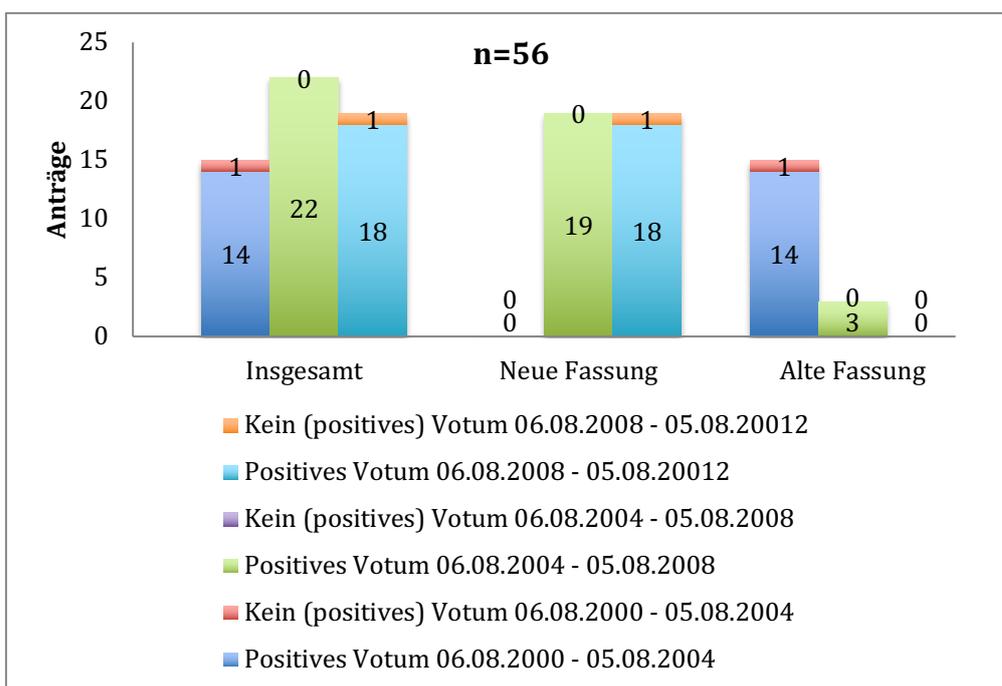


Abbildung 38: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012). Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge.

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Jahre (siehe Abbildung 39), zeigt sich im ersten Erhebungszeitraum ein starker Anstieg im letzten Jahr vor Inkrafttreten der Novelle. Nach Inkrafttreten sind es zunächst erst nur drei Anträge, mit einem Anstieg bis auf zehn Anträge im fünften Jahr nach der Novelle. Danach sinkt die Zahl wieder auf zwei bis vier Anträge ab.

Die Aufteilung in neue Fassung bzw. alte Fassung ist in Abbildung 40 bzw. in Abbildung 41 dargestellt.

### 3 Ergebnisse

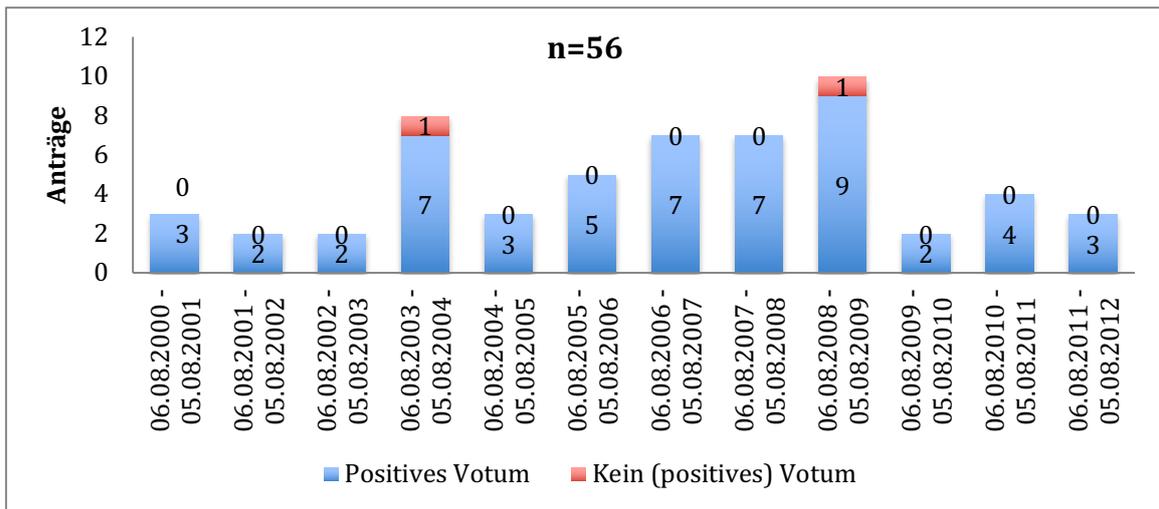


Abbildung 39: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

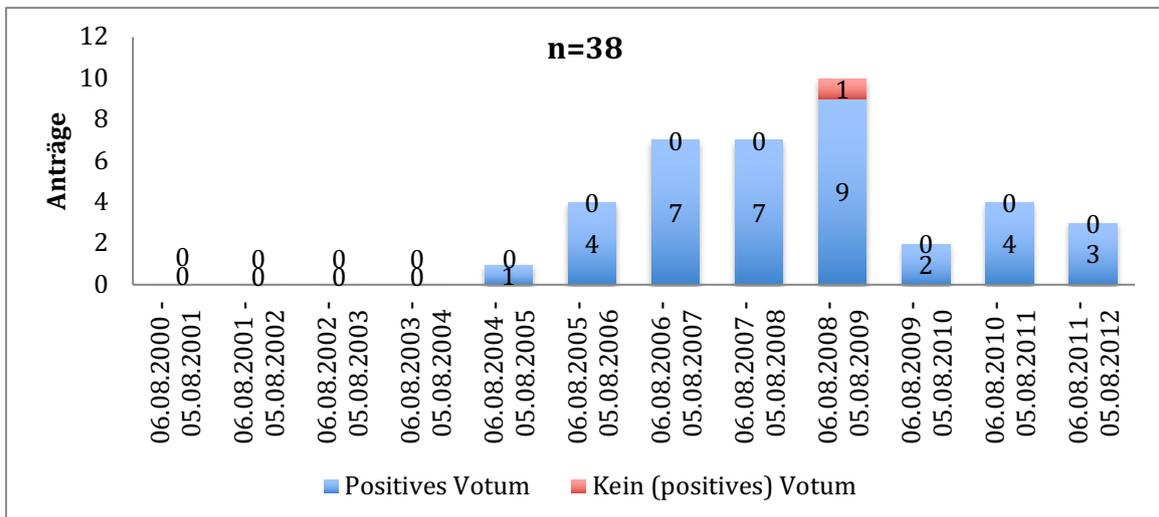


Abbildung 40: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach neuer Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3 Ergebnisse

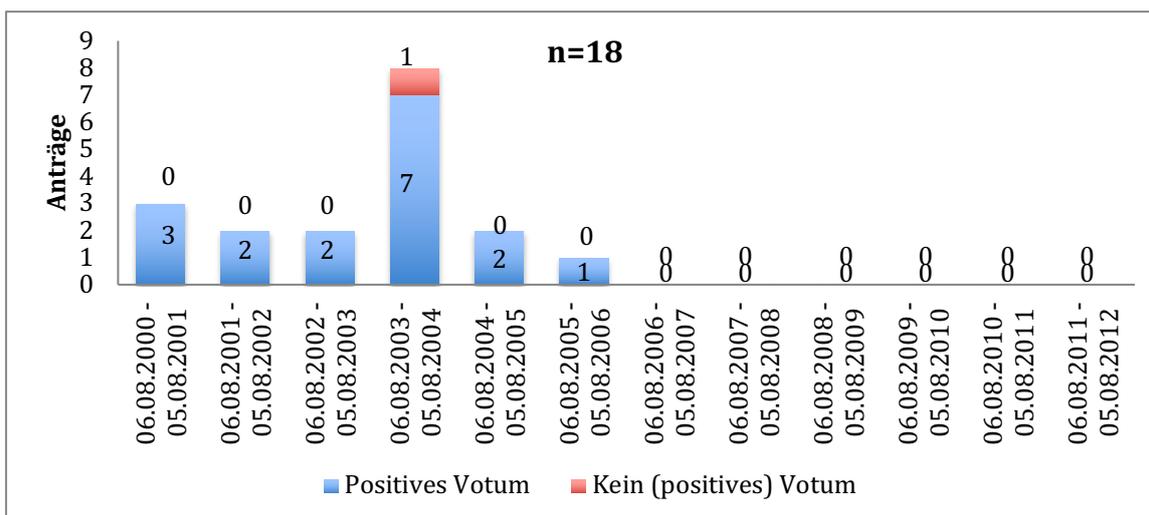


Abbildung 41: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

Bei den Antragsstellern steigt die Zahl der Anträge durch die Neurologie nach Inkrafttreten an. Zunächst von sechs auf 12 Anträge, im letzten Erhebungszeitraum waren es zehn Anträge. Andere Abteilungen stellten insgesamt nur wenige Anträge, die einwilligungsunfähige Volljährige einschließen sollten, siehe Abbildung 42 bzw. Abbildung 43 (neue Fassung) und Abbildung 44 (alte Fassung).

### 3 Ergebnisse

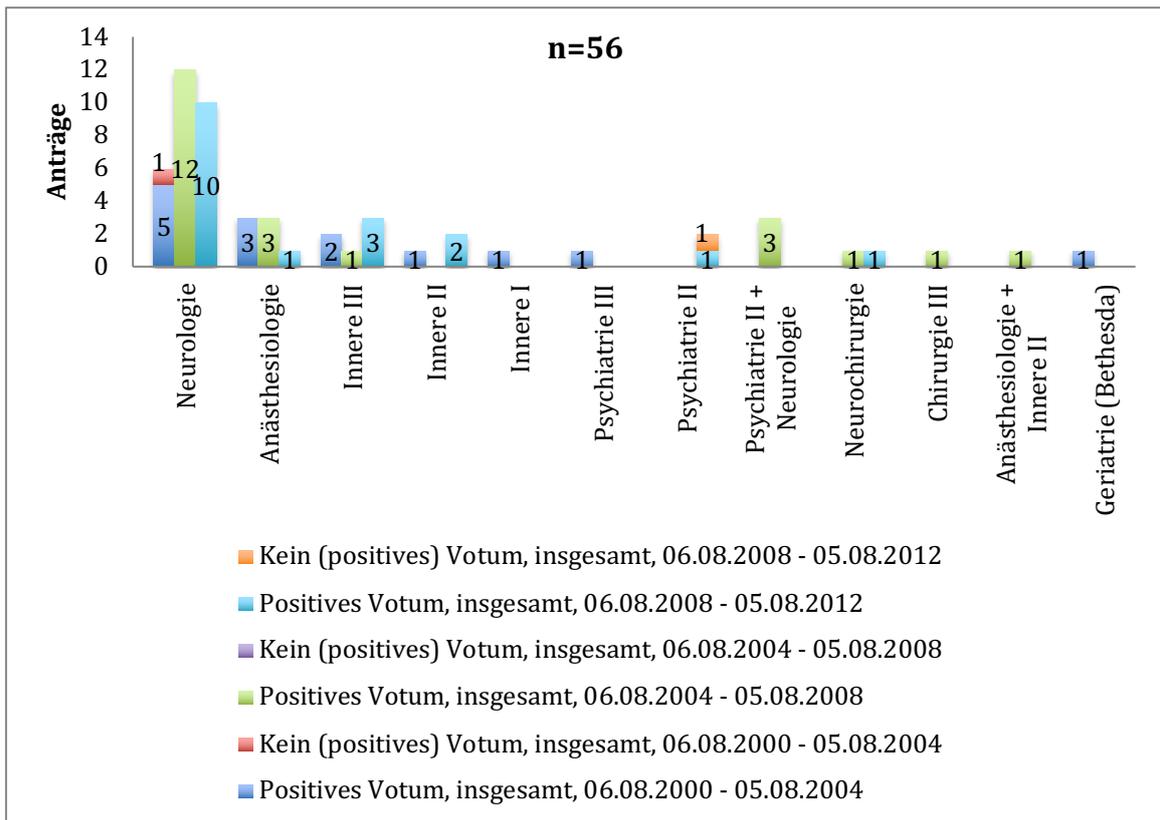


Abbildung 42: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3 Ergebnisse

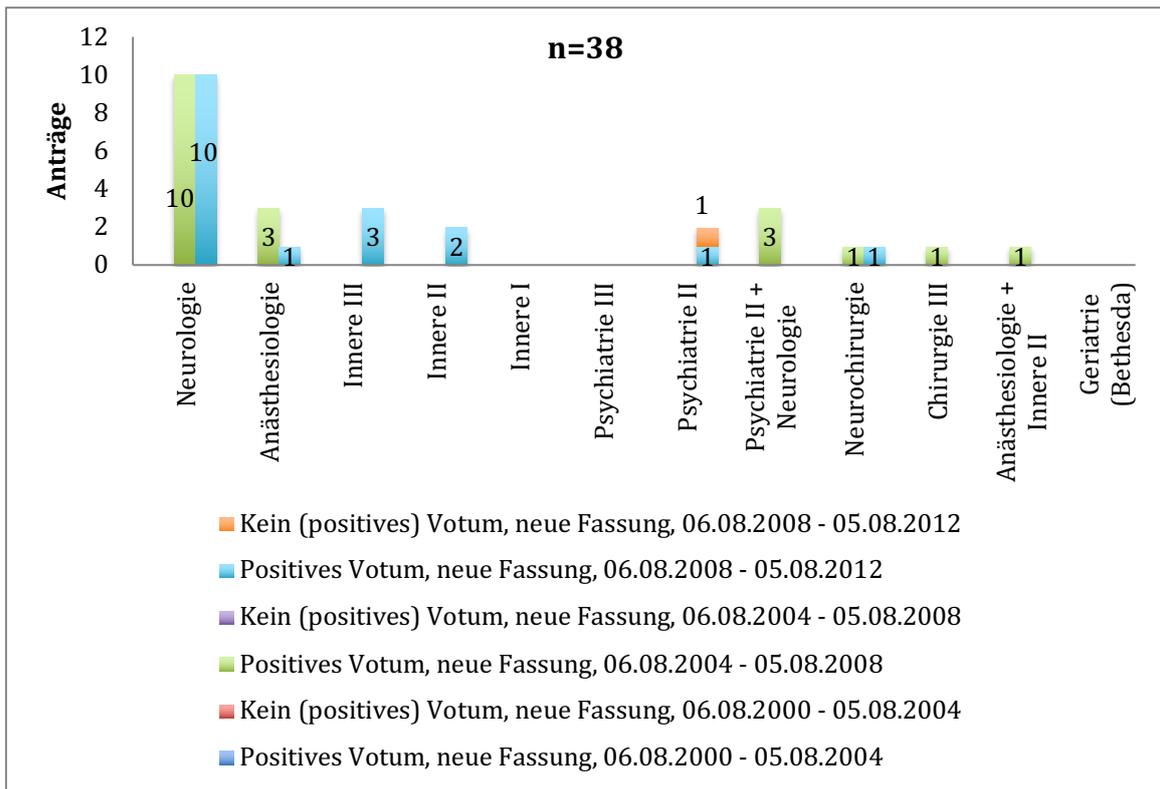


Abbildung 43: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach neuer Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3 Ergebnisse

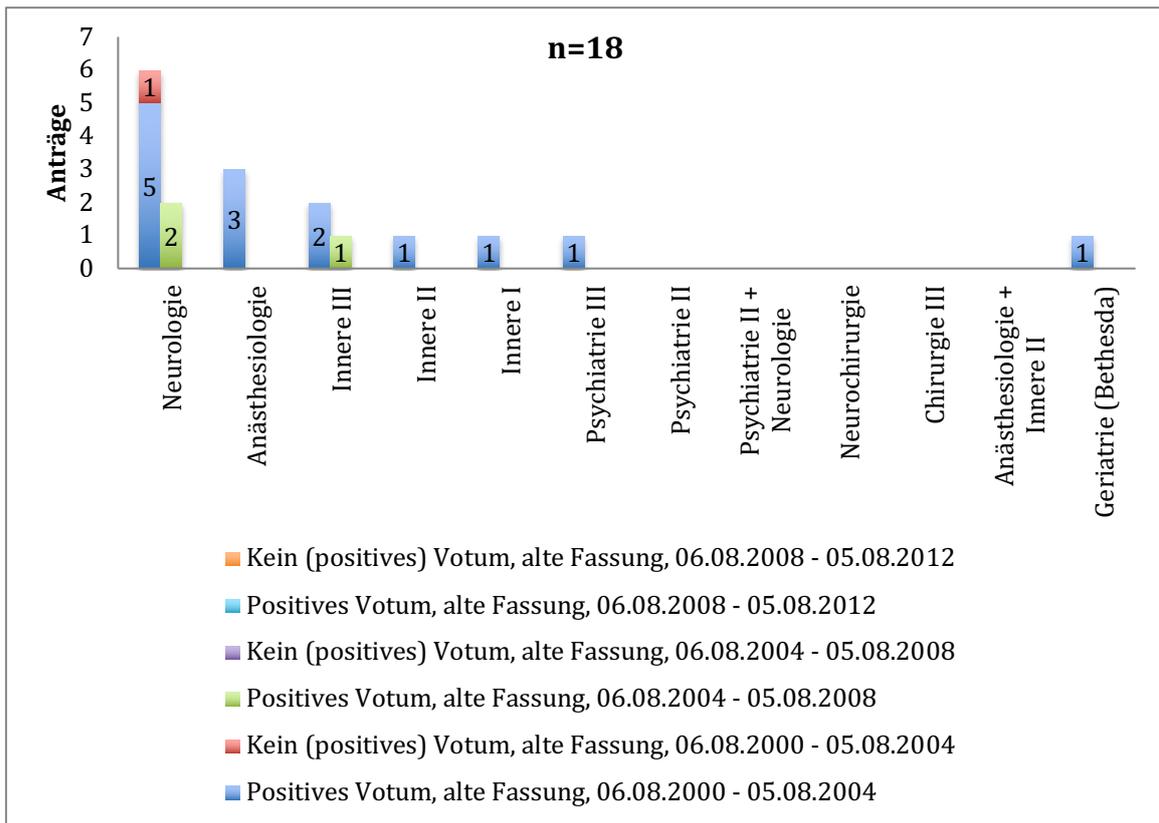


Abbildung 44: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012), aufgeteilt nach Antragsstellern. Dargestellt sind sowohl positiv als auch nicht positiv votierte Anträge.

### 3.4 Bearbeitungsdauer der Anträge

Nachfolgend nun die erhobenen Daten in Bezug auf die Bearbeitungsdauer der Anträge und etwaige Veränderungen, wie z. B. eine Beschleunigung der Antragsbearbeitung durch die Ethik-Kommission, nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle.

Auf Grund der schiefen Verteilung der Bearbeitungsdauer erfolgt die Betrachtung anhand des Medians und nicht anhand von Mittelwerten.

#### 3.4.1 Bearbeitungsdauer der Anträge im ersten Erhebungszeitraum

Der Median der Bearbeitungsdauer der 385 positiv votierten Anträge in diesem Zeitraum liegt bei 50 Tagen, bei Federführung 59,5 Tage, bei Beteiligung 44 Tage und bei monozentrischen Studien 72,5 Tage (siehe Abbildung 45).

Die längste Bearbeitungsdauer in diesem Erhebungszeitraum lag bei 633 Tagen.

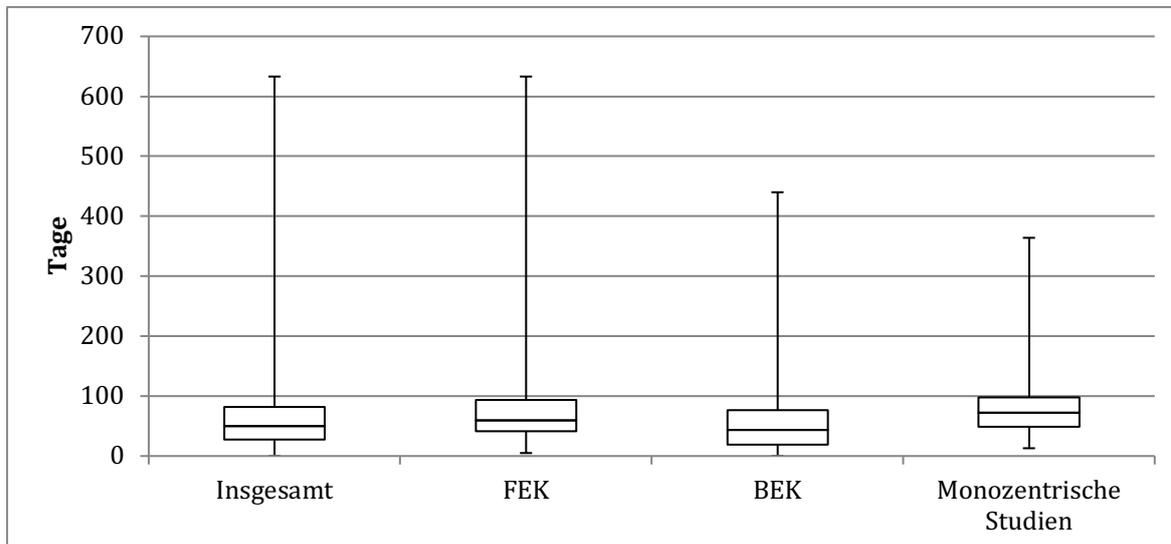


Abbildung 45: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004). Neben der Gesamtzahl erfolgte eine Aufteilung in die als federführende sowie beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge sowie in monozentrische Studien. BEK: Beteiligte Ethik-Kommission; FEK: Federführende Ethik-Kommission.

### 3 Ergebnisse

In allen Gruppen (siehe Abbildung 46) wurden mindestens 75% der Anträge innerhalb von 100 Tagen positiv votiert, wobei die meisten FEK-Anträge zwischen 30 und 100 Tagen bewertet wurden, während bei den BEK-Anträgen über ein Drittel innerhalb von 30 Tagen ihr Votum erhielten.

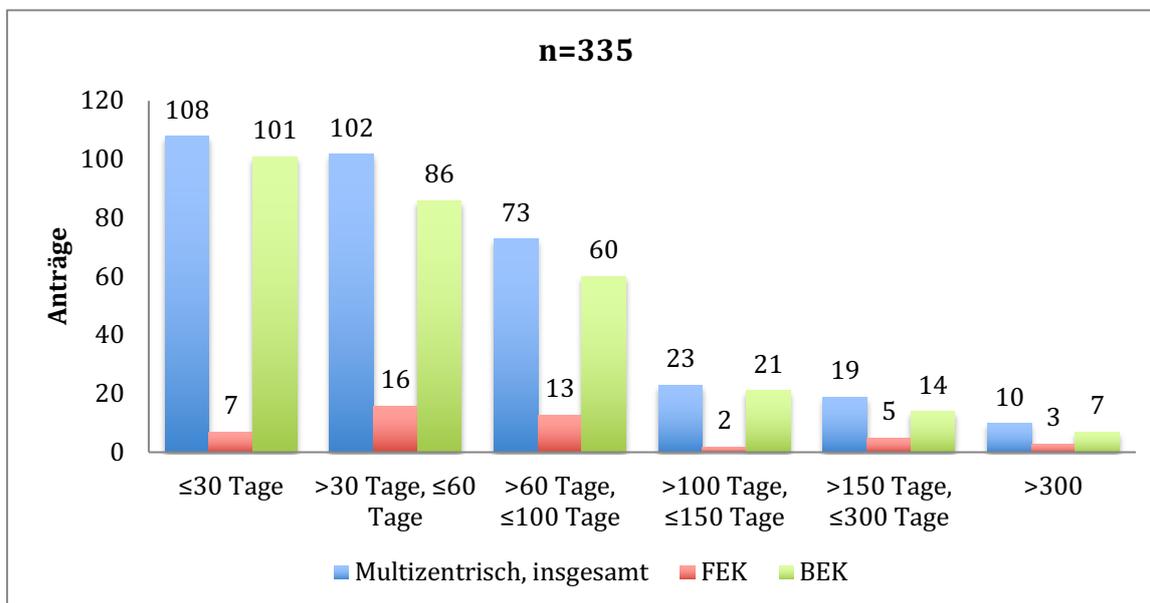


Abbildung 46: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004) bearbeitet wurden. Neben der Gesamtzahl der multizentrischen Anträge erfolgte eine Aufteilung in die als federführende sowie beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge. BEK: Beteiligte Ethik-Kommission; FEK: Federführende Ethik-Kommission.

Bei den monozentrischen Studien wurden die Anträge v. a. zwischen 60 und 100 Tagen votiert (siehe Abbildung 47).

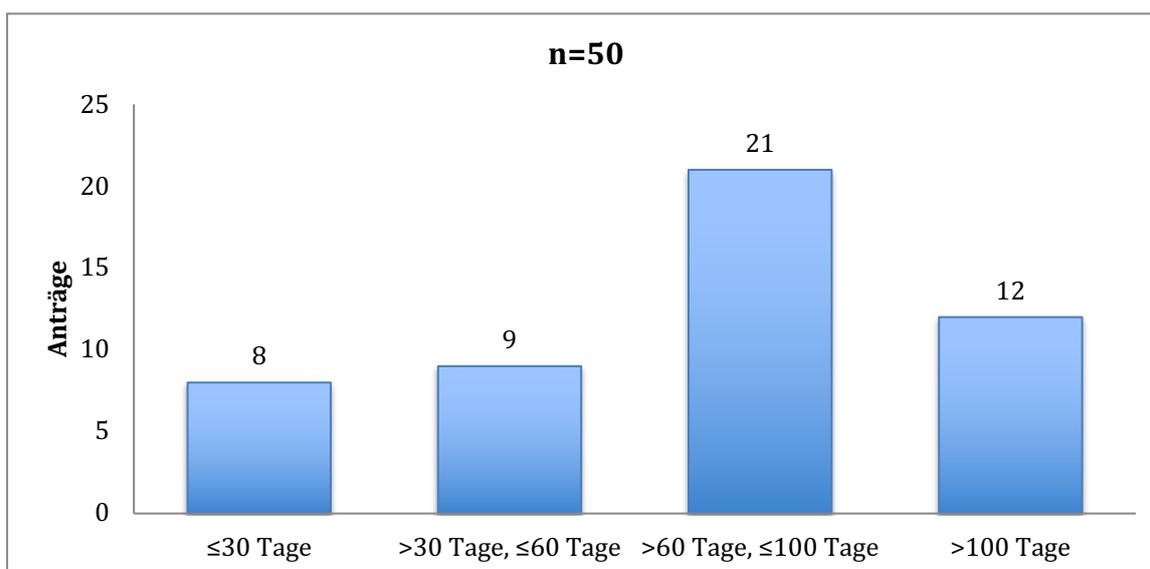


Abbildung 47: Darstellung wie viele monozentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004) bearbeitet wurden.

### 3.4.2 Bearbeitungsdauer der Anträge im zweiten Erhebungszeitraum

Im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004-05.08.2008) liegt der Median der Bearbeitungsdauer insgesamt bei 33 Tagen. Bei Federführung bei 70 Tagen, bei Beteiligung (neue und alte Fassung) bei 31 Tagen, bei Beteiligung nach neuer Fassung bei 29,5 Tagen und bei Beteiligung nach alter Fassung bei 46,5 Tagen. Bei monozentrischen Studien liegt der Median der Bearbeitungsdauer bei 85 Tagen.

Gut zu sehen ist eine deutlich breitere Verteilung (entsprechend größerem Interquartilsabstand in Abbildung 48) der Bearbeitungsdauer monozentrischer Studien sowie der nach altem Recht bewerteten multizentrischen Studien (bei insgesamt kleiner Fallzahl) im Vergleich zu den nach neuem Recht bewerteten multizentrischen Studien. Die längste Bearbeitungsdauer lag bei 350 Tagen (multizentrische Studie mit Ulmer Beteiligung).

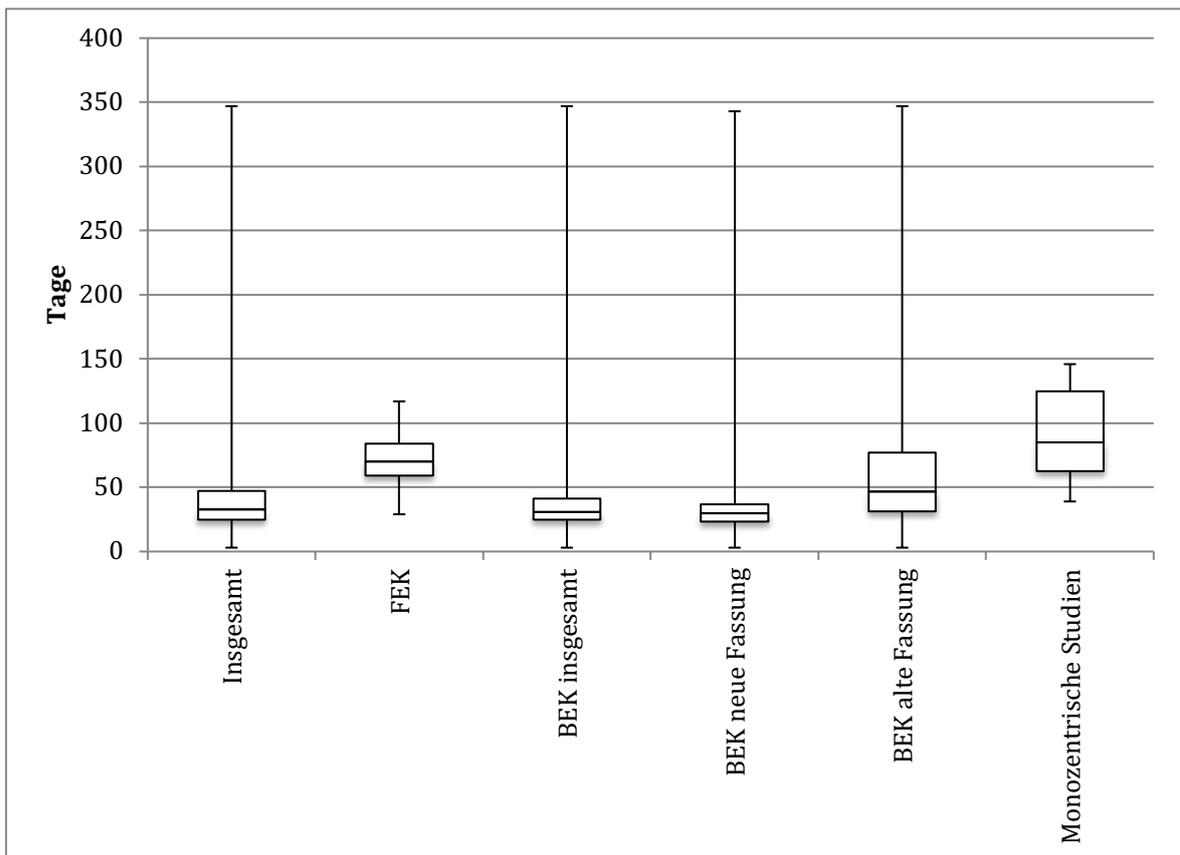


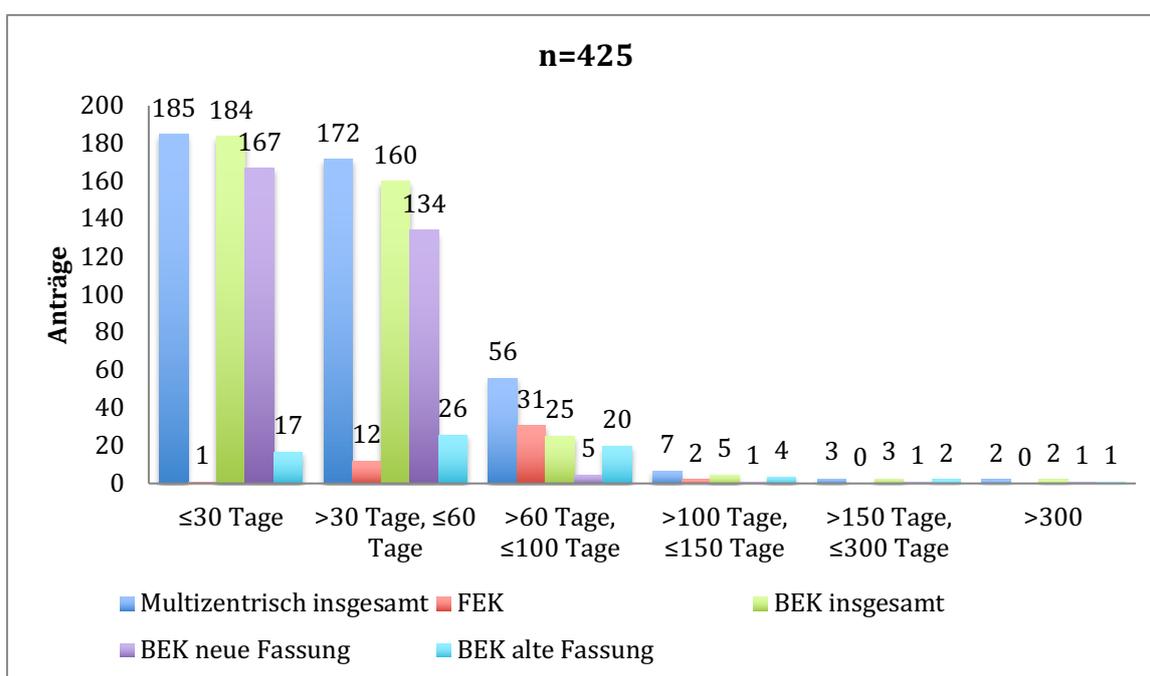
Abbildung 48: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008). Neben der Gesamtzahl erfolgte eine Aufteilung in die als federführende sowie beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge sowie in monozentrische Studien. Die als beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge sind außerdem in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge unterteilt. BEK: Beteiligte Ethik-Kommission; FEK: Federführende Ethik-Kommission.

### 3 Ergebnisse

Die 425 positiv votierten multizentrischen Studien teilen sich auf in 46 mit Ulm als FEK und 379 mit Ulm als BEK (309 n. F., 70 a. F.). Bei den FEK Anträgen liegen insgesamt 13 Anträge innerhalb der vorgesehenen 60 Tage ( $13/46=28,26\%$ ).

Von den BEK Anträgen wurden 184 nach spätestens 30 Tagen bearbeitet ( $184/379=48,55\%$ ), wobei 167 nach neuer Fassung bearbeitete Anträge innerhalb dieser Frist lagen ( $167/309=54,05\%$ ) und 17 nach alter Fassung ( $17/70=24,29\%$ ). Die meisten Übertretungen liegen unter 100 Tagen, lediglich 12 Anträge wurden erst nach über 100 Tagen positiv votiert ( $12/425=2,82\%$ ).

Eine genauere Übersicht bietet Abbildung 49.



**Abbildung 49: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008) bearbeitet wurden. Neben der Gesamtzahl der multizentrischen Anträge erfolgte eine Aufteilung in die als federführende sowie beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge. Die als beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge sind außerdem in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge unterteilt. BEK: Beteiligte Ethik-Kommission; FEK: Federführende Ethik-Kommission.**

Bei den monozentrischen Studien wurde kein Antrag innerhalb der vorgegebenen Frist von 30 Tagen bewertet. Drei Anträge wurden erst nach über 100 Tagen positiv votiert, die längste Bearbeitungsdauer bei den monozentrischen Studien in diesem Zeitraum lag bei 146 Tagen (siehe Abbildung 50).

### 3 Ergebnisse

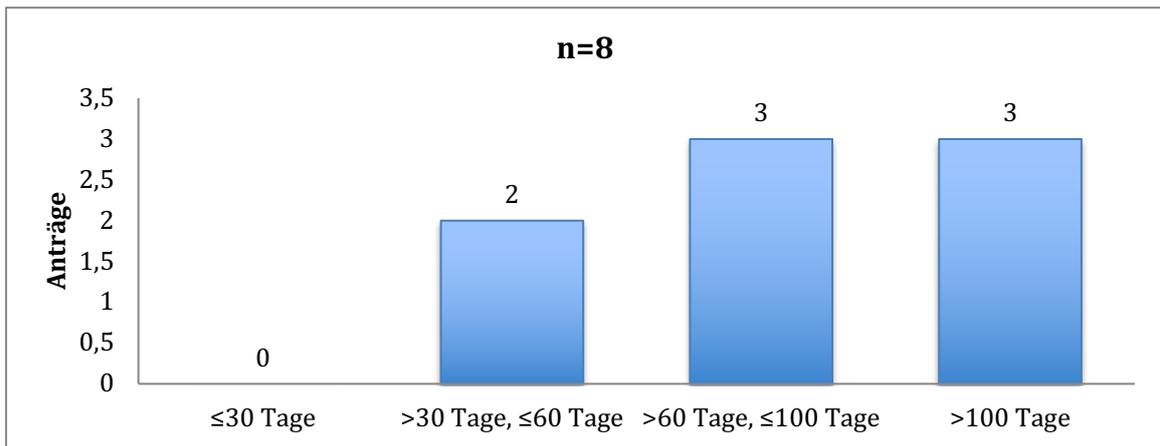


Abbildung 50: Darstellung wie viele monozentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008) bearbeitet wurden.

### 3.4.3 Bearbeitungsdauer der Anträge im dritten Erhebungszeitraum

Auch im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008-05.08.2012) folgt auf Grund des Verteilungsmusters eine Betrachtung der Mediane. Bei den Gesamtdaten des Erhebungszeitraums liegt dieser bei 33 Tagen, bei Federführung bei 88 Tagen und bei Beteiligung insgesamt bei 31 Tagen. Auch die Beteiligung nach neuer Fassung liegt bei 31 Tagen, nach alter Fassung bei 27,5 Tagen – aber bei lediglich zwei Anträgen. Bei monozentrischen Studien lag der Median der Bearbeitungsdauer bei 70 Tagen. In Abbildung 51 ist gut ersichtlich, dass Multizenter-Studien mit Beteiligung im Vergleich zu denen mit Federführung und zu den monozentrischen Studien deutlich schneller ein positives Votum erhalten.

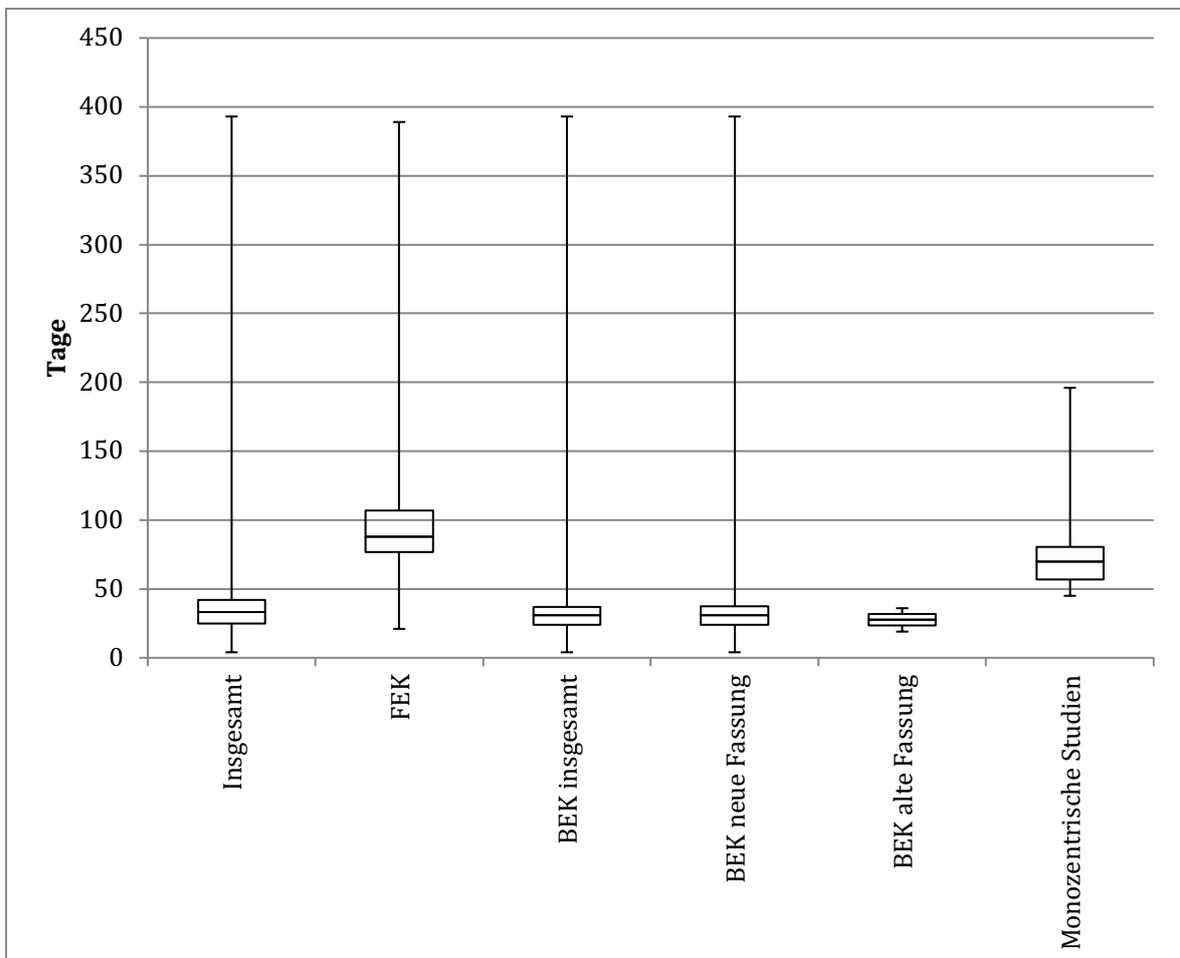


Abbildung 51: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012). Neben der Gesamtzahl erfolgte eine Aufteilung in die als federführende sowie beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge sowie in monozentrische Studien. Die als beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge sind außerdem in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge unterteilt. BEK: Beteiligte Ethik-Kommission; FEK: Federführende Ethik-Kommission.

### 3 Ergebnisse

411 der 493 multizentrischen Studien wurden innerhalb der angesetzten 60 Tage zustimmend bewertet (411/493=83,37%). Die beiden positiv votierten Anträge nach altem Recht lagen innerhalb dieser Frist bzw. 409 von 475 n. F. (409/475=86,11%). Drei der 55 FEK Anträge wurden innerhalb der angesetzten 60 Tage zustimmend bewertet (3/55=5,45%). Von den beiden positiv votierten BEK Anträgen nach altem Recht lag einer innerhalb der 30 Tage Frist (1/2=50%), der andere mit 36 Tagen knapp darüber. Bei den BEK Anträgen nach neuem Recht wurden 204 nach spätestens 30 Tagen positiv votiert (204/420=48,57%), 203 Anträge haben ihr Votum zwischen 30 und 60 Tagen erhalten (203/420=48,33%). Vier Anträge brauchten über 100 Tage (4/420=0,95%), einer davon sogar über 300 Tage (393 Tage) bis zum positiven Bescheid (1/420=0,24%). Für eine genauere Auflistung siehe Abbildung 52.

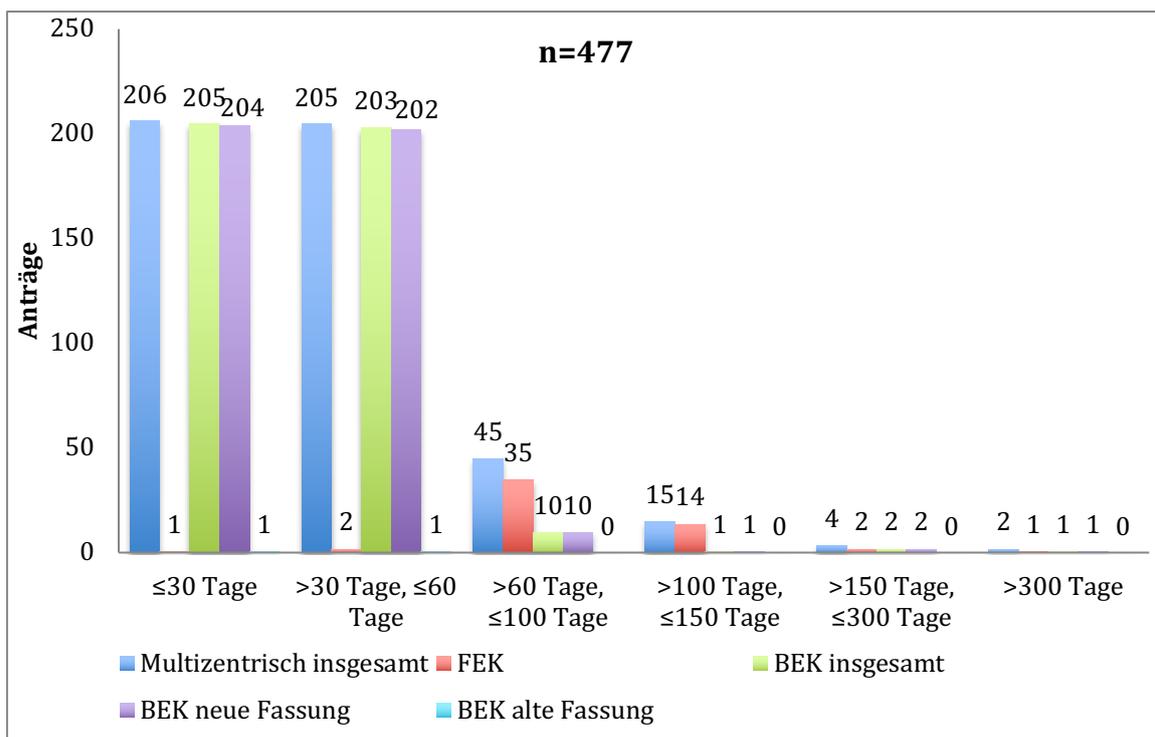
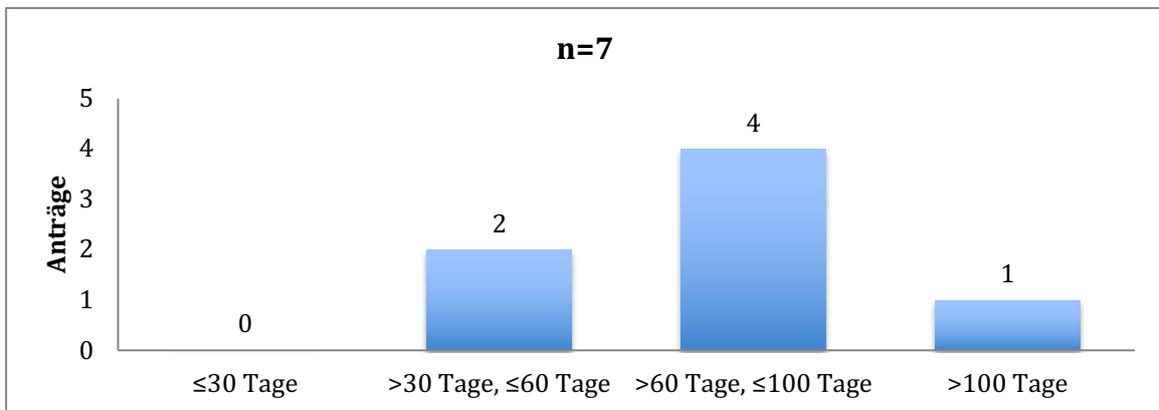


Abbildung 52: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden. Neben der Gesamtzahl der multizentrischen Anträge erfolgte eine Aufteilung in die als federführende sowie beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge. Die als beteiligte Ethik-Kommission bearbeiteten Anträge sind außerdem in die nach neuer sowie nach alter Fassung des Arzneimittelgesetzes bearbeiteten Anträge unterteilt. BEK: Beteiligte Ethik-Kommission; FEK: Federführende Ethik-Kommission.

### 3 Ergebnisse

Bei den monozentrischen Studien konnte kein Antrag innerhalb der Frist von 30 Tagen bewertet werden, bei einem dauerte es sogar 196 Tage (siehe Abbildung 53).



**Abbildung 53: Darstellung wie viele monozentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden.**

### 3.4.4 Gegenüberstellung der Bearbeitungsdauer der Anträge

Beim Vergleich der Bearbeitungsdauer aller Anträge (siehe Abbildung 54) wird eine deutliche Beschleunigung bis zum positiven Votum ersichtlich. So lag der Median initial bei 50 Tagen mit einem Interquartilsabstand von 55 Tagen, während er nach der Novelle bei 33 Tagen mit einem Interquartilsabstand von 22 bzw. 17,25 Tagen lag.

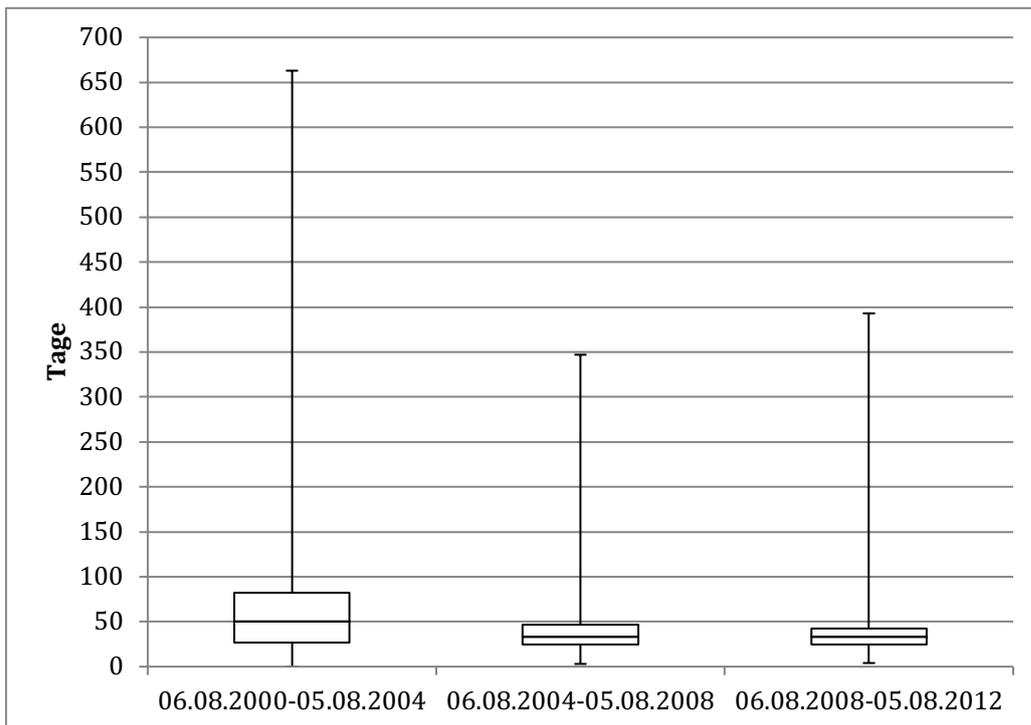


Abbildung 54: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012).

### 3 Ergebnisse

Auch bei Betrachtung der einzelnen Jahre ist die Beschleunigung der Bearbeitung sichtbar – sowohl anhand der Mediane als auch an den Interquartilsabständen (siehe Abbildung 55).

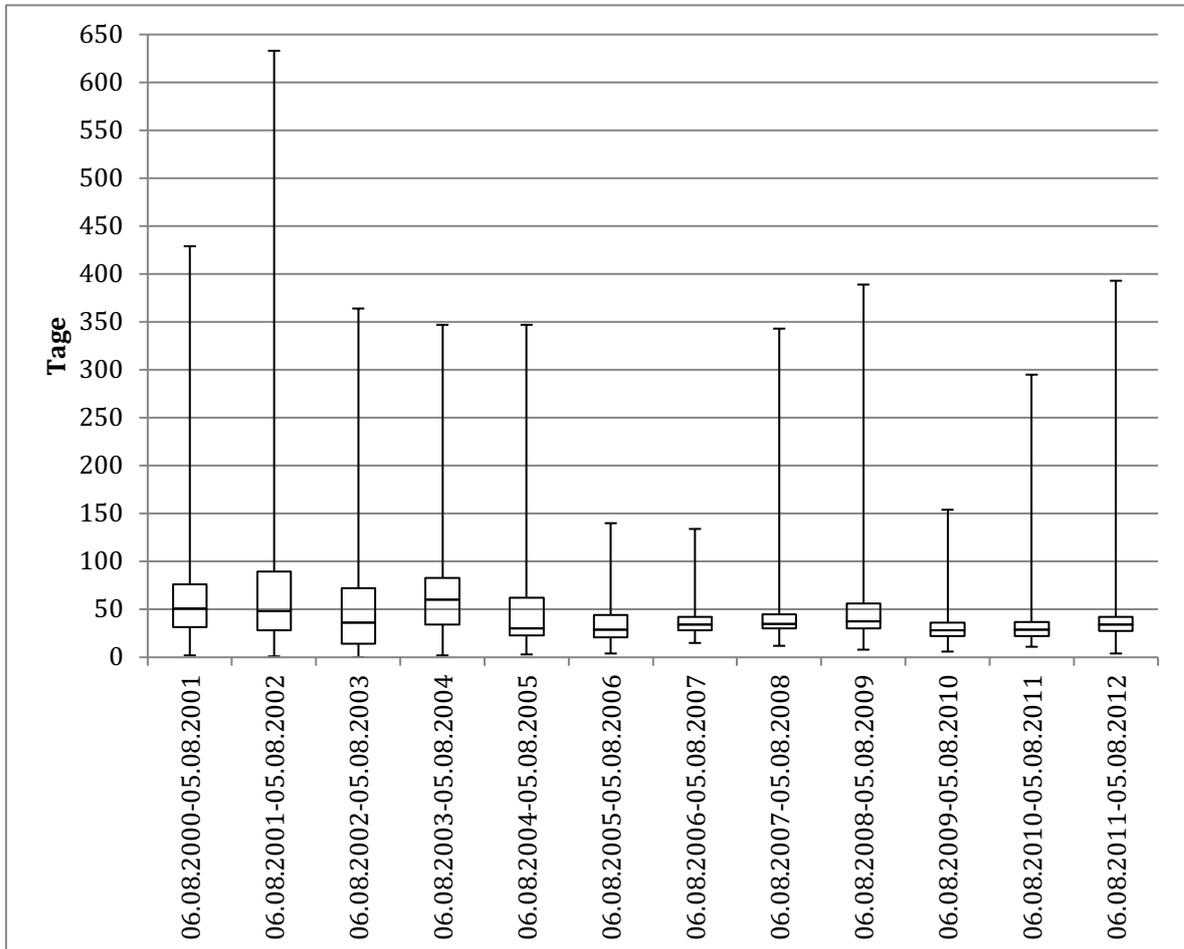


Abbildung 55: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt stieg die Zahl der multizentrischen Anträge, die innerhalb von 30 bzw. 60 Tagen beantwortet wurden. Zu beachten ist, dass auch die Gesamtzahl der Anträge anstieg. Es zeigte sich aber auch, dass längere Bearbeitungsdauern (über 60 Tage, und v. a. ab 150 Tagen) weniger wurden (siehe Abbildung 56).

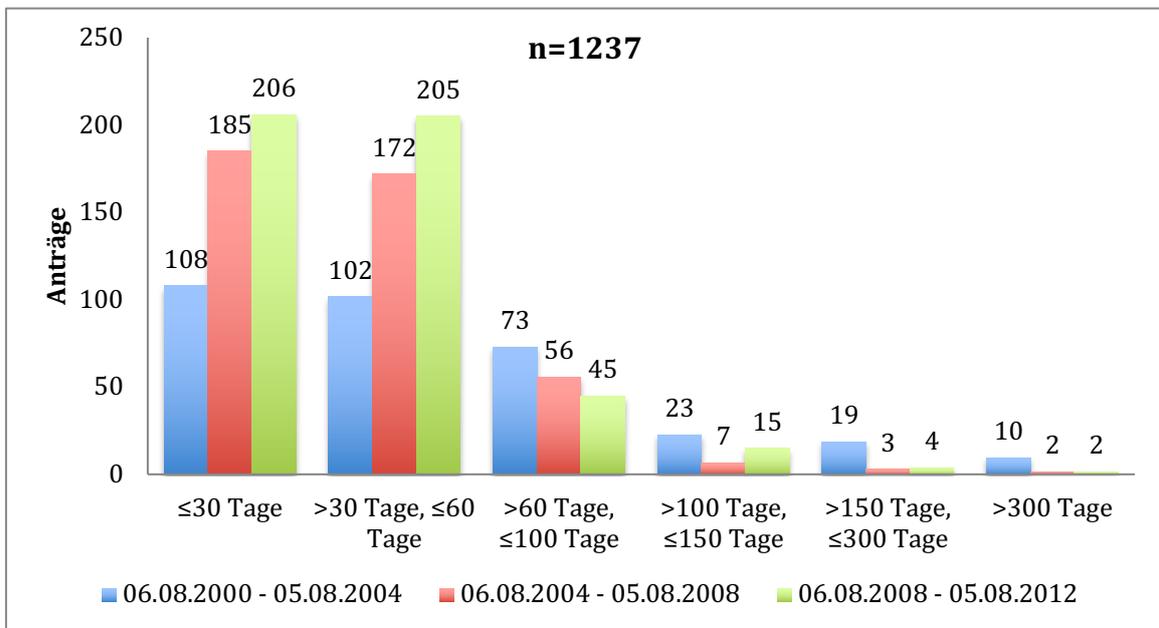
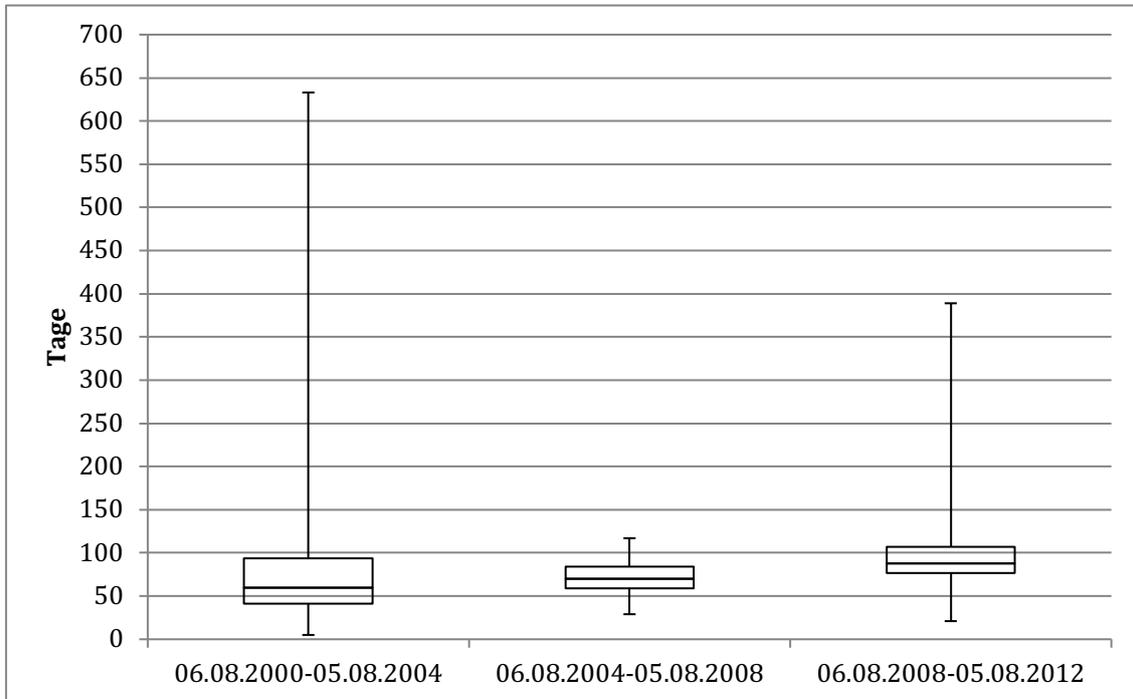


Abbildung 56: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden.

### 3 Ergebnisse

Bei Betrachtung lediglich der Anträge mit Ulmer Federführung (siehe Abbildung 57), zeigt sich ein etwas anderes Bild. Hier steigt der Median von 59,5 Tagen auf 70 und dann auf 88 Tage, wobei der Interquartilsabstand nach der Novelle geringer ist mit 24,75 bzw. 30 Tagen anstatt 52,5 Tagen vor der Novelle.



**Abbildung 57: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als federführende Ethik-Kommission gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000-05.08.2004; 06.08.2004-05.08.2008; 06.08.2008-05.08.2012).**

### 3 Ergebnisse

Auch hier erfolgt ein Vergleich der einzelnen Jahre (siehe Abbildung 58), bei dem sich die Steigerung der Mediane bei geringerem Interquartilsabstand wie in der Übersicht bestätigt. Die Dauer der Bearbeitungen liegt näher beieinander als vor der Novelle.

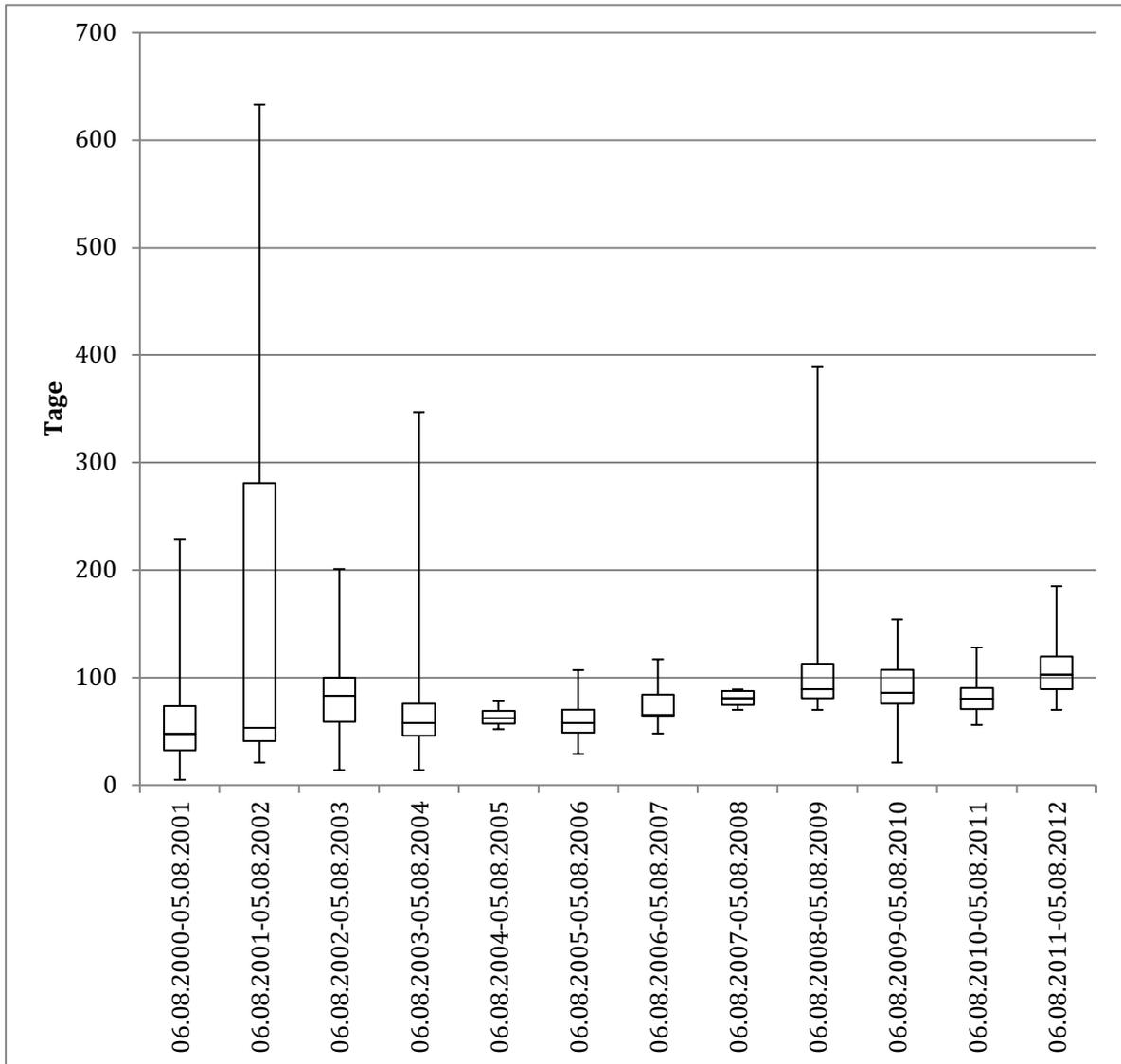


Abbildung 58: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als federführende Ethik-Kommission gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

Entsprechend zeigt sich auch in Abbildung 59, dass die Bearbeitungsdauer der Anträge mit Ulmer Federführung zwar länger geworden ist, sich aber in einem engeren Bereich bewegt. So sind im dritten Erhebungszeitraum über 60% der Anträge innerhalb von 60 bis 100 Tagen bearbeitet worden und fast 90% der Anträge innerhalb von 60 bis 150 Tagen. Eine Bearbeitungsdauer unter 60 Tagen gab es nur vereinzelt.

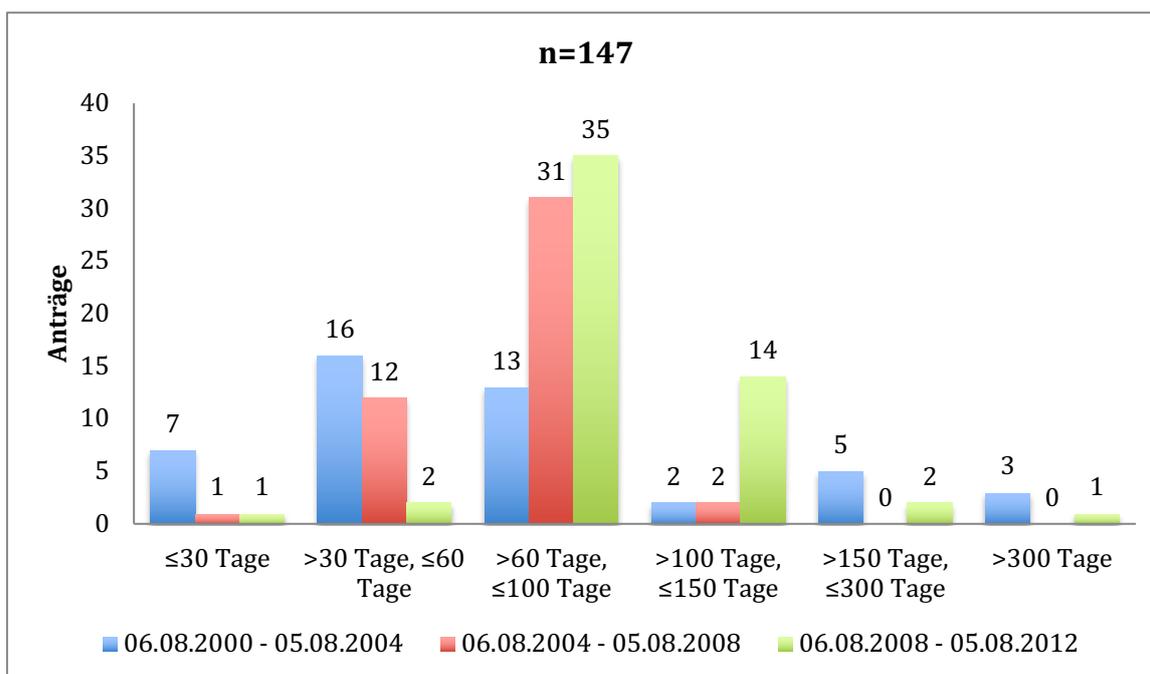
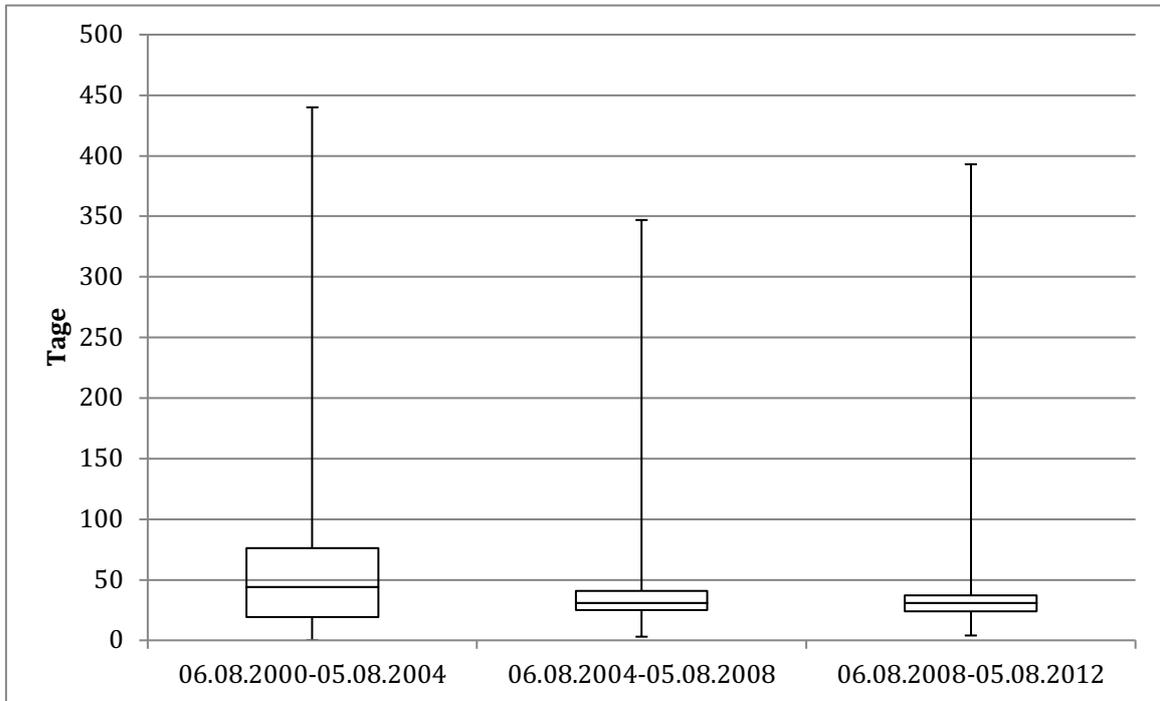


Abbildung 59: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm als federführende Ethik-Kommission in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden.

### 3 Ergebnisse

Bei den multizentrischen Studien mit Ulmer Beteiligung (siehe Abbildung 60) zeigt sich das gleiche Bild wie bei Betrachtung aller Studien – diese Studien machen auch den allergrößten Anteil an der Gesamtmasse aus. Der Median fällt von 44 auf 31 Tage, der Interquartilsabstand verringert sich von 57 Tagen auf 16 bzw. 13 Tage.



**Abbildung 60: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012).**

### 3 Ergebnisse

Auch in den Einzeljahren ist hier eine schnellere Bearbeitung zu erkennen, vor allem der Interquartilsabstand verringert sich (siehe Abbildung 61).

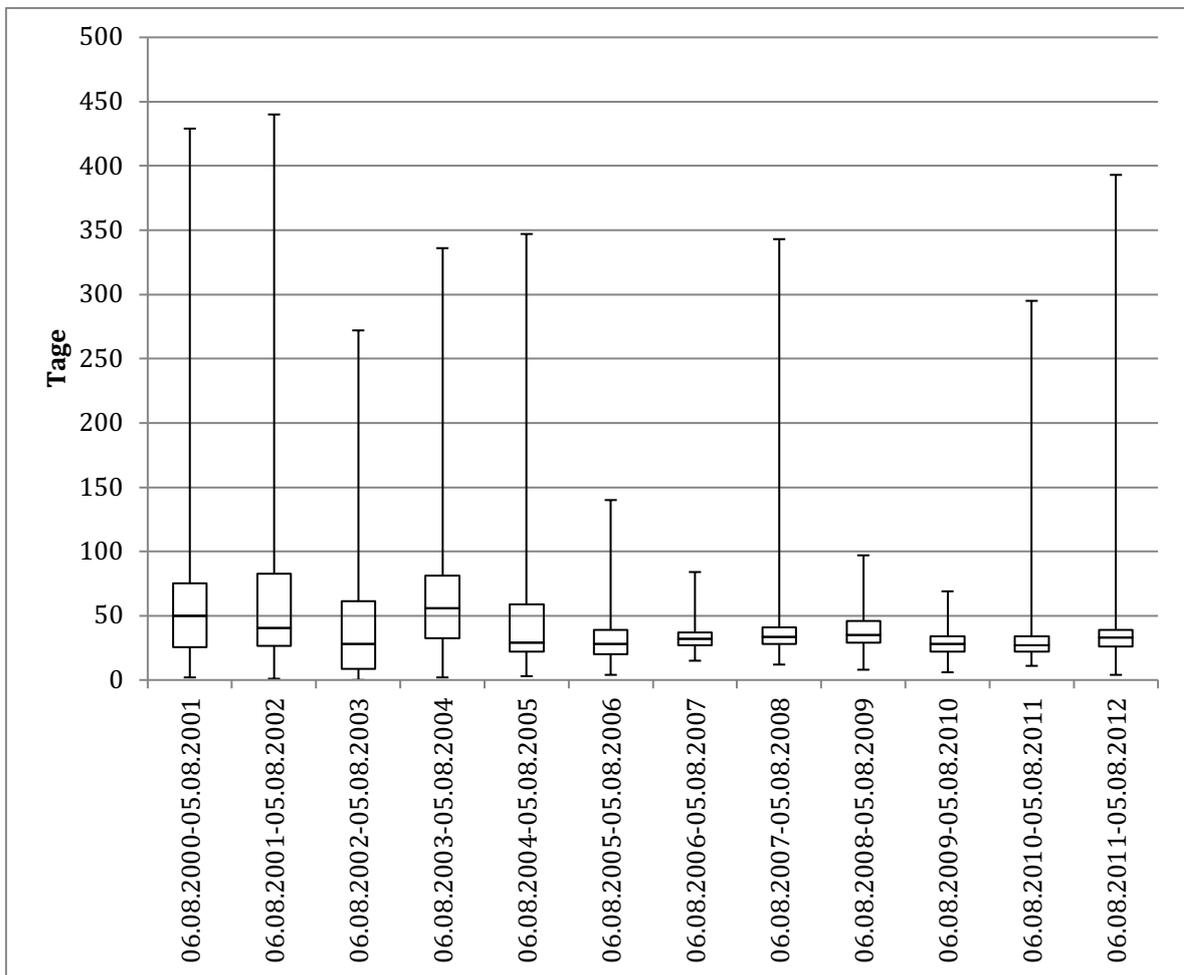


Abbildung 61: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000-05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

Auch extrem lange Bearbeitungsdauern werden seltener. Der Großteil der Anträge wird in maximal 60 Tagen bearbeitet.

Während im ersten Erhebungszeitraum noch ca. 35% der Anträge 60 Tage und länger bis zum positiven Votum brauchen, sind es im dritten Erhebungszeitraum nur noch ca. 3%. Die Anträge, die 100 Tage und länger brauchen, reduzieren sich von ca. 15% auf unter 1% (siehe Abbildung 62).

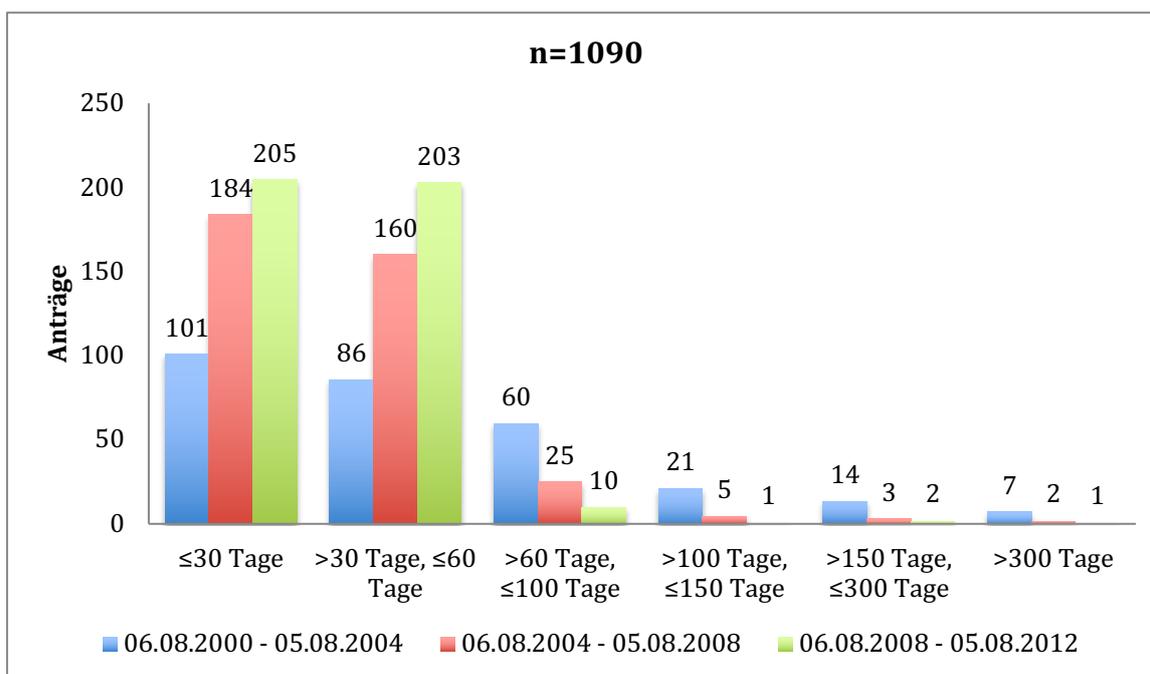


Abbildung 62: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden.

Auch bei Betrachtung der nach neuem Recht bewerteten multizentrischen Studien (ohne Ulmer Federführung) in den beiden Erhebungszeiträumen nach der Novelle, bzw. in den entsprechenden Einzeljahren, zeigt sich ebenso dieser schmale Interquartilsabstand (siehe Abbildung 63 und Abbildung 64).

Im dritten Erhebungszeitraum sind je ca. knapp die Hälfte der Anträge unter 30 Tagen bzw. zwischen 30 und 60 Tagen positiv votiert worden. Bearbeitungsdauern über 60 Tagen traten nur vereinzelt auf (siehe Abbildung 65).

### 3 Ergebnisse

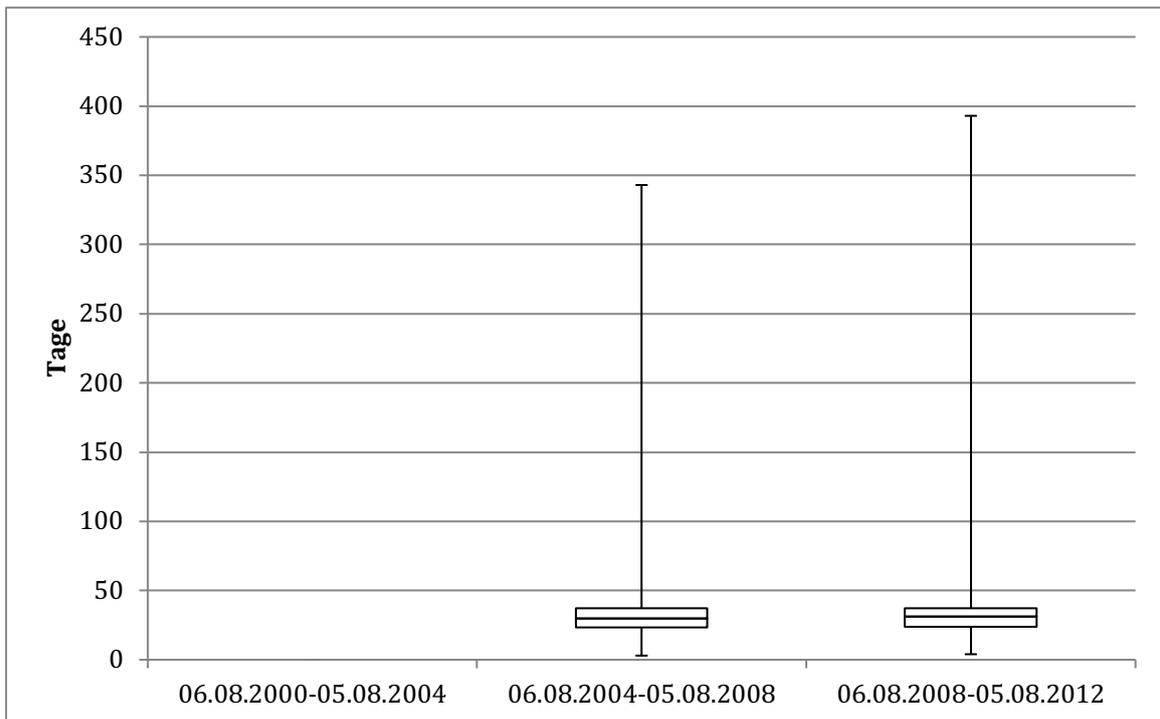


Abbildung 63: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission nach neuer Fassung gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000-05.08.2004; 06.08.2004-05.08.2008; 06.08.2008-05.08.2012).

### 3 Ergebnisse

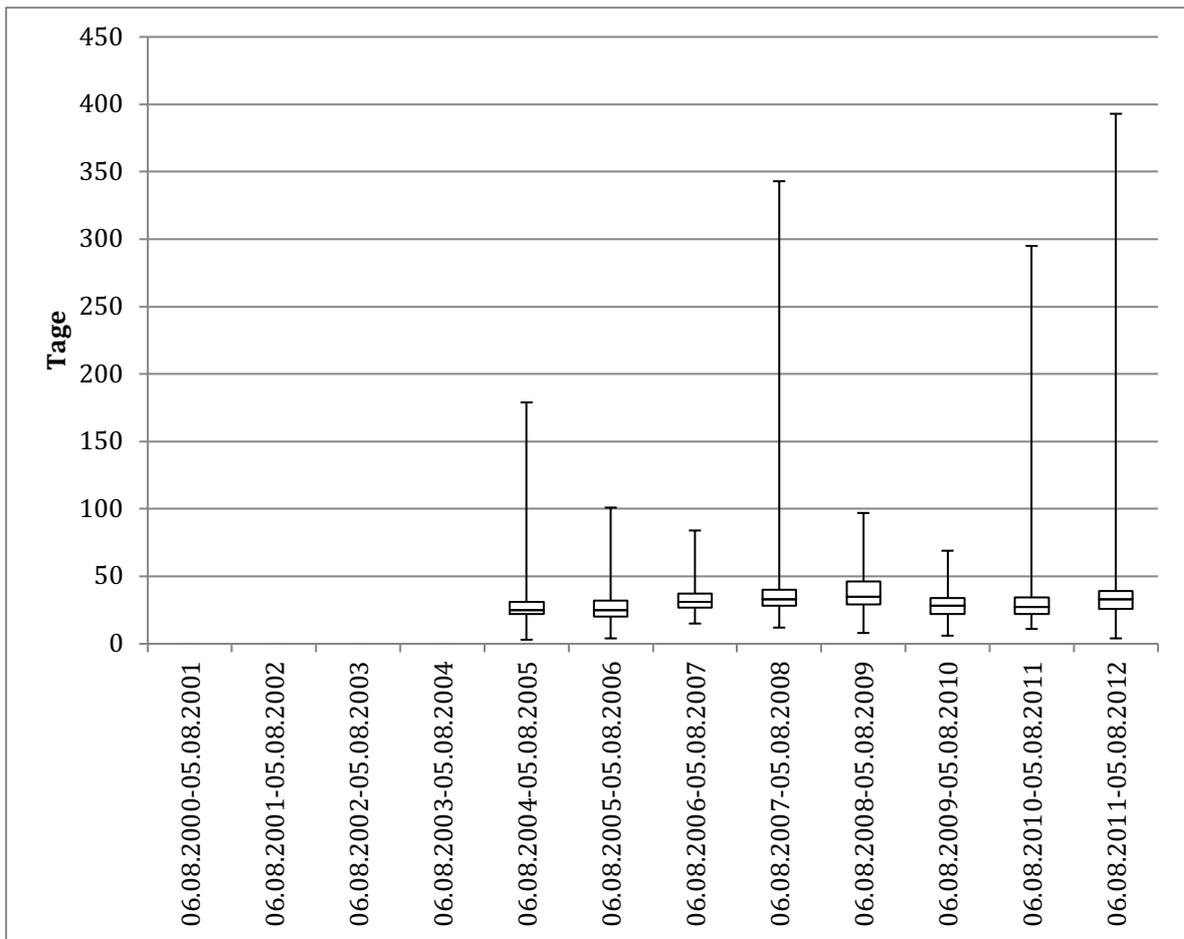


Abbildung 64: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission nach neuer Fassung gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

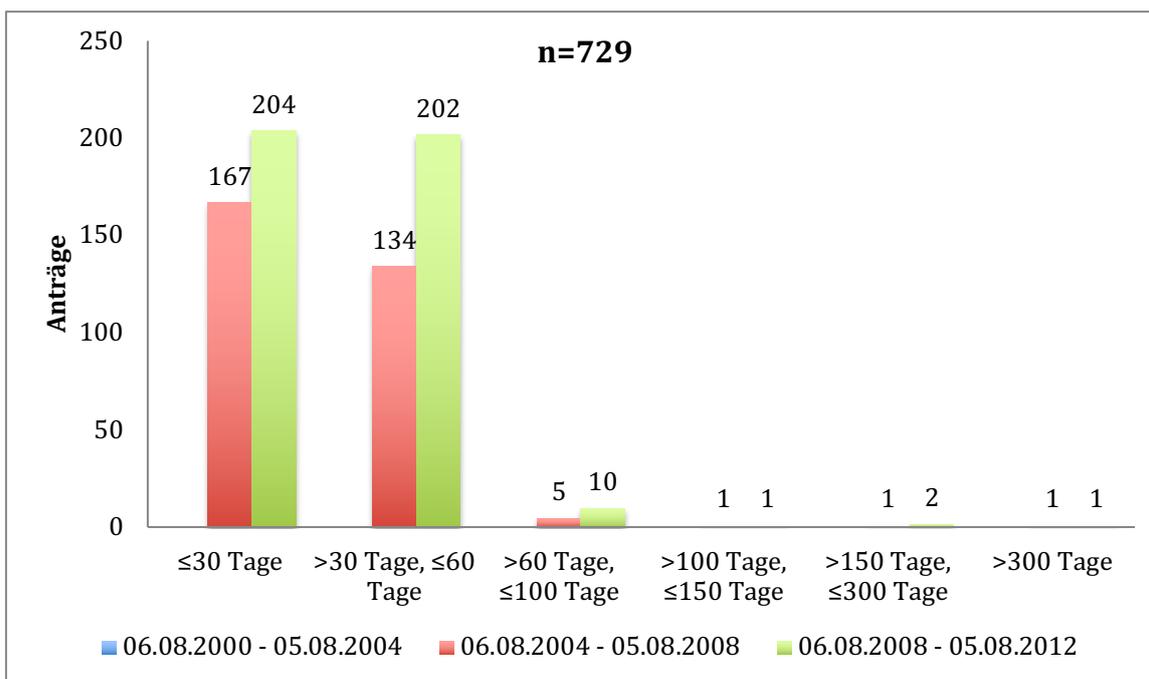


Abbildung 65: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission nach neuer Fassung in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden.

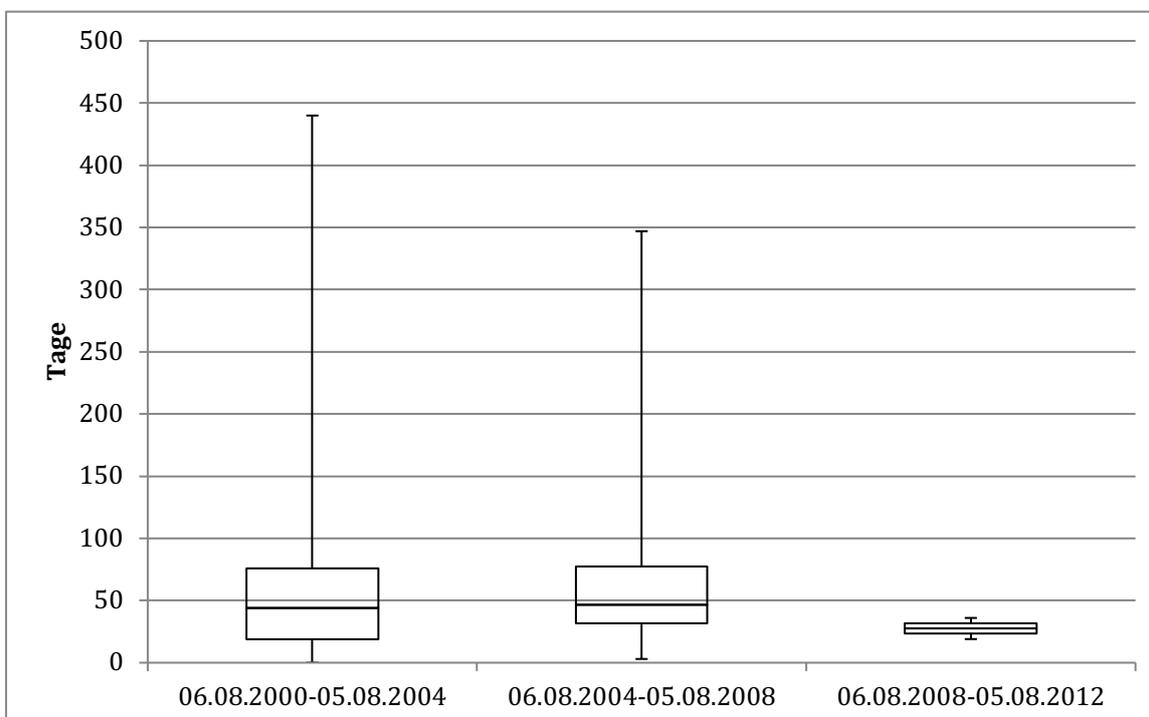


Abbildung 66: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission nach alter Fassung gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012).

### 3 Ergebnisse

Bei den nach altem Recht bewerteten Anträgen zeigt sich vor und direkt nach der Novelle eine gleichartige Verteilung der Bearbeitungsdauer (siehe Abbildung 66), die im Vergleich zu den nach neuem Recht bewerteten Studien breiter ist. Im dritten Erhebungszeitraum ist bei lediglich zwei nach altem Recht positiv bewerteten Anträgen die Verteilung nicht vergleichbar.

Die größere Spannweite der Bearbeitungsdauern der nach altem Recht bewerteten Studien, ist auch in den einzelnen Jahren gut zu sehen (siehe Abbildung 67). In den letzten vier Jahren gab es praktisch keine Anträge mehr, die nach altem Recht bewertet wurden.

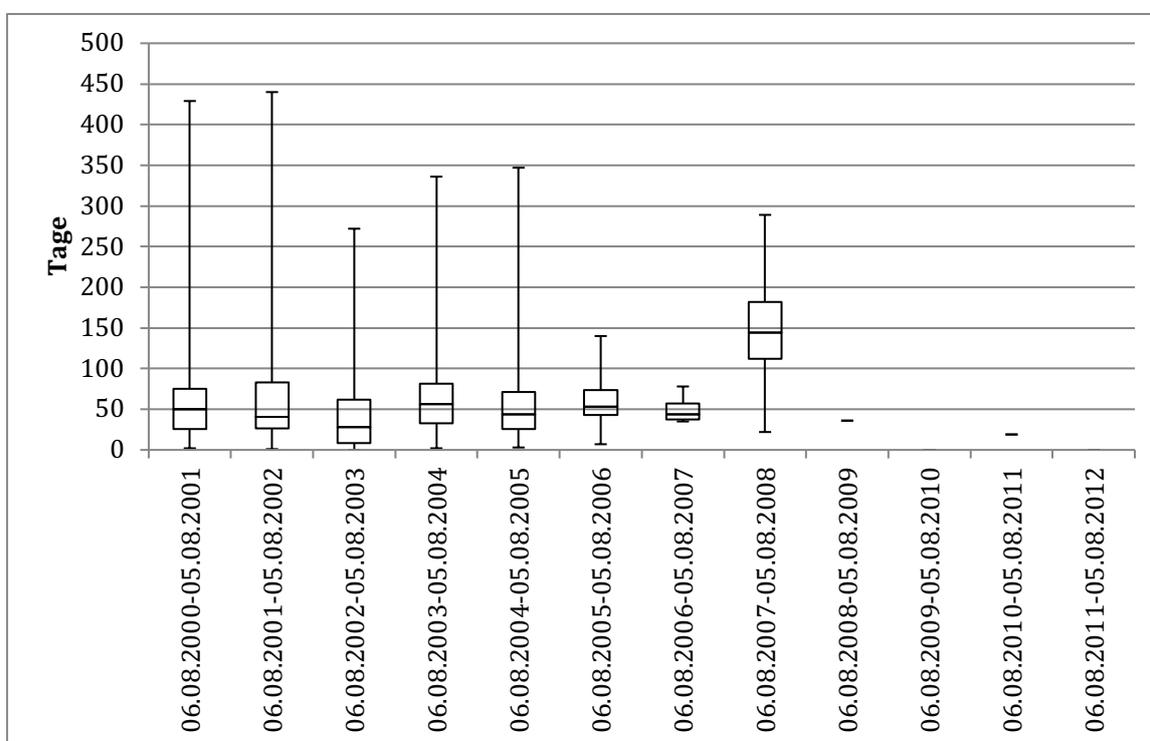


Abbildung 67: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission nach alter Fassung gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000-05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

Auch in Abbildung 68 zeigt sich die im Vergleich zu den nach neuer Fassung bewerteten Anträgen breitere Verteilung, v. a. im Zeitraum vor der Novelle. So waren hier Bearbeitungsdauern über 60 und auch über 100 Tagen deutlich häufiger.

Als letzte Untergruppe folgen die monozentrischen Studien (siehe Abbildung 69). Hier zeigt sich im zweiten Erhebungszeitraum ein vergrößerter Interquartilsabstand, der Median steigt von 72,5 Tagen auf 85 Tagen. Im dritten Erhebungszeitraum ist der

### 3 Ergebnisse

Interquartilsabstand deutlich kleiner als in den beiden vorangegangenen Erhebungszeiträumen. Auch der Median sinkt auf 70 Tage. Anzumerken ist aber die geringe Fallzahl von sieben bzw. acht positiv votierten Anträgen nach der Novelle. Im ersten Erhebungszeitraum waren es noch 50 Anträge mit positivem Votum.

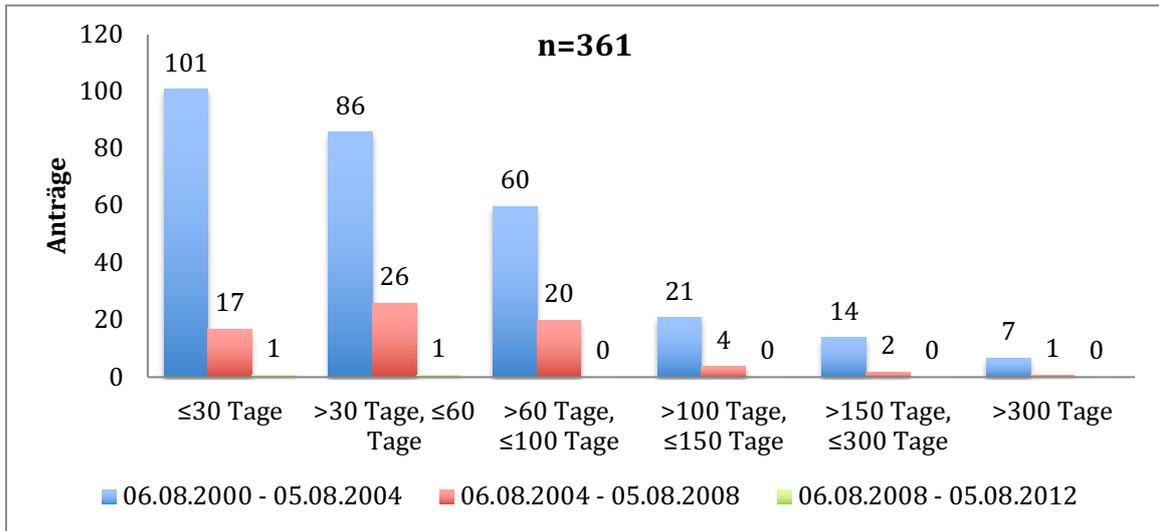


Abbildung 68: Darstellung wie viele multizentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission nach alter Fassung in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden.

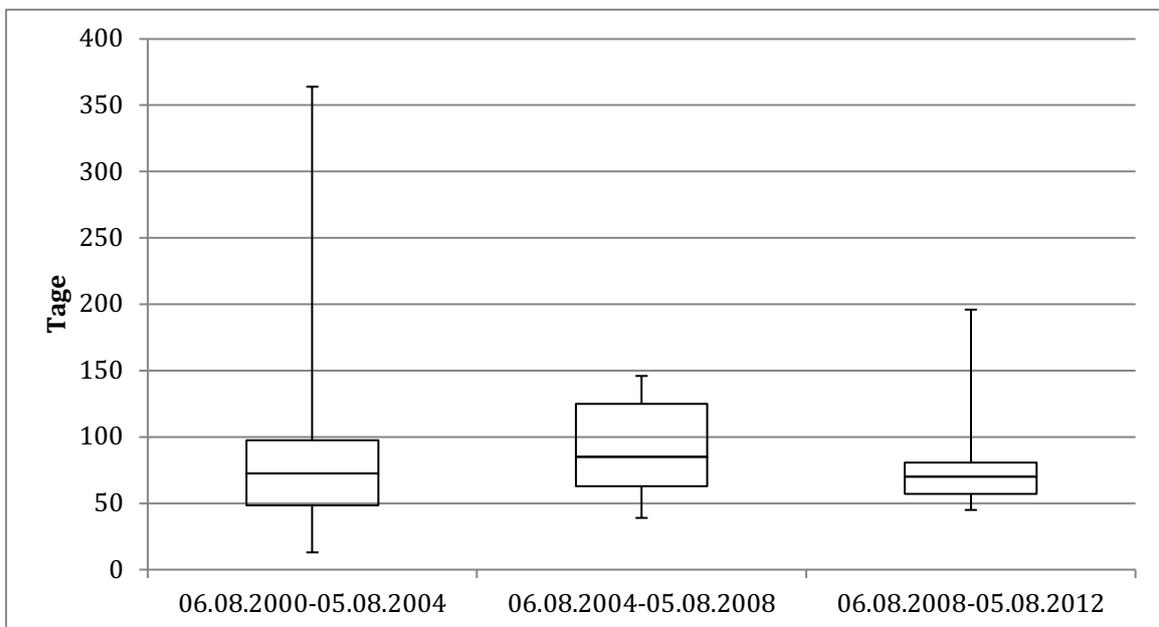


Abbildung 69: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten monozentrischen Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012).

### 3 Ergebnisse

Dies zeigt sich auch deutlich in der Übersicht der einzelnen Jahre (siehe Abbildung 70). Hier sind die unterschiedlichen Verteilungsmuster der Bearbeitungsdauer bzw. die Bandbreiten der Bearbeitungsdauer gut zu sehen. V. a. die Jahrgänge vor der Novelle zeigen deutliche Ausreißer nach oben. Nach der Novelle erfolgten alle positive Bewertungen innerhalb von 200 Tagen. In drei Jahren gab es keine Anträge für monozentrische AMG Studien.

Die geringe Fallzahl nach Novellierung ist auch in Abbildung 71 sichtbar. Eine Aussage über eine Änderung der Bearbeitungsdauer bei monozentrischen Studien durch die Novellierung lässt sich somit nicht treffen.

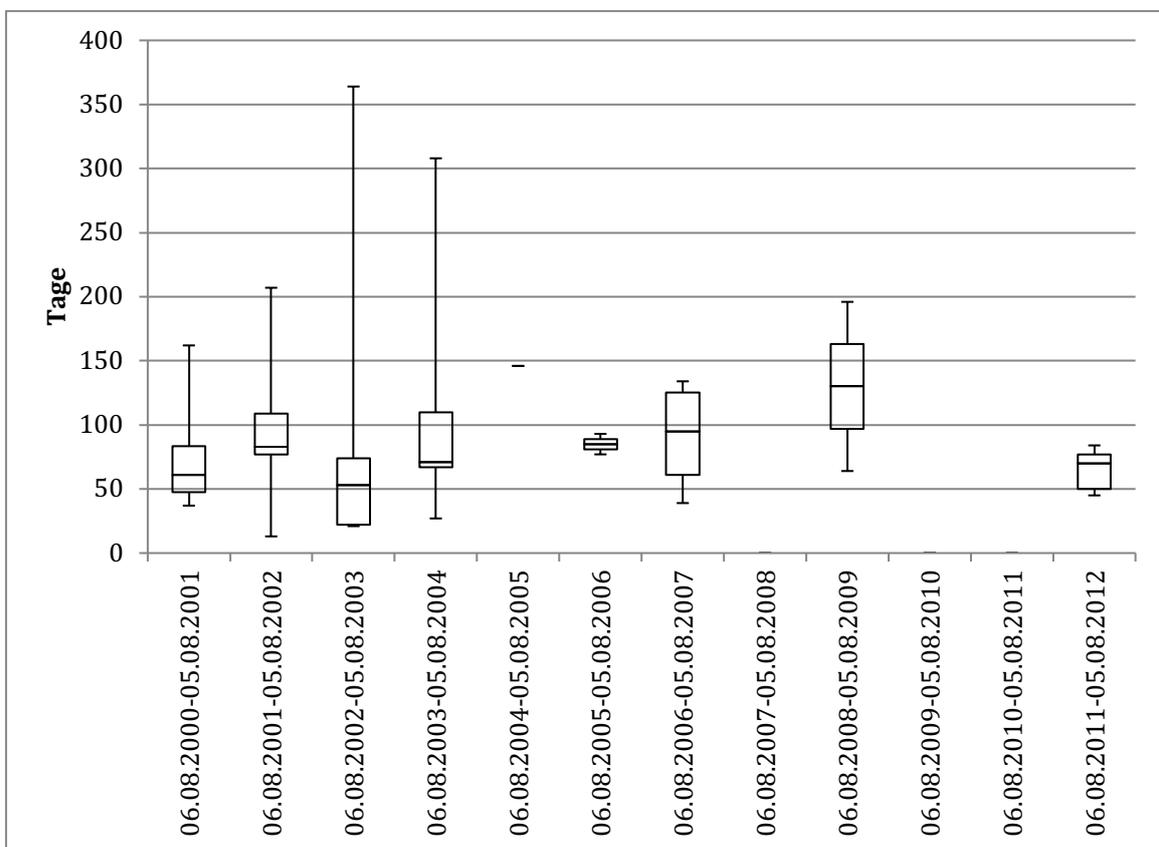


Abbildung 70: Boxplots der Bearbeitungsdauer der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten monozentrischen Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

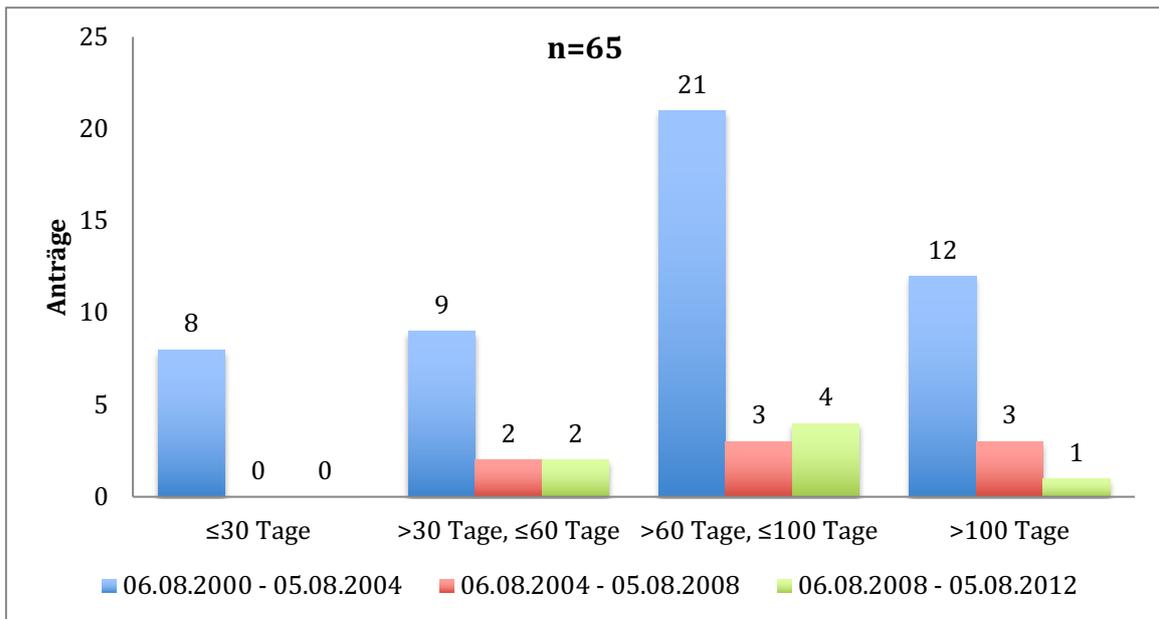


Abbildung 71: Darstellung wie viele monozentrische Arzneimittelgesetz-Anträge innerhalb der jeweiligen Zeitabschnitte durch die Ethik-Kommission Ulm in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012) bearbeitet wurden.

### 3.5 Weitere Beobachtungen

Mit den erhobenen Daten kann auch eine Auswertung der Veränderungen durch die 12. AMG-Novelle in Bezug auf die Antragszusammensetzung, im Sinne von Federführung, Beteiligung, etc. erfolgen. Diese Auswertung geschieht im Folgenden.

#### 3.5.1 Weitere Beobachtungen im ersten Erhebungszeitraum

Im ersten Erhebungszeitraum war die Ethik-Kommission bei 73% der Anträge als beteiligte Ethik-Kommission involviert, bei 11% war sie die federführende Ethik-Kommission. 16% der Anträge waren monozentrische Studien. Nachmeldungen gab es hier noch nicht (siehe Abbildung 72).

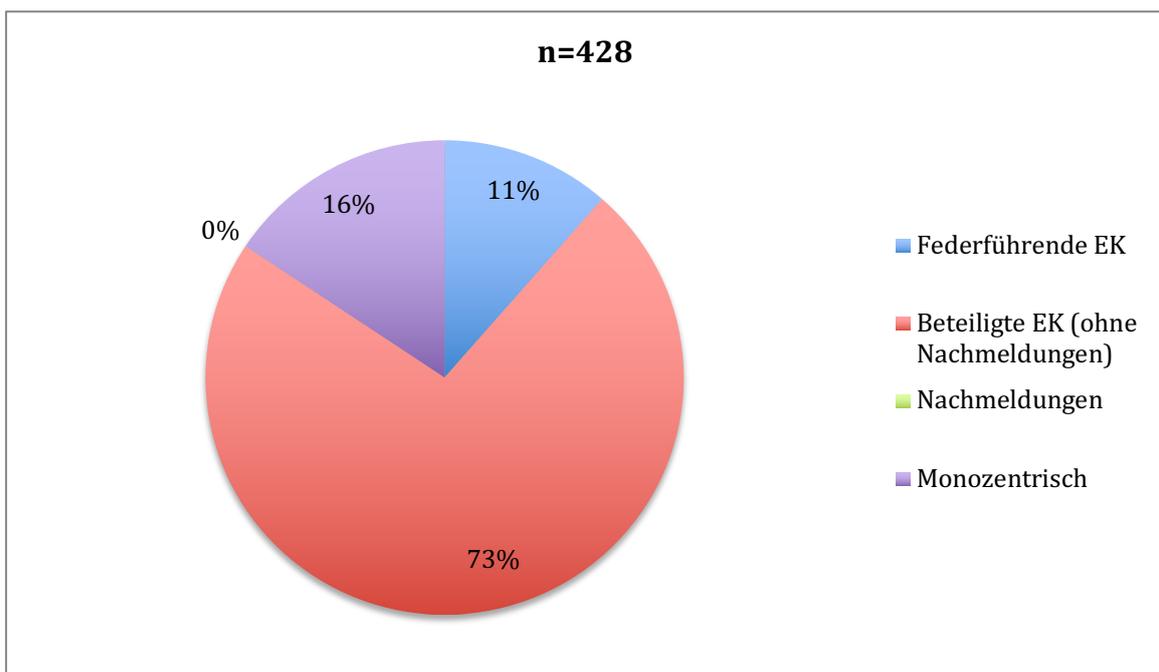


Abbildung 72: Prozentuale Aufteilung der Antragsarten der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im ersten Erhebungszeitraum (06.08.2000–05.08.2004). EK: Ethik-Kommission.

### 3.5.2 Weitere Beobachtungen im zweiten Erhebungszeitraum

Im zweiten Erhebungszeitraum (siehe Abbildung 73) - und somit den ersten vier Jahren nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle - war die Ethik-Kommission bei 71% der Anträge beteiligte Ethik-Kommission (ohne Nachmeldungen). Ebenso wie im ersten Erhebungszeitraum wurden 11% der beantragten Studien bei der Ethik-Kommission Ulm als federführende Ethik-Kommission eingereicht. 3% der Studien waren monozentrische AMG Studien, 15% der Anträge waren Nachmeldungen.

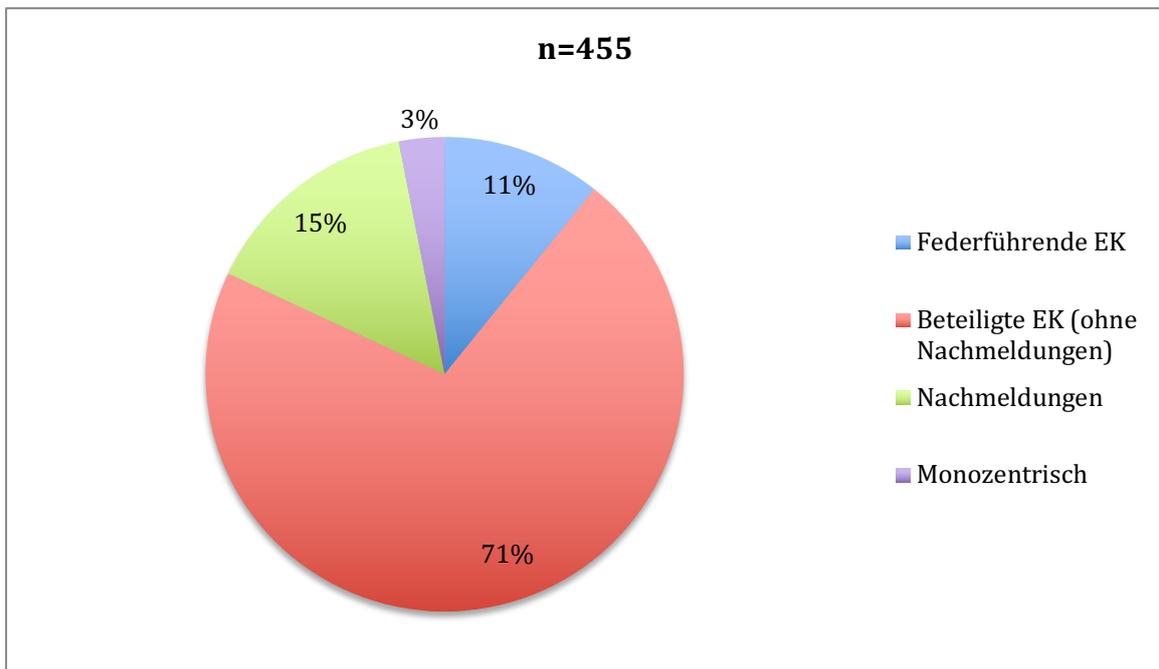


Abbildung 73: Prozentuale Aufteilung der Antragsarten der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im zweiten Erhebungszeitraum (06.08.2004–05.08.2008). EK: Ethik-Kommission.

### 3.5.3 Weitere Beobachtungen im dritten Erhebungszeitraum

Im letzten betrachteten Zeitraum (siehe Abbildung 74) hatte die Ethik-Kommission Ulm wieder bei 11% der Anträge die Federführung. Beteiligt war sie bei 59% (ohne Nachmeldungen), dazu kamen 28% Nachmeldungen. Monozentrische Studien waren lediglich 2% der Anträge.

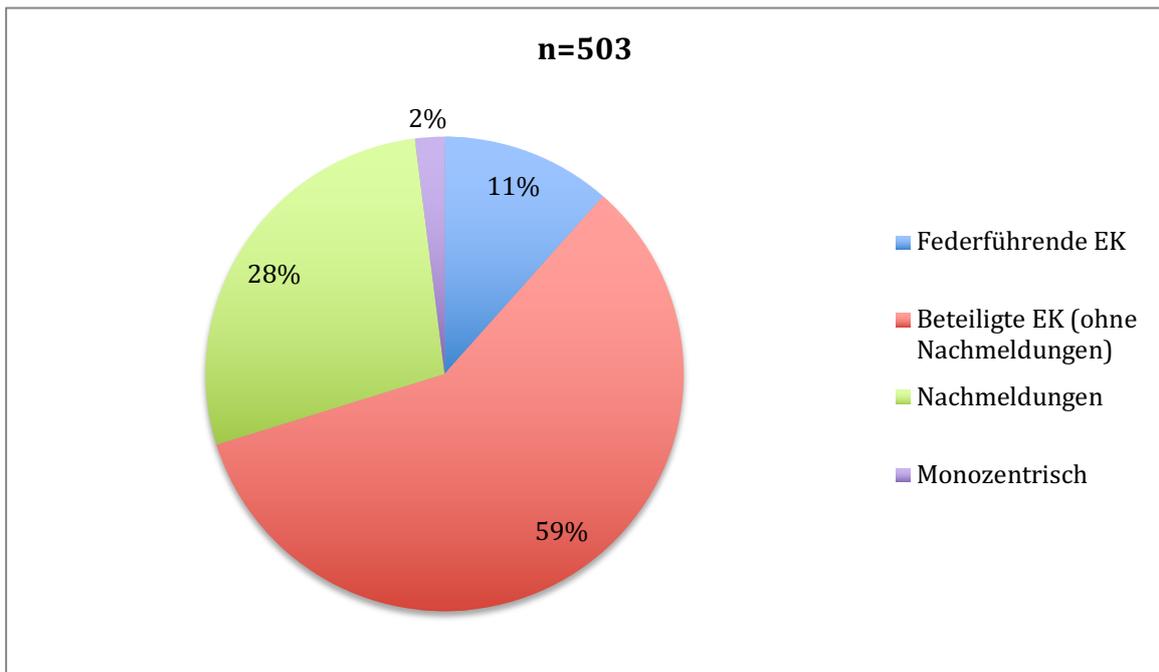


Abbildung 74: Prozentuale Aufteilung der Antragsarten der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im dritten Erhebungszeitraum (06.08.2008–05.08.2012). EK: Ethik-Kommission.

### 3.5.4 Gegenüberstellung der weiteren Beobachtungen

Bei steigenden Gesamtzahlen bleibt die absolute Zahl der Anträge mit Federführung der Ethik-Kommission Ulm zunächst gleich und steigt dann im letzten Erhebungszeitraum an. Prozentual bleibt die Zahl stabil (11,4%, dann 10,8%, schließlich 11,5%).

Hingegen steigt die absolute Zahl der Anträge mit Beteiligung der Ethik-Kommission Ulm stetig an. Prozentual ist dieser Anstieg nur vom ersten zum zweiten Erhebungszeitraum zu erkennen, der dritte Erhebungszeitraum bleibt konstant (72,9%, dann 86,4%, schließlich 86,5%). Bei Aufteilung dieser Anträge und Herausnahme der Nachmeldungen, ist ersichtlich, dass die reinen Beteiligungen absolut betrachtet konstant geblieben und prozentual sogar gesunken sind. Die Nachmeldungen hingegen sind stark gestiegen.

Die Anzahl der monozentrischen Studien ist nach Inkrafttreten der Novelle stark abgefallen, von zunächst 67 Anträgen über 13 Anträge im zweiten Erhebungszeitraum auf zehn Anträge im dritten Erhebungszeitraum. Auch prozentual ist dieser Abfall von 15,7% über 2,9% auf 2% deutlich sichtbar (siehe Abbildung 75 und Abbildung 76).

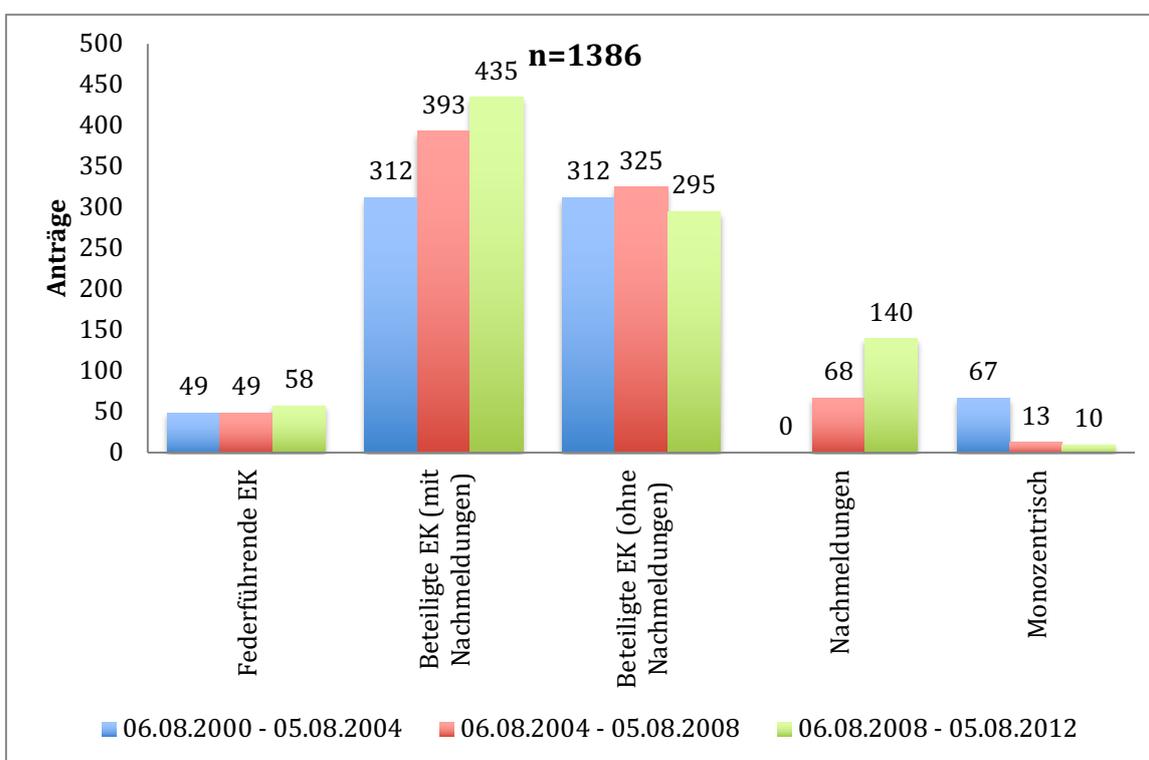


Abbildung 75: Vergleich der Anzahl der Antragsarten der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012). EK: Ethik-Kommission.

### 3 Ergebnisse

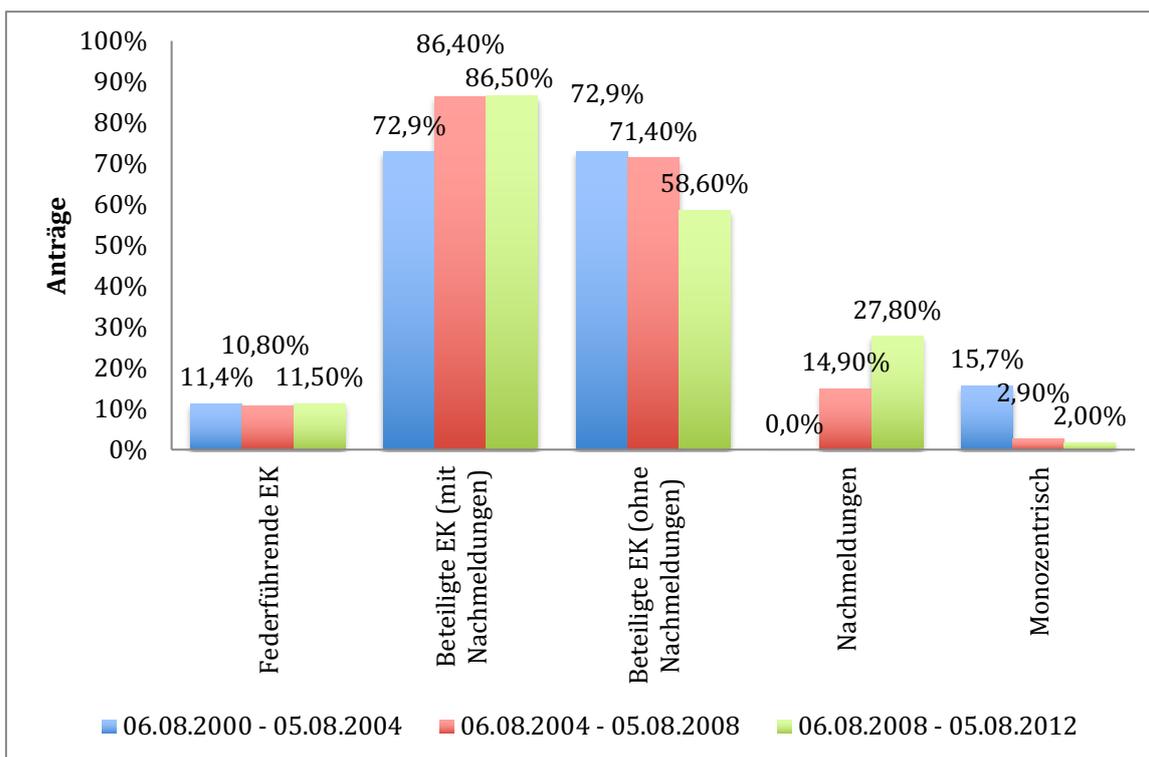


Abbildung 76: Prozentualer Vergleich der Antragsarten der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge in den drei Erhebungszeiträumen (06.08.2000–05.08.2004; 06.08.2004–05.08.2008; 06.08.2008–05.08.2012). EK: Ethik-Kommission.

Im Folgenden nun eine Betrachtung der einzelnen Jahre.

Bei den Anträgen mit Federführung der Ethik-Kommission Ulm zeigt sich im ersten Jahr nach Inkrafttreten der Novelle ein deutlicher Abfall der Anträge (siehe Abbildung 77).

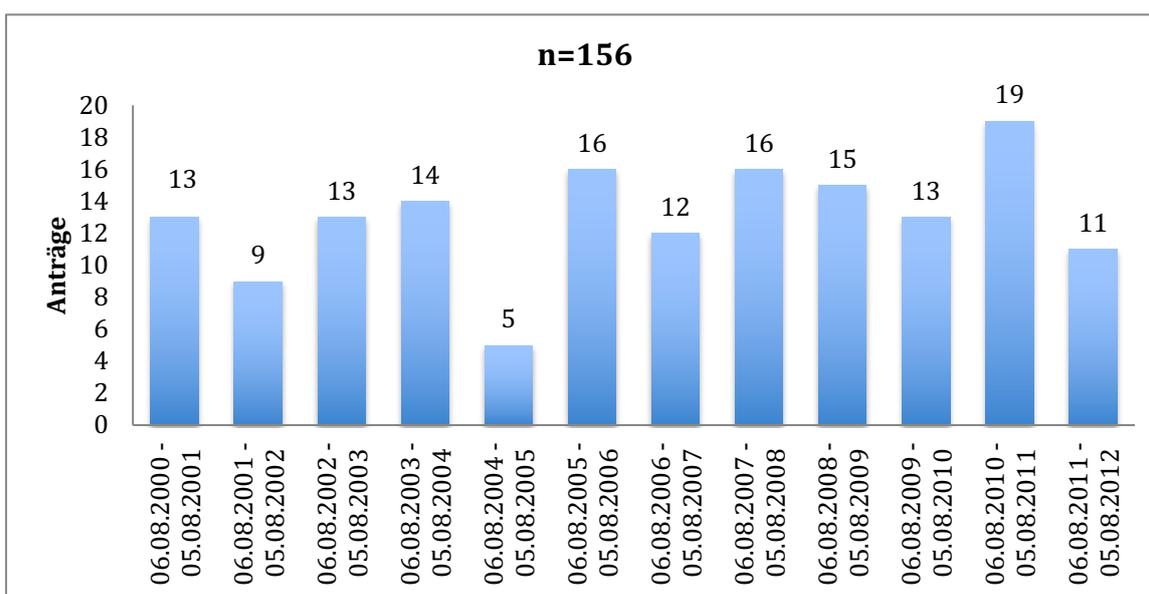


Abbildung 77: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm als federführende Ethik-Kommission gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

Auch prozentual (siehe Abbildung 78) sind in diesem Jahr mit 4,9% deutlich weniger Anträge mit Federführung in Ulm gestellt worden als in den anderen Jahren, die zwischen 9,9% und 13,6% schwanken.

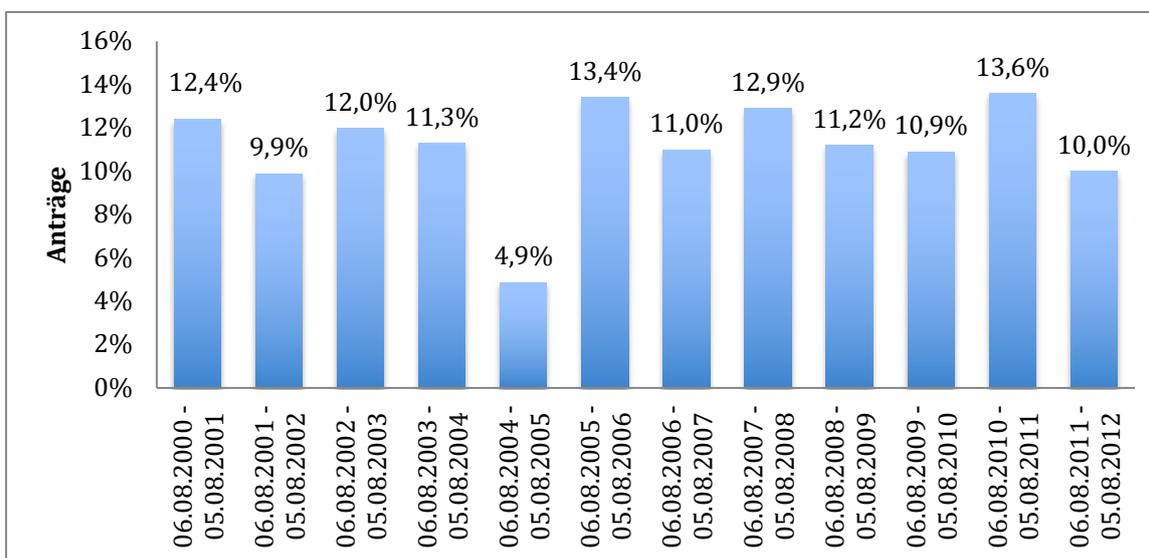


Abbildung 78: Prozentualer Vergleich der bei der Ethik-Kommission Ulm als federführende Ethik-Kommission gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

Bei den Studien mit Beteiligung der Ethik-Kommission Ulm wird eine steigende Tendenz ersichtlich, wenn auch mit leichten Schwankungen und einem Abfall im letzten Betrachtungsjahr (siehe Abbildung 79).

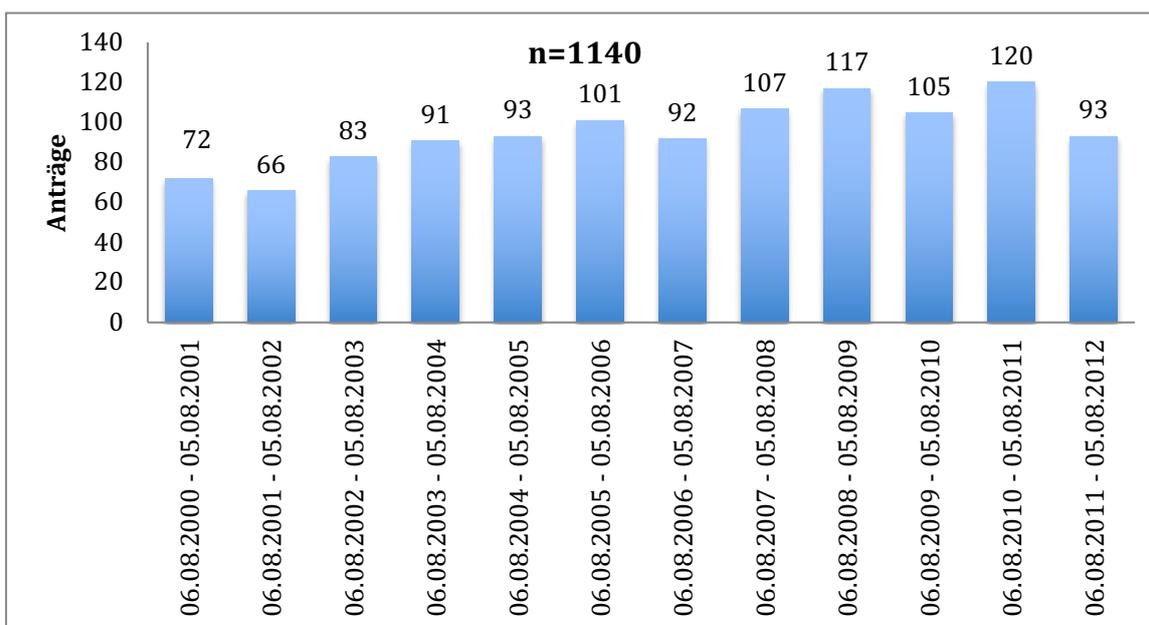
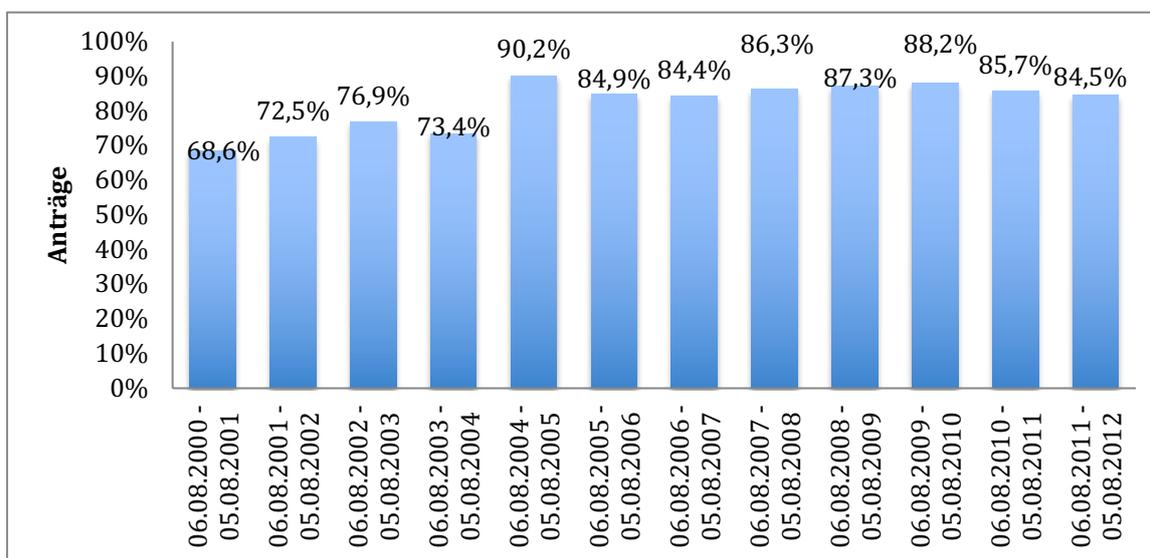


Abbildung 79: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission (mit Nachmeldungen) gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

Prozentual (siehe Abbildung 80) wurden im ersten Jahr nach Inkrafttreten der Novelle die meisten Anträge mit Beteiligung (inkl. Nachmeldungen) gestellt, wobei in den Jahren nach der Novelle durchgehend (sowohl prozentual als auch absolut) mehr Anträge mit Beteiligung gestellt wurden als vor der Novelle.



**Abbildung 80: Prozentualer Vergleich der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission (mit Nachmeldungen) gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.**

Bei Betrachtung nur der Anträge mit Beteiligung, ohne Nachmeldungen (siehe Abbildung 81), zeigt sich auch zunächst ein Anstieg nach der Novelle, gefolgt von einem eher schwankenden Verlauf, mit einzelnen Jahren, in denen es deutlich weniger Anträge gab.

### 3 Ergebnisse

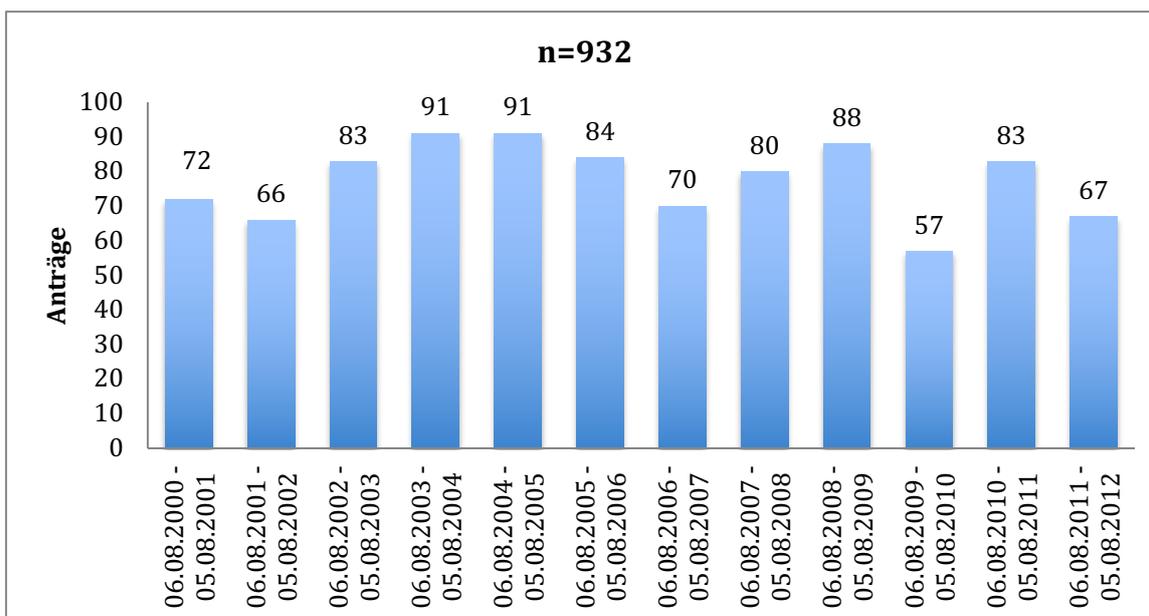


Abbildung 81: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission (ohne Nachmeldungen) gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

Auch prozentual ist im ersten Jahr nach der Novelle ein deutlicher Anstieg bei den Beteiligungen (ohne Nachmeldungen) zu sehen (88,3%, siehe Abbildung 82), anschließend fällt der Anteil der entsprechenden Anträge. Den prozentual (deutlich) geringsten Anteil an Anträgen dieser Kategorie gab es zwischen dem 06.08.2008 und dem 05.08.2009 mit 47,9%.

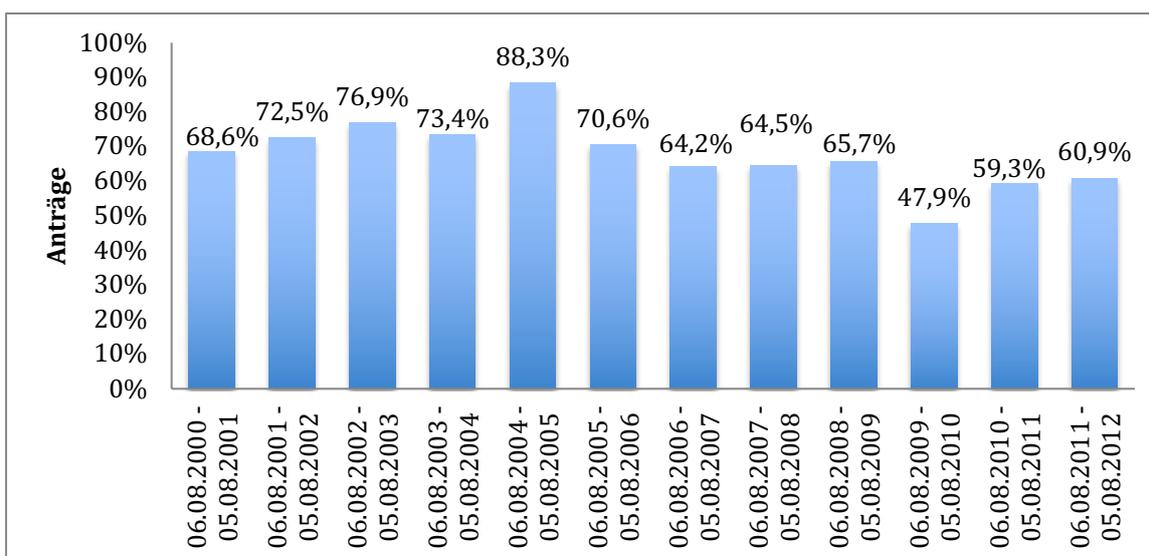


Abbildung 82: Prozentualer Vergleich der bei der Ethik-Kommission Ulm als beteiligte Ethik-Kommission (ohne Nachmeldungen) gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 3 Ergebnisse

Bei den Nachmeldungen zeigt sich ab der Einführung eine stetige Zunahme bis zum Höhepunkt im Betrachtungsjahr vom 06.08.2009 bis zum 05.08.2010, in den beiden folgenden Jahren sinkt die Zahl wieder (siehe Abbildung 83).

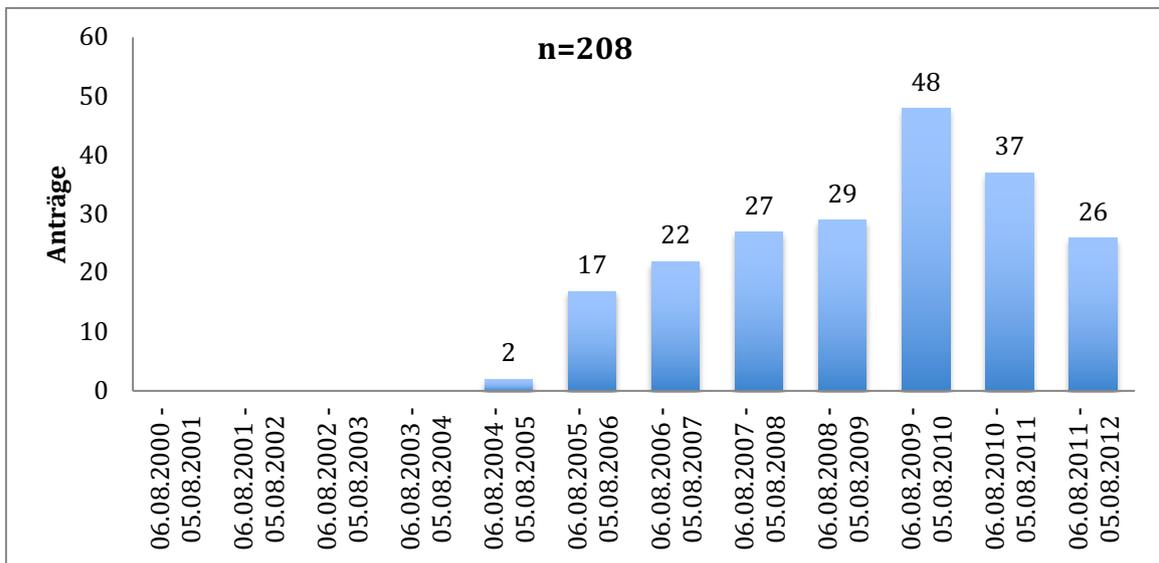


Abbildung 83: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm als Nachmeldungen gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

Diese Entwicklung bei der Anzahl der Nachmeldungen ist auch prozentual zu beobachten (siehe Abbildung 84). Der Anteil an Nachmeldungen steigt bis auf 40,3% aller eingereichten Anträge an bevor er wieder sinkt. Nur in den ersten beiden Jahren nach Inkrafttreten der Novelle liegt der Anteil der Nachmeldungen unter 20%.

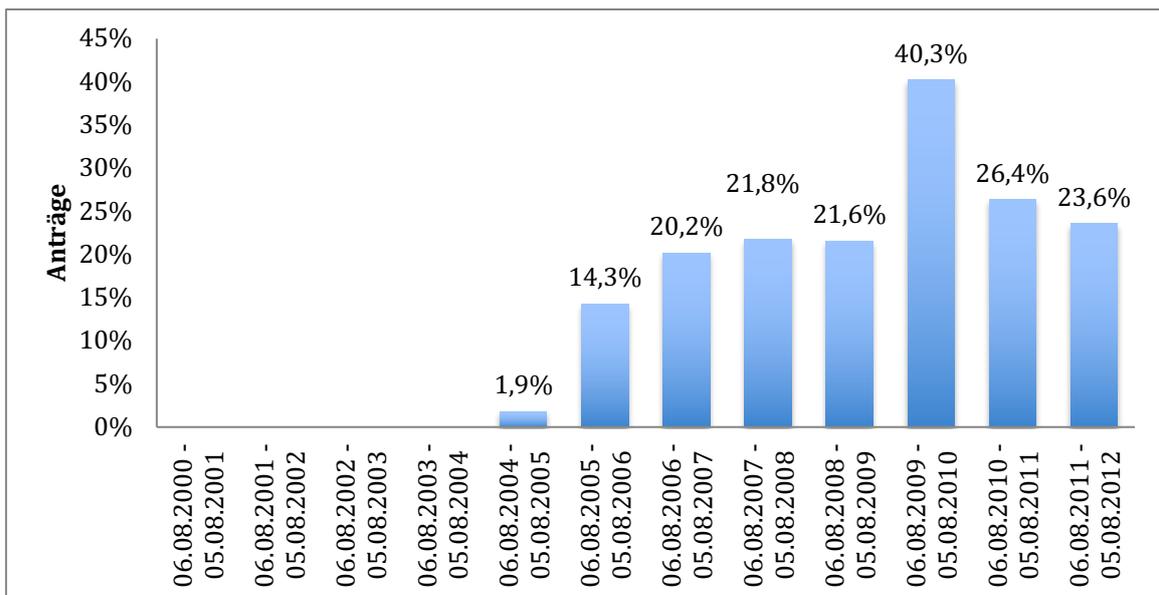


Abbildung 84: Prozentualer Vergleich der bei der Ethik-Kommission Ulm als Nachmeldungen gestellten Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

Bei den monozentrischen Studien ist ein deutlicher Abfall nach Inkrafttreten der 12. AMG Novelle zu erkennen (siehe Abbildung 85). Während in den vier Jahren vor der Novelle 12 bis 20 Anträge pro Jahr monozentrische Studien waren, waren es nach der Novelle nur noch ein bis sechs Anträge. Auf eine prozentuale Betrachtung wurde hierbei auf Grund der sehr geringen Zahlen verzichtet.

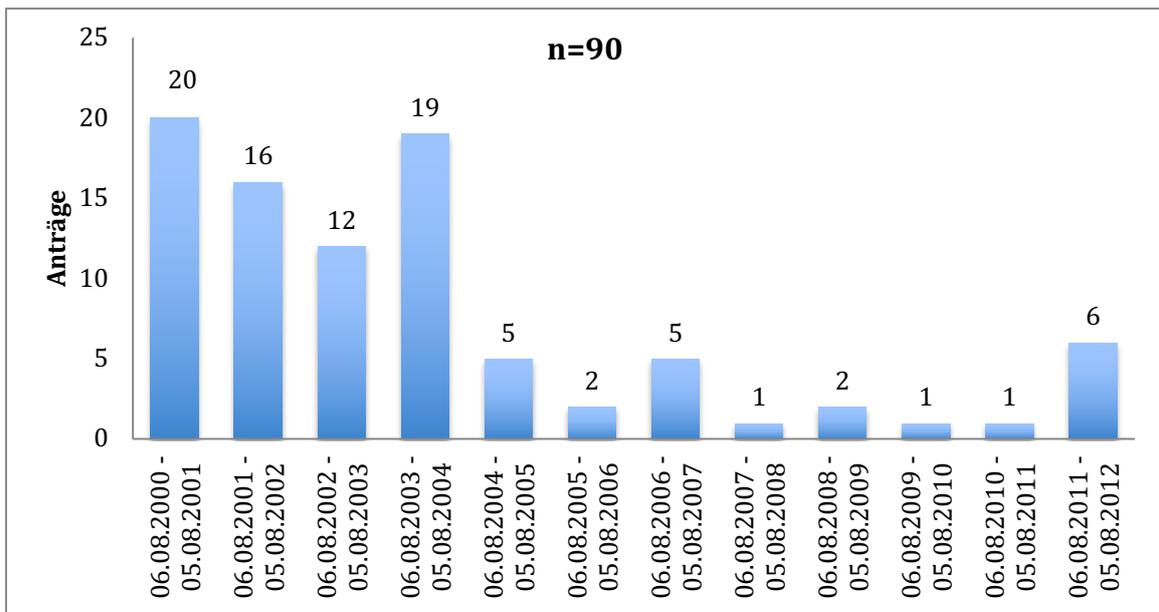


Abbildung 85: Anzahl der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten monozentrischen Arzneimittelgesetz-Anträge im Gesamtzeitraum (06.08.2000–05.08.2012), unterteilt in Einzeljahre.

### 4 Diskussion

#### 4.1 Forschungsstand

Um die Ergebnisse dieser Arbeit interpretieren und in Kontext setzen zu können, ist es notwendig, zunächst einen groben Rahmen der bisherigen Forschungsergebnisse in Bezug auf die 12. AMG Novelle darzustellen. An dieser Stelle erfolgt nun eine Übersicht des Forschungsstandes zu dieser Gesetzesänderung und ihrer Auswirkungen.

Erste Erfahrungen schildert beispielsweise Elke Wehres-Losch aus Bonn in ihrer Masterarbeit „Die Anmeldung klinischer Prüfungen in Deutschland nach der 12. AMG-Novelle. Erste Erfahrungen und kritische Aspekte aus Sicht der pharmazeutischen Industrie“ aus dem Jahr 2005. In dieser Arbeit geht sie zunächst auf die gesetzlichen Grundlagen und das Genehmigungsverfahren bei der Ethik-Kommission und der Bundesoberbehörde ein, bevor sie dann im Überblick Erfahrungen der Pharmaindustrie mit diesen Genehmigungsverfahren nach der Novelle erörtert. Auch bietet sie einen Ausblick auf zukünftige Novellen, konkret auf die 14. AMG-Novelle. Anzumerken ist hier die Nähe zur pharmazeutischen Industrie und eine mögliche Gewichtung ihrer Argumente und Aspekte in Richtung der Industrie und gegen die Ethik-Kommissionen oder den Gesetzgeber. Auch die kurze Beobachtungszeit ihrer Arbeit bietet Konfliktpotenzial.

Positiv sieht sie die neu eingeführten Begriffsdefinitionen (wie z. B. Sponsor, klinische Prüfung, Leiter der klinischen Prüfung), auch wenn diese z.T. nicht genau genug definiert sind und Interpretationsspielraum lassen (Wehres-Losch 2005, S. 32-34).

Auch die Fristen für die Bearbeitung wertet sie prinzipiell positiv trotz der möglichen Verlängerung dieser durch Mängelbescheide (Wehres-Losch 2005, S. 40).

Neben den positiven Aspekten diskutiert sie auch viele Kritikpunkte. So bemängelt sie, dass „[...] die bürokratischen Anforderungen für alle Beteiligten maßgeblich gestiegen sind“ (Wehres-Losch 2005, S. 32). Hier geht sie u. a. auf die Einreichung des Antrags sowohl in mehrfach schriftlicher als auch in elektronischer Form – ihrer Meinung nach sollte es entweder schriftlich oder elektronisch sein - ein, als auch auf die vorzulegenden Unterlagen wie z. B. der Produktinformation der zu prüfenden Substanz (Wehres-Losch 2005, S. 36f). Auch der Umfang der einzureichenden Unterlagen sollte ihrer Meinung nach geringer ausfallen (Wehres-Losch 2005, S. 46).

## 4 Diskussion

Kritik übt sie auch an der formalen Überprüfung der Ethikanträge, wobei sie hier auf die noch mangelnde Erfahrung mit der noch jungen 12. AMG-Novelle verweist. Des Weiteren führt die vermehrte Bürokratie zu höheren Kosten bei den Ethik-Kommissionen und somit zu höheren Gebühren für die Antragssteller (Wehres-Losch 2005, S. 34). Auch die fehlende Benennung der möglichen Rechtsmittel bei einer Versagung des positiven Votums kritisiert sie scharf (Wehres-Losch 2005, S. 44). In Bezug auf die Ethik-Kommissionen kritisiert sie die fehlende Bundeseinheitlichkeit (Wehres-Losch 2005, S. 45) und die Problematik des einheitlichen Votums bei multizentrischen Studien (Wehres-Losch 2005, S. 47).

Auch die fehlende Regelung im AMG bei Überschreitung der Fristen durch die Ethik-Kommissionen bemängelt sie (Wehres-Losch 2005, S. 47).

Weitere Kritikpunkte betreffen u. a. die Probandenversicherung, Versagensgründe, nachträgliche Änderungen, Einführung und Kennzeichnung von Prüfpräparaten und die Meldepflichten bei Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen.

In einer weiteren Masterarbeit aus Bonn aus dem Jahr 2005 beschreibt Dr. Andrea Hella Klüting „Die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Klinische Prüfung aus Sicht der pharmazeutischen Industrie und der akademischen Institutionen in Deutschland“ (Klüting 2005). Neben Aufarbeitung der gesetzlichen Rahmenbedingungen und Neuerungen, des Genehmigungsverfahrens und dem Thema der Pharmakovigilanz („[...] die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimittelbezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten [...]“ (Aly 2015, S. 100)), liegt ihr Schwerpunkt auf einer von ihr durchgeführten Umfrage ca. neun Monate nach der 12. AMG-Novelle um die Auswirkungen der Novelle auf die pharmazeutische Industrie abzubilden. Auch hier war die Ausgangsthese, dass sich durch das Änderungsgesetz die Situation, durch vermehrte Bürokratie und höhere Kosten, für die klinische Forschung und die Pharmaindustrie in Deutschland verschlechtere (Klüting 2005). Mit Hilfe eines Fragebogens der an die in der Onkologie tätigen Ärzte, die Mitgliedsunternehmen im Verband Forschender Arzneimittelhersteller, die fördernden Mitglieder der Sektion C der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und alle Koordinierungszentren für klinische Studien gerichtet war (Klüting 2005, S. 33) sollte eine Bewertung der 12. AMG-Novelle erfolgen. Da der Rücklauf der 215 verschickten Fragebögen nur 17% betrug

## 4 Diskussion

konnten aber nur Trends dargestellt werden. Auch der Zeitpunkt kurz nach der Novelle (ca. neun Monate) beeinflusste die Ergebnisse. Interessant war, dass bei den akademischen Institutionen mehr als die Hälfte „die Bedingungen in Deutschland für schlechter hält als im EU-Ausland“ (Klüting 2005, S. 37), bei der pharmazeutischen Industrie jedoch nur 14%.

Des Weiteren gaben 93% der akademischen Institutionen bzw. 82% der pharmazeutischen Industrie an, dass die Novelle einen höheren Personalaufwand erfordern würde (Klüting 2005, S. 38). Budgeterhöhungen gab es bereits bei 18% der akademischen Institutionen bzw. 29% der Befragten der pharmazeutischen Industrie. Außerdem wurde erfragt wie die subjektive Einschätzung der Folgen der Novelle in Bezug auf eine Erleichterung oder Erschwerung der Arbeit seien. Hier gaben 96% der akademischen Institutionen bzw. 80% der pharmazeutischen Industrie an, dass „die Durchführung klinischer Prüfungen sehr stark oder stark erschwert wird“ (Klüting 2005, S. 40). Des Weiteren untersuchte Klüting u. a. die Anzahl und Ursachen für Mängelrügen und die Durchführung behördlicher Inspektionen. Insgesamt folgt eine grundlegend positive Bewertung der 12. AMG-Novelle trotz erhöhten Arbeitsaufwands etc., durch das erhöhte Schutzniveau für Teilnehmer an klinischen Studien und die Veränderungen im Bereich der Forschung an Minderjährigen sowie einwilligungsunfähigen Volljährigen (Klüting 2005, S. 51).

Einen Erfahrungsbericht von der Ethik-Kommission der Universität Rostock bietet Werner Krautschneider in seiner Dissertation aus dem Jahr 2009. Neben einer einleitenden Übersicht über die 12. AMG-Novelle und weiteren rechtlichen Aspekten liegt der Schwerpunkt seiner Arbeit auf dem Ablauf des Genehmigungsverfahrens und hier insbesondere auf der Situation bei der Ethik-Kommission Rostock. Auch die Dokumentations- und Informationspflichten beschreibt er hier. Er untersucht die Anträge der Jahre 2001, 2002 und 2005 bis 2008, bei der die EK Rostock die Federführung inne hatte, auf Vollständigkeit und rekonstruiert die durch die EK Rostock beanstandeten Mängel. Hier bestätigt er „die Ausgangshypothese einer starken Zunahme formaler und inhaltlicher Mängel durch das erheblich umfangreichere Antragsprozedere [...]“ (Krautschneider 2009, S. 62).

Zwei Punkte sind hier aber anzumerken: Zum einen gab es einen erheblichen Rückgang der eingegangenen Anträge (2001 und 2002: 65 Anträge, 2005 bis 2008: 22 Anträge), zum anderen sind die nach der Novelle eingereichten EK-Anträge „fast

## 4 Diskussion

ausnahmslos nicht mehr durch forschende Ärzte oder die Sponsoren selbst, sondern durch Clinical Research Organisations (CROs) hinterlegt [...]“ worden (Krautschneider 2009, S. 62). Eine Änderung bei Verteilung der Mängel auf bestimmte Problematiken oder z. B. bestimmte Formulare hat sich durch die Novelle nicht ergeben; häufig kritisiert wurden weiterhin u. a. die Probandeninformation oder die Datenschutzerklärung.

In Berlin untersuchte Antonia Mehlitz in ihrer juristischen Dissertation 2007 die rechtliche Situation und die Zulässigkeit von Placebostudien nach der 12. AMG-Novelle. Hier unterscheidet sie nicht nur zwischen gesunden und kranken einwilligungsfähigen Volljährigen, sondern auch zwischen gesunden und kranken Minderjährigen und kranken einwilligungsunfähigen Volljährigen. Sie beschreibt die gesetzlichen Grundlagen für die Forschung mit diesen Gruppen und geht näher auf placebokontrollierte Studien ein. Sie bietet auch Vorschläge für mögliche Umformulierungen des AMG (Mehlitz 2007). Auf Grund der juristischen Ausprägung der Arbeit und der thematischen Fokussierung auf Studien mit Placebos wird an dieser Stelle nicht näher auf die einzelnen Aspekte ihrer Arbeit eingegangen.

Einen Vergleich der klinischen Forschung an Minderjährigen vor und nach der Novelle hat Julie Behr aus Köln in ihrer Dissertation „12. AMG-Novelle: Konsequenzen bei der Durchführung klinischer Studien an Kindern im Vergleich zum Vorgehen in der Zeit vor der Novelle („altes AMG“) am Beispiel der Clonidin- Studie als Demonstrationsstudie des PAED-Net“ aus dem Jahr 2012 angestellt.

So vergleicht sie u. a. den Verfahrensablauf von klinischen Studien vor und nach der Novelle, in besonderem Bezug auf die Forschung an Minderjährigen.

Im Mittelpunkt der Arbeit steht eine Clonidin-Studie an Minderjährigen, die noch vor der Novelle begann. Sie beschreibt den Verfahrensablauf bis zur Genehmigung und den Verlauf der Studie, inkl. Rekrutierungszahlen u. Ä. Des Weiteren werden die für die Thematik relevanten Neuerungen durch die Novelle umfassend erörtert (u. a. Genehmigungsverfahren bei EK und BOB, neue Begriffe wie z. B. Sponsor). Abschließend werden die Auswirkungen dieser Änderungen diskutiert und z.T. in Kontext zur untersuchten Clonidin-Studie gesetzt. Auch hier gab es wieder kritische Äußerungen in Bezug auf den erhöhten Verwaltungsaufwand und höhere Kosten durch die 12. AMG-Novelle (Behr 2012, S. 92).

## 4 Diskussion

Auch Dr. Dieter Götte, damaliger Sprecher der Paul-Martini-Stiftung, die vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller getragen wird, äußerte sich in einem Vortrag 2005 „Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die klinische Forschung in Deutschland, Bilanz nach einem Jahr: Bilanz der Neuregelungen aus Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller“ zu den Folgen der Gesetzesänderung. In Bezug auf die Bearbeitungszeiten sah er zunächst eine Abnahme, die sich dann auf gleichbleibendem Niveau hielt. Außerdem nahm die Zahl der unvollständigen bzw. fehlerhaften Anträge stetig ab. Probleme sah er u. a. bei der fehlenden Einheitlichkeit der Anforderungen der einzelnen Ethik-Kommissionen (z. B. bezüglich Datenschutz, Antragsformularen, SUSAR-Meldungen), bei der Bewertung von Prüfzentren oder beim „Nachweis der Qualifikation des Prüfarztes“ (Götte 2005).

In seiner abschließenden Bewertung schlussfolgert er, dass sich viele Erwartungen an die Novelle nicht erfüllt haben, und die Anforderungen an klinische Prüfungen höher geworden sind. Positiv bewertet er die Zusammenarbeit mit den Bundesoberbehörden und den Ethik-Kommissionen.

Ebenfalls aus dem Jahr 2005 ist ein Vortrag von Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld, damaliger Vorsitzender des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen (AKEK), beim 7. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA) mit dem Titel „12. AMG-Novelle – Erfahrungen nach Inkrafttreten“.

Hier folgt nach Erörterung der rechtlichen Rahmenbedingungen, neu eingeführten Begriffen und dem Ablauf des Genehmigungsverfahrens eine genauere Aufschlüsselung der Antragsstellung und der Bewertung des Antrages durch die Ethik-Kommission, inkl. Bewertungskriterien und nachträglichen Änderungen. Auch auf die Meldepflichten wird näher eingegangen. Insgesamt ergibt sich eine sachliche Betrachtung der Änderungen und weniger ihrer Auswirkungen. Lediglich am Ende findet sich eine knappe Beurteilung der 12. AMG-Novelle und der GCP-Verordnung in Bezug auf die Ethik-Kommissionen, so sieht auch Doppelfeld mehr Verwaltungsaufwand, höhere Kosten und die Haftungsproblematik (Doppelfeld 2005, S. 14), während er insgesamt „kaum ‚dramatische Änderungen‘ gegenüber früherer Situation“ (Doppelfeld 2005, S. 14) sieht.

## 4 Diskussion

Einen bundesweiten Überblick einiger Teilaspekte gibt es durch die Bundesregierung aus dem Jahr 2007 (BT Drucksache 16/7703). Betrachtet wurde hier der Zeitraum vom Inkrafttreten der Novelle am 06.08.2004 bis zum 31.12.2006.

Befragt wurden u. a. die Bundesoberbehörden, der AKEK und die Sponsoren. Untersucht wurde die Anzahl und Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen (die weitgehend den Empfehlungen des AKEK entsprach (BT Drucksache 16/7703, S. 5), Häufigkeit der Sitzungen und die Antragszahlen (größtenteils Zunahme).

Auch zum Verfahrensablauf wurde Stellung genommen, so war zwar das Einhalten der Fristen unproblematisch, lediglich bei Phase-I Studien wurde die 30-Tage-Frist (leicht) überschritten (BT Drucksache 16/7703, S. 10). Bemängelt wurde aber der erhöhte Arbeitsaufwand. Auch die gestiegenen Kosten und die uneinheitlichen Vorgaben der verschiedenen Ethik-Kommissionen gaben Grund zur Kritik (BT Drucksache 16/7703, S. 7, S. 12).

Ein weiteres Ergebnis der Untersuchung war auch, dass kaum ein Antrag ohne Mängelbescheid positiv votiert werden konnte (BT Drucksache 16/7703, S. 8).

Hierbei ist auch problematisch, dass die EKs lediglich eine Nachfragemöglichkeit haben, wodurch möglicherweise prinzipiell wichtige und gute Studien nicht positiv bewertet werden können, wenn mit dieser einen Nachfrage nicht alle Unstimmigkeiten beseitigt werden können (BT Drucksache 16/7703, S. 8).

Ein weiterer Kritikpunkt war die Regelung bezüglich SUSAR-Meldungen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction); die Ethik-Kommissionen beklagten die Fülle der Meldungen die eigentlich keine echten SUSAR-Meldungen waren, die Antragssteller beklagten, dass sie in gewissen Situationen zu doppelten Meldungen verpflichtet seien (BT Drucksache 16/7703, S. 8f).

Auch auf Placebostudien wird Bezug genommen, wobei hier kein Handlungsbedarf gesehen wird (BT Drucksache 16/7703, S. 10).

Ein Industrieverband hält bei der Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen „[...] mehr fachliche Spezialisierungen für wünschenswert, um fachlich inhaltliche Diskussionen zu erleichtern und dadurch Bearbeitungszeiten noch weiter zu verkürzen“ (BT Drucksache 16/7703, S. 10).

Die Bearbeitung von multizentrischen Studien wurde insgesamt als gut erachtet, sowohl von federführenden als auch von beteiligten EKs, wobei es auch hier Verbesserungsvorschläge gab (BT Drucksache 16/7703, S. 11). Die Antragssteller sehen das etwas kritischer, v. a. durch erhöhte Kosten und die Bewertung der

## 4 Diskussion

gesamten Studie durch beteiligte EKs. Auch Mängelbescheide durch beteiligte EKs direkt an den Sponsor (und nicht an die federführende Ethik-Kommission) wurden kritisiert (BT Drucksache 16/7703, S. 12). Auch die oft subjektive Bewertung der Prüfer durch die Ethik-Kommissionen wurde bemängelt (BT Drucksache 16/7703, S. 12).

Es wurde auch die Durchführung der Datenschutzmaßnahmen untersucht und bewertet. So wird von einer z.T. zu strengen Auslegung der Pseudonymisierungsregelung berichtet (BT Drucksache 16/7703, S. 13).

Insgesamt wurde die 12. AMG-Novelle aber von allen Seiten grundsätzlich positiv bewertet (BT Drucksache 16/7703, S. 7). Zusammenfassend wurden folgende Punkte von den befragten Stellen vorgetragen und sollen verbessert werden:

- „Antragsprozedere (Berichtspunkt 3.1.2)
- Überwachung, Handhabung von SUSAR-Meldungen gemäß § 13 GCP-V und
- Austausch von Informationen mit Überwachungsbehörden gemäß § 64 i. V. m. § 68 AMG (Berichtspunkt 3.1.2.3)
- Mitberatungsverfahren, Ausgestaltung der Benehmensregelung, nachträgliche Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V (Berichtspunkt 3.2.2)
- Bewertung der Eignung von Prüfzentren und Prüfern gemäß § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 5 AMG (Berichtspunkt 3.2.2)
- Datenschutz (Berichtspunkt 3.3)
- Gebührenerhebung.“

(BT Drucksache 16/7703, S. 14)

Gesetzliche Änderungen sollten nicht folgen (BT Drucksache 16/7703, S. 13), die Umsetzung der Vorgaben des AKEK sollte diese Problempunkte größtenteils beheben. Es gab auch Punkte, bei der die Bundesregierung Handlungsbedarf sah:

- „elektronische Einreichung von Unterlagen (§ 7 Abs. 1 GCP-V)
- nachträgliche Änderungen bei Multizenterstudien (§ 10 Abs. 1 GCP-V)
- Übermittlung von SUSAR-Meldungen (§ 13 GCP-V i. V. mit § 63b AMG)“

(BT Drucksache 16/7703, S. 15)

## 4 Diskussion

Ein weiterer Bericht der Bundesregierung aus dem Jahr 2009 beschäftigt sich mit der klinischen Forschung an Minderjährigen nach der 12. AMG-Novelle (BT Drucksache 16/14131). Hierbei wurden Stellungnahmen verschiedener beteiligter Institutionen wie Bundesoberbehörden, Landesbehörden, Bundesärztekammer, der AKEK sowie Sponsoren, Forschungs- und Patientenverbände zu deren Erfahrungen mit klinischer Forschung an Minderjährigen seit Inkrafttreten der Novelle bis Ende 2008 ausgewertet. Zunächst folgt eine Zusammenfassung der Änderungen durch die 12. AMG-Novelle, die GCP-Verordnung sowie die europäische Kinderarzneimittel-Verordnung. Anschließend wird eine Auswertung klinischer Studien an Minderjährigen nach Angaben der Bundesoberbehörden vorgenommen.

Beim BfArM sind bei 5,5% der Studien Minderjährige eingeschlossen, beim PEI 13,7%. Bei ca. der Hälfte hiervon waren ausschließlich Minderjährige eingeschlossen (BT Drucksache 16/14131, S. 6). Lediglich 1% dieser Studien mit Minderjährigen wurde versagt, der Grund hierfür waren jedoch nie „[...] spezielle Probleme von Minderjährigen in klinischen Prüfungen [...]“ (BT Drucksache 16/14131, S. 6). Auch Nebenwirkungen führten nur sehr selten zu Abbrüchen (BT Drucksache 16/14131, S. 6, S. 12). Somit wird in dem Bericht der Bundesregierung gefolgert, „[...]dass sich Maßnahmen zum Schutz der Teilnehmer bewährt haben“ (BT Drucksache 16/14131, S. 12).

Auch zu den Sponsoren von klinischen Studien an Minderjährigen wird Stellung genommen. So zeigte sich, dass die „[...] Mehrzahl durch kommerzielle Sponsoren durchgeführt worden sind“ (BT Drucksache 16/14131, S. 6).

Die Anzahl der nicht-kommerziellen Sponsoren lag je nach Jahr und Institut (BfArM/PEI) zwischen 0% und 32,2% (BT Drucksache 16/14131, S. 7).

Ebenso wurde die Altersverteilung der beim PEI beantragten Studien aufgeschlüsselt: Die größte Gruppe war die der Adoleszenten (12 bis 17 Jahre; 71 Anträge), dicht gefolgt von den Kindern (2 bis 11 Jahre; 61 Anträge). Auch die Säuglinge (28 Tage bis 23 Monate; 41 Anträge) waren stark vertreten, während die Ungeborenen (vor Geburt, 1 Antrag), die Frühgeburten (vor der 37. Schwangerschaftswoche; 2 Anträge) und die Neugeborenen (vor dem 28. Tag nach der Geburt; 7 Anträge) vergleichsweise gering eingeschlossen wurden (BT Drucksache 16/14131, S. 8).

Bei den medizinischen Bereichen, in denen im Bereich des BfArM mit Minderjährigen geforscht wurde, war die Neurologie/Psychiatrie mit 17% am stärksten vertreten, gefolgt von Endokrinologie/Stoffwechselkrankheiten mit 13,6%, Pneumologie 11,7%,

## 4 Diskussion

Infektiologie 11,3% Dermatologie 10,2%, Hämatologie/Onkologie 8,7% und Kardiologie 6,8%. Andere Fachbereiche lagen unter 5% (BT Drucksache 16/14131, S. 8).

Die Indikationen hierfür lagen im Bereich des BfArM v. a. bei zystischer Fibrose, Asthma, Epilepsie und dem Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitäts-Syndrom (BT Drucksache 16/14131, S. 9).

Die Fachgebiete im Verantwortungsbereich des PEI lagen während des Beobachtungszeitraums in der Infektiologie bei 48%, in der Allergologie bei 14,8%, der Hämatologie bei 11,1% sowie bei den genetischen Erkrankungen und der Onkologie bei je 10,2%. Außerdem vertreten waren die Rheumatologie mit 5,6% und die Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen mit 1,9% (BT Drucksache 16/14131, S. 9).

In einem weiteren Abschnitt beschäftigt sich der Bericht mit den „Erfahrungen aus der Praxis“ (BT Drucksache 16/14131, S. 11). Hier wird festgestellt, „[...] dass bei den Bundesoberbehörden, der Mehrzahl der Ethik-Kommissionen und bei Verbänden der pharmazeutischen Industrie positive Erfahrungen mit den Neuregelungen für klinische Prüfungen überwiegen“ (BT Drucksache 16/14131, S. 11). Dem gegenüber steht die Forschung an den Universitäten wo beklagt wird „[...] dass die Durchführung nichtkommerzieller, wissenschaftsinitiiertes pädiatrischer klinischer Prüfungen [...]“ (BT Drucksache 16/14131, S. 11) nun „[...] erheblich aufwändiger und teurer [...]“ (BT Drucksache 16/14131, S. 11) geworden sei.

Auch wenn die gesetzliche Neuregelung insgesamt anerkannt und als positiv bewertet wird, gibt es Einwände, die den erhöhten bürokratischen Aufwand kritisieren (BT Drucksache 16/14131, S. 11).

Weitere Problemfelder in Bezug auf die klinische Forschung mit Minderjährigen waren:

- „spezifische Regelungen im AMG für Minderjährige,
- Genehmigungsverfahren bei Bundesoberbehörden und Verfahren bei Ethik-Kommissionen,
- Monitoring, Pharmakovigilanz,
- Abgrenzung klinischer Prüfungen zu nichtinterventionellen Prüfungen,
- Gebühren,

## 4 Diskussion

- Röntgenverordnung, Strahlenschutzverordnung,
- Maßnahmen außerhalb regulativer Vorschriften,
- Fördermaßnahmen.“

(BT Drucksache 16/14131, S. 11)

Bei Betrachtung der Anzahl von Studien mit Minderjährigen zeigt sich nach der Novellierung keine größere Schwankung nach oben oder unten. Bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde aber zwischen 2005 und 2006 eine Erhöhung der pro Studie beantragten Gelder von 876.000 Euro auf 1.500.000 Euro im Schnitt beobachtet (BT Drucksache 16/14131, S. 11).

In Bezug auf die Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie wird eine positive Entwicklung festgehalten, auch wenn hier „[...]kein unmittelbarer Zusammenhang mit der 12. AMG-Novelle beschrieben“ werden kann (BT Drucksache 16/14131, S. 12).

Es erfolgt auch eine Bewertung der Rechtsgrundlagen für die klinische Forschung an Minderjährigen und ihrem Umgang in der Praxis. Hier sah die Bundesregierung größtenteils keinen Handlungsbedarf. Kritikpunkte war u. a. die Vereinbarkeit der Begriffe minimales Risiko und minimaler Belastung mit dem Gruppennutzen bei klinischer Forschung an Minderjährigen (BT Drucksache 16/14131, S. 13) (siehe Kapitel „2.1.3.3.1 Studien an Minderjährigen“).

Lediglich beim Genehmigungsverfahren durch die Bundesoberbehörden wurde eine Ausweitung der Versagensgründe durch die 15. AMG-Novelle vorgenommen. Außerdem sollte eine Änderung der GCP-Verordnung vorgenommen werden, durch die der Sponsor „[...] den aktuellen Stand des Verfahrens zum pädiatrischen Prüfkonzept bei der Antragsstellung auf Genehmigung der klinischen Prüfung an Minderjährigen und bei genehmigungspflichtigen nachträglichen Änderungen darstellen muss“ (BT Drucksache 16/14131, S. 13).

Bezüglich des Genehmigungsverfahrens sieht v. a. die pharmazeutische Industrie eine positive Entwicklung durch die 12. AMG-Novelle, auch wenn sie die Umsetzung von Prüfdesigns auf klinische Studien mit Minderjährigen durch schwierige Patientenrekrutierung, höhere Kosten und höheren Aufwand als erschwert ansieht (BT Drucksache 16/14131, S. 14f). Auch die Forschungseinrichtungen der Universitäten kritisieren einen zu hohen Aufwand (BT Drucksache 16/14131, S. 15).

Hier folgte ebenfalls eine Überarbeitung einiger Gesichtspunkte des Gesetzes durch die Bundesregierung mittels der 15. AMG-Novelle (BT Drucksache 16/14131, S. 15),

## 4 Diskussion

auch wenn bei vielen Kritikpunkten kein Handlungsbedarf gesehen wurde (BT Drucksache 16/14131, S. 15, S. 16).

Weitere Gesichtspunkte des Berichts der Bundesregierung betrafen Regelungen beim Monitoring, bei der „Abgrenzung klinischer Prüfungen zu nichtinterventionellen Prüfungen“ (BT Drucksache 16/14131, S. 17), sowie die Gebühren und die Röntgen- und Strahlenschutzverordnung. Auch Öffentlichkeitskampagnen zur Sensibilisierung von Eltern auf klinische Forschung mit Minderjährigen wurden thematisiert. Des Weiteren gab es Stimmen nach einer „Koordinationsstelle für pädiatrische Arzneimittel bei den Bundesoberbehörden“ (BT Drucksache 16/14131, S. 18), sowie nach verbesserten „[...] Schulungsmaßnahmen für an klinische Prüfungen beteiligte Personen“ (BT Drucksache 16/14131, S. 19).

Außerdem folgt eine Darstellung von Fördermaßnahmen, v. a. von nichtkommerziellen Studien mit Minderjährigen (BT Drucksache 16/14131, S. 19f).

Zusammenfassend sieht die Bundesregierung, „[...] dass in Teilbereichen der Pädiatrie Verbesserungen auf Basis von klinischen Prüfungen erreicht werden konnten“, auch wenn „[...] keine direkten Auswirkungen der Neuregelungen auf die Antragszahlen – auch im nichtkommerziellen Bereich – feststellbar“ sind (BT Drucksache 16/14131, S. 21).

Unter dem Titel „Industrieunabhängige Forschung an Kindern und die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes“ veröffentlichten Schubert et al. 2007 einen Beitrag, in dem sie Anträge, insbesondere für Studien mit Minderjährigen, bei der Ethik-Kommission Ulm in der Zeit vom 01.01.2000 bis zum 06.02.2006 auswerteten. Besondere Beachtung fand, ob die Studien mit einem Sponsor durchgeführt wurden oder ob es sich um investigatorinitiierte Studien handelte. Insgesamt wurden 1497 Anträge im Beobachtungszeitraum ausgewertet, von denen 117 Anträge Minderjährige miteinschlossen (7,8%) (Schubert et al. 2007). Anzumerken ist, dass hierbei alle Anträge, also nicht nur klinische Studien nach AMG, eingeschlossen wurden.

Untersucht werden sollte:

- „ob die Erwartungen einer verbesserten Forschung mit Minderjährigen bereits erfüllt sind,
- ob Forschung erschwert wird und

## 4 Diskussion

- ob universitäre Forschung gegenüber industriegeförderter Forschung abnimmt.“

(Schubert et al. 2007)

Es zeigte sich, dass in den Jahren 2004 und 2005 die Zahl der beantragten Studien mit Minderjährigen im Vergleich zu den Vorjahren zwar zunahm, der Anteil der AMG Studien mit Minderjährigen aber abnahm.

Als wahrscheinlichen Grund für die Zunahme der Gesamtzahl an Studien mit Minderjährigen werden strukturelle Änderungen wie z. B. Institutsneugründungen (Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie seit Herbst 2001) angeführt.

Bei den 193 investigatorinitiierten Studien schlossen 24 Studien Minderjährige mit ein. Hier fiel auf, dass vor der Novellierung noch 48% der Studien mit Minderjährigen investigatorinitiiert waren (22 von 46 Anträgen), während nach der 12. AMG-Novelle nur noch 17% (2 von 12 Anträgen) ohne Sponsor durchgeführt wurden ( $p=0,049$ ) (Schubert et al. 2007).

Die Autoren geben außerdem einen Ausblick auf – zum damaligen Zeitpunkt-zukünftige Änderungen in der Gesetzgebung sowie neue Forschungsnetzwerke, die die Forschung mit Minderjährigen möglicherweise positiv beeinflussen könnten.

Des Weiteren halten sie fest, dass diese Arbeit lediglich eine kleine Stichprobe beinhaltet und dass weitere, größere Untersuchungen hierzu erfolgen sollten.

### 4.2 Diskussion der Fragestellung sowie von Material und Methoden

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Änderungen der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes sowie der damit verbundenen GCP-Verordnung darzulegen und herauszufinden, ob sich hierdurch Änderungen in bestimmten, definierten Bereichen auf die klinische Forschung in Deutschland ergeben haben. Dies sollte anhand der Forschungsanträge geschehen, die vier Jahre vor Inkrafttreten der Novelle sowie acht Jahre danach (aufgeteilt in zwei Abschnitte á vier Jahre) bei der Ethik-Kommission Ulm gestellt worden sind.

Im Einzelnen betrachtet wurden Änderungen bei der Gesamtzahl der AMG-Anträge sowie in Teilbereichen (Anträge mit Minderjährigen als Probanden und mit einwilligungsunfähigen Volljährigen).

Dadurch sollten die zu Beginn festgehaltenen Erwartungen und Befürchtungen an die 12. AMG-Novelle dargelegt bzw. widerlegt werden. Es sollte gezeigt werden, ob der Forschungsstandort Deutschland durch die Novelle geschwächt wurde – also ob weniger geforscht wurde. Außerdem war erwartet worden, dass durch die Novelle mehr Studien mit minderjährigen Probanden durchgeführt werden.

Auch wurde die Bearbeitungsdauer der verschiedenen Antragsarten vor und nach der Novelle verglichen, um zu zeigen ob durch Einführung verbindlicher Fristen auf der einen, sowie einem Mehraufwand bei der Studienprüfung auf der anderen Seite, sich Veränderungen ergeben haben.

Dargestellt wurde ebenso die Häufigkeit eines positiven Votums, die Anzahl der Anträge mit der Ethik-Kommission Ulm als federführende bzw. als beteiligte Ethik-Kommission, sowie die beteiligten Fachbereiche bei den Studien mit Minderjährigen bzw. einwilligungsunfähigen Volljährigen.

Die drei Erhebungszeiträume wurden dabei noch in einzelne Jahre aufgeteilt, um ein detailliertes Gesamtbild der Auswirkungen und Veränderungen darzustellen. Insgesamt wurden hierbei 1386 AMG-Anträge untersucht. Auch mussten die Übergangsfristen, bei der altes Recht nach Novellierung angewandt wurde, Beachtung finden, wodurch in den ersten Jahren nach der AMG-Novelle noch ein Teil der Anträge nicht durch das neue Gesetz beeinflusst wurde.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.3.1 Allgemeine Auswirkungen

Es konnte gezeigt werden, dass nach Novellierung in den entsprechenden Erhebungszeiträumen mehr Anträge gestellt wurden als vor der AMG-Novelle. Außerdem zeigten sich (mittels Chi-Quadrat-Test) signifikant mehr positive Voten in den Erhebungszeiträumen nach der Novellierung im Vergleich zum ersten Erhebungszeitraum.

Die Befürchtung, dass u. a. eine mögliche Zunahme der Bürokratisierung weniger gestellte AMG-Anträge zur Folge hat, konnte somit nicht bestätigt werden.

Als primärer Ausgangspunkt für die beobachteten Veränderungen gelten sowohl zeitlich als auch ursächlich die hier behandelte 12. AMG-Novelle sowie die GCP-Verordnung. Grundlage hierfür sind die initial beschriebenen Erwartungen sowie die zu Grunde liegenden Gesetzesänderungen.

Die beschriebenen Auswirkungen können natürlich nicht absolut und in vollem Umfang rein der Novellierung des Arzneimittelgesetzes zugeordnet werden. Auch andere Faktoren können auf verschiedenen Ebenen Einfluss auf die klinische Forschung sowie die Antragsstellung bei der Ethik-Kommission nehmen. Zur Interpretation der Ergebnisse werden diese im Weiteren benannt.

Hierzu zählen allgemein-wirtschaftliche Faktoren, wie z. B. die Aussicht auf eine höhere Marge und somit einen größeren Umsatz sowie v. a. Gewinn. Bei seltenen Erkrankungen, bei Forschung mit Minderjährigen oder einwilligungsunfähigen Volljährigen sind Studien auf Grund geringer Patientenzahlen und somit ggf. längerer Studien-Dauer teurer, mit gleichzeitig niedrigeren Absatzzahlen für das geplante Medikament. Wenn das Medikament bisher im Off-Label Use verwendet wird, besteht ggf. kein finanzielles Interesse für wirtschaftlich orientierte pharmazeutische Unternehmen.

Außerdem ist natürlich auch die finanzielle Situation der pharmazeutischen Unternehmen – in den Erhebungszeitraum fiel die Finanzkrise 2008 – ausschlaggebend für die Höhe des für die Forschung zur Verfügung stehenden Kapitals.

Und nicht nur die pharmazeutischen Unternehmen investieren Geld in die Forschung, auch Fördergelder beeinflussen die Antragszahlen.

## 4 Diskussion

An dieser Stelle muss betont werden, dass die erhobenen Daten sich nur auf den Einzugsbereich der Ethik-Kommission Ulm erstrecken. Hier hat natürlich das forschende Personal Einfluss auf die Antragsituation und auch auf die Fördergelder: Wechselt ein erfahrener Prüfer an einen anderen Standort und wird seine Stelle nicht entsprechend (in Bezug auf die Forschungs-Tätigkeit) nachbesetzt oder bleibt länger unbesetzt, sind weniger Studienanträge aus dem entsprechenden Fachbereich zu erwarten.

Umgekehrt kann natürlich die Steigerung der Gesamtzahl der Anträge auch (zumindest in Teilen) durch höhere Fördergelder oder mehr forschendes Personal bedingt sein.

So konnten an der medizinischen Fakultät Ulm die Drittmittel zwischen 1996 und 2013 um ca. 300% gesteigert werden (Wirth et al. 2015, S. 203).

Die Inflationsrate stieg im betrachteten Zeitraum lediglich um ca. 30% (Verbraucherpreisindex Deutschland; berechnet über Genesis-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes). Es handelt sich somit auch real um eine deutliche Wertsteigerung.

Diese Drittmittel-Steigerung war zwischen den Jahren 2003 und 2013 stetig, bis auf einen einmaligen Rückgang im Jahr 2010 im Vergleich zum Vorjahr (Wirth et al. 2015, S. 203).

Außerdem konnten die durch Drittmittel finanzierten Stellen von 681 auf 930 innerhalb von vier Jahren gesteigert werden (Wirth et al. 2015, S. 203).

Hierbei ist zu beachten, dass sich diese Statistik auf die gesamte medizinische Fakultät und Universitätsmedizin bezieht und somit nur indirekt Rückschlüsse auf die Finanzierung und personelle Situation der klinischen Forschung zulässt.

### 4.3.2 Auswirkungen auf Anträge mit Minderjährigen

Durch die 12. AMG-Novelle wurde erhofft, dass die klinische Forschung an Minderjährigen vereinfacht werde, damit mehr klinische Daten für die Wirkung von Pharmaka an Minderjährigen vorliegen und dadurch die Medikamenten-Sicherheit erhöht werden kann (Georgescu u. Vollborn 2004).

Im Gesamtzeitraum zeigte sich zumindest im Bereich der Ethik-Kommission Ulm keine größere Änderung bei der Zahl der Anträge für Studien an Minderjährigen. So waren es vor Novellierung 30, im zweiten Erhebungszeitraum 34 und danach 32 Anträge.

Die einleitend dargestellten Erwartungen bzw. Hoffnungen, im Sinne einer vermehrten Forschung an und für Minderjährige, um die Medikamenten-Sicherheit für die Patientengruppe zu erhöhen und u. a. den Off-Label Use zu vermindern, konnten also nicht erfüllt werden.

Bei Detailbetrachtung der Fachbereiche in welchen geforscht wurde, bzw. durch welche Fachrichtung die Anträge gestellt wurden, zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit ( $p < 0,01$  im Chi-Quadrat-Test):

Die Anzahl der durch die Pädiatrie gestellten Anträge sinkt von 21 auf 12 bzw. 13 Anträge, parallel steigen die durch die Kinder- und Jugendpsychiatrie gestellten Anträge von zwei zunächst auf vier und dann auf zehn Anträge.

In der Neurologie wurden im zweiten Erhebungszeitraum mehr Anträge (acht) gestellt, vor Novellierung sowie im dritten Erhebungszeitraum waren es nur zwei bzw. vier Anträge.

Die restlichen Antragssteller (u. a. Innere Medizin, Dermatologie) hatten in allen Erhebungszeiträumen nur vereinzelt Anträge für Studien an Kindern- und Jugendlichen eingereicht.

Bei der Altersverteilung zeigte sich, dass im zweiten Erhebungszeitraum weniger an Frühgeborenen, Neugeborenen und Kleinkindern geforscht wurde, während bei mehr Studien auch Erwachsene miteingeschlossen werden sollten.

Der erste und dritte Erhebungszeitraum zeigte eine ähnliche Altersverteilung.

Die Gründe einerseits für die Altersverteilung, andererseits für die Verteilung der Forschungsbereiche können die gleichen sein. So sieht Prof. Dr. Wolfgang Rascher (Direktor der Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum Erlangen) in einem Interview mit Pharma Fakten (eine Initiative von Arzneimittelherstellern) die

## 4 Diskussion

Probleme bei der Forschung an Minderjährigen unter anderem in der Patientenrekrutierung. Gerade bei selteneren Erkrankungen oder Indikationen können nicht genügend Probanden für eine sinnvolle Studie rekrutiert werden. Außerdem beschreibt er auch, dass Eltern eher bei chronischen Erkrankungen einer Teilnahme zustimmen (Pharma Fakten 2015).

Möglicherweise ist auch der Gruppennutzen bei chronischen Erkrankungen, bei denen keine umgehende Heilung erwartet wird und bereits ein gewisses Verständnis für die Erkrankung aufgebaut wurde, den Eltern einfacher vermittelbar als bei akuten Erkrankungen, bei denen auf eine schnelle Hilfe für das Kind gehofft wird.

Kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankungen sind häufig chronische Erkrankungen, die auch mit einem entsprechenden Leidensdruck für Patient und Umfeld einhergehen.

Patienten sind meist langfristig angebunden, es sind nicht unbedingt häufigere klinische Vorstellungen als ohne Studienteilnahme notwendig.

Dies bietet gute Ausgangsbedingungen für die Durchführung einer klinischen Studie.

Bei Betrachtung z. B. der Neonatologie als Gegenbeispiel zur Kinder- und Jugendpsychiatrie wird klar, dass einerseits die Patientenrekrutierung auf Grund der Akutsituation und dadurch möglicherweise fehlendem Einverständnis der Eltern, als auch durch die Ko-Morbidität der Patienten erschwert wird. Durch die Kombination mehrerer Erkrankungen bzw. kranker Organsysteme werden viele Patienten vom Studiendesign ausgeschlossen. Diese Problematik spricht Prof. Rascher ebenfalls in seinem Interview mit Pharma Fakten an, wenn auch beispielhaft nicht mit neonatologischen, sondern mit pädiatrischen Patienten (Pharma Fakten 2015).

Außerdem muss betont werden, dass die erhobenen Daten den Einzugsbereich der Ethik-Kommission Ulm darstellen, und somit auch die forschenden Abteilungen, deren personelle Zusammensetzung, Forschungsschwerpunkt etc. Einfluss auf die Antragszahlen haben. Speziell bei der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Ulm konnten relevante Details als mögliche Ursache für den Anstieg der Antragszahlen durch diese Abteilung näher recherchiert werden:

Hierbei ist zunächst festzuhalten, dass diese Abteilung erst Ende 2001 ihre Arbeit aufgenommen hat (Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm 2011, S. 11), und damit insbesondere im ersten Erhebungszeitraum noch viele grundsätzlich organisatorische Fragestellungen zu bewerkstelligen hatte. Die Bettenzahl stieg von 20 im Jahr 2001 auf 31 im Jahr 2010

## 4 Diskussion

(Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm 2011, S. 11), die Fallzahlen von 164,5 (2001) auf 329 (2010) (Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm 2011, S. 11). Verschiedene Unterabteilungen, Sprechstunden etc. wurden im Laufe der Jahre eingerichtet, die zusätzliche Forschungsbemühungen begründen können. So z. B. die Sektion „Psychotherapieforschung und Verhaltensmedizin“ im Jahre 2009 (Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm 2011, S. 28), die „Forensische Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie“ 2011 (Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm 2011, S. 35) oder Ende 2004 die durch Drittmittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung geförderte „Heimkindersprechstunde“ (Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm 2011, S. 30). Diese Neugründungen waren auch mit personellen Veränderungen bzw. Neu-Einstellungen verbunden.

Im Drittmittelranking der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm stieg die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie von Platz 18 (2005) auf Platz 5 im Jahr 2010 und war ab 2006 immer unter den ersten 10 Abteilungen (Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm 2011, S. 104).

Im Vergleich dazu belegte die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulms „in der sich aus Drittmittel-Einwerbung und Publikationsleistung zusammensetzenden ‚Hitliste‘ aller Einrichtungen der Medizinischen Fakultät [...] in den Jahren 2006 bis 2009 jeweils Platz 4 von 66“ (Debatin 2011, S. 5).

Festzuhalten ist aber, dass die Höhe der Drittmittel nicht direkt die klinische Forschung im Bereich des AMG widerspiegelt, da die Drittmittel für verschiedene Forschungsprojekte mit unterschiedlichen Schwerpunkten (auch im zeitlichen Verlauf) verwendet werden. Dennoch zeigt sich, dass es hier eine Entwicklung im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie (am Universitätsklinikum Ulm) gab, die die Zunahme an Anträgen durch diese Abteilung (mit-)erklären kann.

Neben grundsätzlichen Unterschieden in der Forschungsarbeit verschiedener Institute, sowie in der Patientenrekrutierung und Machbarkeit einer klinischen Studie, gibt es natürlich noch weitere Faktoren, die eine Verschiebung der Fachbereiche oder Altersgruppen nach sich ziehen können, bzw., die Einfluss auf die Anzahl der beantragten Studien haben. Hier sei auf die im Kapitel „4.3.1 Allgemeine

## 4 Diskussion

Auswirkungen“ genannten Gründe (z. B. mögliche Gewinnerwartungen der pharmazeutischen Unternehmen; Auswirkungen der Finanzkrise) verwiesen.

Um den wirtschaftlichen Aspekten entgegen zu wirken, hat die Europäische Union, wie im Kapitel „2.1.4 Paediatric Regulation und PUMA-Verfahren“ dargestellt, bereits versucht, die klinische Forschung mit minderjährigen Probanden weiter zu unterstützen.

Hierbei wurde als Anreiz für die pharmazeutischen Unternehmen eine Verlängerung des Patentschutzes um sechs Monate festgelegt, “wenn alle Maßnahmen des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts durchgeführt wurden, wenn das Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten zugelassen ist und wenn einschlägige Informationen über die Ergebnisse von Studien in den Produktinformationen enthalten sind [...]“ (Europäisches Parlament/Europäischer Rat 2006, L 378/4).

Diese so genannte Paediatric Regulation wurde schon seit mehreren Jahren gefordert und erwartet.

So verlangten Seyberth et al. 2002, dass zu prüfen sei „[...] inwieweit der Patent- und/oder Verwertungsschutz verlängert werden kann, um somit ein Anreizsystem für die Arzneimittelentwicklung bei den Arzneimittelherstellern zu bewirken“ (Seyberth et al. 2002).

Aber auch hier gibt es kritische Stimmen, die diese Maßnahmen als unzureichend bzw. als Misserfolg beurteilen (Kuhrt 2015).

Inbesondere das PUMA-Verfahren, mit lediglich drei darüber zugelassenen Medikamenten (Stand Februar 2017), ist, wie bereits im Kapitel „2.1.4 Paediatric Regulation und PUMA-Verfahren“ dargestellt, so zu beurteilen.

Mögliche positive Auswirkungen auf die klinische Forschung mit Minderjährigen wären durch die Paediatric Regulation somit frühestens im dritten Erhebungszeitraum zu erwarten gewesen. Anhand der oben dargelegten Antragszahlen war dies aber nicht der Fall.

### 4.3.3 Auswirkungen auf Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen

Bei den einwilligungsunfähigen Volljährigen ist nach der Novellierung ein leichter Anstieg von 15 auf 22 bzw. 19 Anträge zu erkennen. Bei detaillierter Betrachtung der einzelnen Jahre wird ersichtlich, dass die Zahl der Anträge zwischen zwei und zehn pro Jahr schwankt. Im letzten Jahr vor der Novellierung stieg die Zahl zunächst deutlich an (von zwei bis drei auf acht Anträge). Im ersten Jahr nach der Novellierung fiel die Zahl auf drei Anträge ab und stieg schrittweise bis auf zehn Anträge. In den letzten drei betrachteten Jahren waren es erneut nur wieder zwei bis vier Anträge pro Jahr.

Bei den beteiligten Fachbereichen gab es durch die Novelle keine wesentlichen Änderungen, hier ist der Großteil der Anträge in allen Erhebungszeiträumen durch die Neurologie eingereicht worden. Die anderen Abteilungen, wie Anästhesiologie, Chirurgie, Innere Medizin, Psychiatrie, Neurochirurgie und Geriatrie haben nur einzelne Anträge für Studien mit einwilligungsunfähigen Volljährigen gestellt.

Hier zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der Forschung mit Minderjährigen, auch wenn die Rahmenbedingungen bzw. deren Änderungen durch die 12. AMG-Novelle mangels Gruppennutzen nicht gänzlich vergleichbar sind.

Die bereits vorangehend diskutierten Gründe gelten auch hier. Zusätzlich muss natürlich betrachtet werden, dass einwilligungsunfähige Volljährige nicht in allen klinischen Fachbereichen gleichermaßen rekrutiert werden (können), sondern sich ihre Einwilligungsunfähigkeit möglicherweise auf bestimmte Erkrankungen stützt, die eben in entsprechenden Fachbereichen vertreten sind.

Sinn und Voraussetzung der Forschung an bzw. mit einwilligungsunfähigen Volljährigen ist eben eine verbesserte Therapie der Erkrankung, die die Einwilligungsunfähigkeit bedingt. So muss dem Patienten ein Nutzen durch die geplante Forschungsarbeit in Aussicht stehen, die Studie muss sich auf seinen Krankheitszustand beziehen (Magnus 2014, S 355f).

Daher überrascht es nicht, dass die Anträge bei der Ethik-Kommission Ulm mit einwilligungsunfähigen Volljährigen hauptsächlich durch die Neurologie eingereicht wurden, die sich mit Erkrankungen des Nervensystems und somit auch des Gehirns befasst. Hier sei insbesondere die Demenz genannt, die die Einwilligungsfähigkeit je nach Stadium in unterschiedlichem Maße beeinflusst, „[...] und schließlich zerstört“ (Hirsch 2010).

## 4 Diskussion

Um die Forschung mit einwilligungsunfähigen Volljährigen zu stärken und den Patienten eine bessere und sichere Therapie zu ermöglichen wurde im Dezember 2016 eine Gesetzesänderung im Bundestag verabschiedet, die den Gruppennutzen für dieses Kollektiv einführt. Hierbei soll insbesondere die „Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG“ in deutsches Recht umgewandelt werden.

Durch die Gesetzesänderung wird der Gruppennutzen bei einwilligungsunfähigen Volljährigen gestattet, „[...] sofern der Betreffende dies nach umfassender ärztlicher Aufklärung im Vollbesitz seiner geistigen Kräfte ausdrücklich vorab gestattet und der rechtliche Vertreter auf der Basis der Verfügung und nach umfassender ärztlicher Aufklärung in die konkrete klinische Prüfung einwilligt“ (Bundesministerium für Gesundheit 2016).

Nicht gestattet bleibt die Forschung „bei Menschen, die wegen einer geistigen Behinderung von Geburt oder Kindheit an nicht einwilligungsfähig sind [...]“ (Bundesministerium für Gesundheit 2016).

Der Gesetzesentwurf blieb nicht kritiklos, die Debatte wurde zunächst vertagt.

Kritik gab es zum einen prinzipiell an der gruppennützigen Forschung an einwilligungsunfähigen Volljährigen, zum anderen an der rechtlichen Umsetzung und Diktion im Gesetzesentwurf. So schrieben im Juli 2016 Mitglieder der Ethik-Kommission einen offenen Brief an die Mitglieder des deutschen Bundestages. Hierbei wurden einerseits die verfassungsrechtliche Grundlage, als auch die arzneimittelrechtliche und betreuungsrechtliche Umsetzung diskutiert und kritisiert (Hildebrandt et al. 2016).

Im Unterschied zu den chronisch und progredient verlaufenden Erkrankungen können z. B. in der Notfallmedizin Akutsituationen bestehen, die eine Einwilligungsunfähigkeit bedingen und bei denen Interesse an klinischer Forschung besteht, um die Versorgung dieser Patienten zu verbessern und zu validieren. Da die Einholung einer Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter oder einen Bevollmächtigten in solchen Notfallsituationen nicht immer realistisch gewährleistet werden kann, hat der Gesetzgeber – wie bereits dargestellt – enge Grenzen gesetzt, um auch hier Forschung zu ermöglichen.

## 4 Diskussion

Da als Antragssteller für notfallmedizinische Studien primär die Anästhesiologie in Frage kommt, fällt auf, dass von dieser Abteilung im Einzugsbereich der Ethik-Kommission Ulm lediglich sieben Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen in zwölf Jahren gestellt wurden – im Vergleich dazu 28 Anträge durch die Neurologie.

Außerdem haben sich diese sieben Anträge auf die komplette Bandbreite der Anästhesiologie und nicht allein auf die Notfallmedizin erstreckt.

Neben den bereits mehrfach diskutierten allgemeinen Gründen, welche Forschung, sowie insbesondere Forschung an besonders schützenswerten Gruppen erschweren können, gibt es im Bereich der Notfallmedizin noch besondere Fallstricke.

So ist die Patientenrekrutierung nur ad hoc möglich, es muss also a) ein Prüfer im Dienst sein und auf den möglichen Probanden treffen und b) dieser Prüfer in einer Stresssituation (z. B. unter Reanimationsbedingungen) die Einschlusskriterien validieren, den Patienten als Probanden erkennen und definieren als auch c) weiterhin gewillt und in der Lage sein, das praktische Vorgehen und seine Behandlung nach dem Studiendesign und nicht nach seinem sonstigen Standardprocedere und bisherigen Leitlinien zu richten.

Es ist also davon auszugehen, dass für ein valides Ergebnis mit ausreichenden Daten ein entsprechend langer Studienzeitraum benötigt wird.

Wenn es dann auch nicht um neue Medikamente, sondern ggf. nur um eine Anpassung der Dosierung geht, besteht auch kein entsprechender finanzieller Anreiz.

In Bezug auf die initial formulierte Forschungshypothese, dass nach der Novellierung nicht mehr AMG-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen gestellt werden, kommt man zu dem Schluss, dass zwar eine Steigerung nachzuweisen war, die Antragszahlen aber sowohl vor als auch nach der Novelle auf niedrigem Niveau waren. Maßgeblich hierfür sind die geringen Änderungen in der Novelle in Bezug auf die Forschung mit dieser Patientengruppe. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob der aktuell neu eingeführte Gruppennutzen eine Zunahme an Studien mit einwilligungsunfähigen Volljährigen zur Folge hat.

### 4.3.4 Auswirkungen auf Genehmigungsverfahren und Bearbeitungsdauer

Bei der Darstellung des Verfahrensablaufs wurde der Prozess eines AMG-Ethik-Antrags dargelegt. So gibt es zunächst eine formale Überprüfung des Antrags bei der Ethik-Kommission mit entsprechender Überarbeitungsfrist für den Antragssteller. Anschließend folgt die inhaltliche Überprüfung, hier ist eine einmalige Hemmung der Frist durch die Ethik-Kommission zum Nachfordern von Unterlagen möglich.

Die Frist der inhaltlichen Prüfung liegt bei monozentrischen Studien bei 30 Tagen, bei multizentrischen Studien bei 60 Tagen. Für bestimmte Konstellationen (z. B. bei Hinzuziehung eines Gutachters oder bei Studien mit somatischen Zelltherapeutika) sind andere Fristen vorgegeben.

Bei Bearbeitung des Antrages als beteiligte Ethik-Kommission (ohne federführende Funktion) gilt die Bewertung hauptsächlich dem Prüfer und Prüfort, daher besteht eine Frist von 30 Tagen ab Eingang des ordnungsgemäßen Antrages.

In der Untersuchung der Ethik-Anträge bei der Ethik-Kommission Ulm war eine Replizierung des genauen Ablaufs mit Hemmung der Frist nicht sicher möglich. Deswegen – und um auch einen konsequenteren Vergleich mit den Bearbeitungsdauern vor der Novellierung vornehmen zu können – wurde die Bearbeitungsdauer als Zeitraum von Eingang des Antrags bis zur Abgabe des positiven Votums festgelegt. Nicht positiv votierte Anträge fielen somit auch aus der Betrachtung heraus, da hier nicht konsequent ein Enddatum nachverfolgt werden konnte.

Auf Grund der schiefen Verteilung dieser Zeiträume wurde zum Vergleich der Bearbeitungsdauer in den jeweiligen Erhebungszeiträumen der Median mit Interquartilsabständen sowie Minimum und Maximum dargestellt.

Hierbei zeigte sich – wie vor der Novelle erwartet – eine deutliche Beschleunigung der Bearbeitungsdauer aller AMG-Antragsarten zusammengerechnet nach der 12. AMG-Novelle. So sank der Median von 50 auf 33 Tage, der Interquartilsabstand sank von 55 auf 22 bzw. 17,5 Tage im dritten Erhebungszeitraum.

### **4.3.4.1 Auswirkungen auf die Bearbeitungsdauer bei Federführung**

Bei Betrachtung der Anträge mit Ulmer Federführung konnte festgestellt werden, dass der Median von 59,5 auf 70 und dann 88 Tage anstieg, der Interquartilsabstand sich aber im Vergleich vom ersten zum dritten Erhebungszeitraum mehr als halbierte. Die Bearbeitungsdauer für diese Anträge hat sich prinzipiell verlängert, dafür sind die Unterschiede in der Bearbeitungsdauer geringer geworden, die Zeit von Antragsstellung bis zum positiven Votum ist gleichmäßiger geworden.

Bei Betrachtung der Aufteilung in die verschiedenen Bearbeitungsdauer-Bereiche ( $\leq 30$  Tage,  $>30-\leq 60$  Tage,  $>60-\leq 100$  Tage etc.), bestätigt sich dieser Trend auch. So wurden im dritten Erhebungszeitraum über 60% der FEK-Anträge nach 60 bis 100 Tagen positiv votiert. Im ersten Erhebungszeitraum waren es unter 30%.

Möglicherweise liegt das an der strikteren Reglementierung bzw. den genauen Vorgaben für die einzureichenden Unterlagen: Die Antragsqualität und Antragsvollständigkeit nimmt zu, dadurch können die Anträge gleichmäßiger abgearbeitet werden. Auch übernimmt die federführende Ethik-Kommission seit der 12. AMG-Novelle eine zentralere Rolle in der Kommunikation mit den beteiligten Ethik-Kommissionen sowie dem Antragssteller. Auch dies kann einen Mehraufwand bedeuten und mit Zeitverlusten einhergehen.

Im Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen wird berichtet, „[...] dass das Bewertungsverfahren gegenüber der früheren Rechtslage deutlich aufwendiger geworden ist“ (BT Drucksache 16/7703, S. 7).

Konkrete Angaben hierzu werden nicht gemacht. Selbst nach umfangreicher Literaturrecherche konnten detaillierte Angaben zu den Problemfeldern in Bezug auf den Arbeitsaufwand nicht umfänglich ausgemacht werden.

Auch die Frage nach Konsequenzen bei nicht eingehaltenen Fristen lässt das Arzneimittelgesetz offen. Kann z. B. ein Sponsor bei zu langer Bearbeitungsdauer gerichtlich Schadenersatz erwirken?

### **4.3.4.2 Auswirkungen auf die Bearbeitungsdauer bei Beteiligung**

Hier gilt wie bereits erwähnt grundsätzlich eine 30-Tage-Frist für die inhaltliche Bewertung, bei der Prüfer und Prüfort beurteilt werden. Es ist somit ein deutlich geringerer Arbeits- und Verwaltungsaufwand im Vergleich zu Anträgen mit Federführung.

Die allermeisten gestellten AMG-Anträge im Erhebungszeitraum waren multizentrische Studien mit Ulmer-Beteiligung, also ohne Ulmer-Federführung.

Daher entspricht der Verlauf der Bearbeitungsdauer auch in etwa dem Verlauf aller Anträge: Der Median nimmt ab, der Interquartilsabstand wird deutlich kleiner.

Eine Bearbeitungsdauer über 60 Tage wird sehr selten. Der Großteil der Anträge wird in allen drei Erhebungszeiträumen in den Bereichen bis 30 Tage sowie über 30 Tage bis 60 Tage bearbeitet. Im dritten Erhebungszeitraum liegen je knapp die Hälfte aller Anträge in diesen beiden Bereichen.

Der Median liegt im letzten Erhebungszeitraum bei 31 Tagen bei einem Interquartilsabstand von 13 Tagen. In der Annahme einer 40 Tage-Bearbeitungsfrist (10 Tage für die formelle und 30 Tage für die inhaltliche Bearbeitung) befinden sich somit mindestens 75% der Anträge in diesem Bereich. Und dies wie bereits erwähnt ohne Berücksichtigung einer etwaigen Hemmung der Bearbeitungsdauer.

### **4.3.4.3 Auswirkungen auf die Bearbeitungsdauer bei monozentrischen Studien**

Bei den monozentrischen Studien ist die Aussagekraft bezüglich der Bearbeitungsdauer durch die erhobenen Daten eingeschränkt. Gab es vor der Novelle noch 50 monozentrische Anträge, waren es in den beiden Erhebungszeiträumen nach der Novelle nur 15 Anträge mit positivem Votum (zunächst sieben, dann acht Anträge).

Daher sind auch Aussagen, abgesehen von der reinen Deskription, zu etwaigen Einflüssen durch die Novelle bezüglich der Bearbeitungsdauer monozentrischer Studien nur schwer zu treffen. Möglicherweise sind die dargestellten Veränderungen rein auf die Art und Qualität einzelner Anträge zurückzuführen. Die Datenmenge alleine reicht an dieser Stelle nicht aus.

Insgesamt ist für alle drei Erhebungszeiträume festzuhalten, dass der Median deutlich höher liegt als bei Betrachtung von multizentrischen Studien – und dies bei einer 30-Tage-Frist für die inhaltliche Prüfung.

Dies liegt zum einen daran, dass eine komplette Überprüfung und Bearbeitung des Antrags bzw. der geplanten Studie vorzunehmen ist – wie bei Federführung einer multizentrischen Studie.

Auf der anderen Seite muss bei monozentrischen Studien davon ausgegangen werden, dass sie „[...]weniger aufwendig bei der Planung und Organisation und dadurch wesentlich kostengünstiger“ sind (De Santis u. Steininger 2014, S. 614).

Dies steht wiederum zunächst im Widerspruch zu der langen Bearbeitungsdauer. Ein Grund könnte sein, dass sie zwar prinzipiell weniger aufwendig zu planen sind, gleichzeitig aber auch deutlich weniger finanzielle Mittel und eine weniger professionelle (rechtlich-formelle) Organisation dahintersteht.

### **4.3.4.4 Auswirkungen auf die Bearbeitungsdauer insgesamt**

Abschließend ist beim Vergleich der Bearbeitungsdauer vor und nach der Novelle auch der Einfluss weiterer Faktoren zu betrachten.

Einerseits gibt es Einflüsse, die die Bearbeitungsdauer verkürzen können, andererseits solche, die sie verlängern können.

So ist z. B. eine Verkürzung durch organisatorische Änderungen im Bereich der Ethik-Kommission, verbesserte Verfahrensabläufe, mehr Personal, häufigere Sitzungen und eine veränderte Zusammensetzung der Mitglieder der Ethik-Kommission möglich.

Bei unregelmäßigeren Sitzungen, weniger Personal, Ausfälle durch Krankheit o. ä. können sich diese Änderungen dagegen nachteilig auf die Bearbeitungsdauer auswirken.

Auch kann die Qualität der Anträge im Laufe der Jahre schwanken, insbesondere wenn das Personal auf der Seite der Antragssteller sich ändert.

Die allgemeinen Faktoren, die bei den anderen Untersuchungspunkten, also z. B. der Forschung mit Minderjährigen, im Fokus standen, haben auf die Bearbeitungsdauer aber nicht unbedingt den gleichen Einfluss. Insbesondere wirtschaftliche Faktoren auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen wirken sich hierbei nicht zwangsläufig auf die Arbeit der Ethik-Kommission aus, außer Sparmaßnahmen würden eine Beeinflussung der Antragsqualität und -vollständigkeit nach sich ziehen und damit die Bearbeitung durch die Ethik-Kommission erschweren.

Somit ist insgesamt zu urteilen, dass sich die erhoffte Beschleunigung der Bearbeitungszeit, zumindest für multizentrische Anträge ohne Federführung, und somit für die große Masse der Anträge, bewahrheitet hat.

### 4.3.5 Sonstige Auswirkungen

Bei Betrachtung der Antragsarten wurde dargestellt, dass sich im Bereich der Ethik-Kommission Ulm der Anteil an Anträgen mit Federführung im Laufe der zwölf betrachteten Jahre nicht wesentlich geändert hat. Es zeigte sich aber deutlich, dass monozentrische Studien nur noch sehr vereinzelt beantragt wurden, ihr Anteil sank von 15,7% im ersten auf 2% im dritten Erhebungszeitraum.

Gleichzeitig stieg der Anteil an multizentrischen Studien mit Ulmer Beteiligung. Somit konnte diese Forschungshypothese nachgewiesen werden.

Multizentrische Studien bieten gewisse Vorteile, wie z. B., „[...]dass die benötigte Fallzahl in kürzerer Zeit erreicht werden kann [...]“ (Röhrig et al. 2009, S. 185).

Hierdurch wird eine „[...] größere Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszentren“ erreicht (Röhrig et al. 2009, S. 185).

Insbesondere größere Stichproben (z. B. bei Phase III Studien) können in der Regel nur mittels eines multizentrischen Studiendesigns erreicht werden. Ebenso wird durch die größere Stichprobe das Risiko für einen Fehler 2. Art – also ein falsch-negatives Ergebnis – minimiert (De Santis u. Steininger 2014, S. 613).

Auch besteht z. B. ein besserer Schutz vor Fälschung der Studienergebnisse, da bei monozentrischen Studien „[...] der direkte Vergleich mit Ergebnissen anderer Zentren fehlt“ (De Santis u. Steininger 2014, S. 615).

Dies könnten u. a. Ursachen für die starke Zunahme der multizentrischen Studien und die Abnahme der Zahl der monozentrischen Studien im Bereich der Ethik-Kommission Ulm sein.

Des Weiteren wurde aufgezeigt, dass die Möglichkeit von Nachmeldungen – wie erwartet – stark in Anspruch genommen wurde. So waren im dritten Erhebungszeitraum rund ein Drittel aller BEK-Anträge Nachmeldungen.

Eine Möglichkeit für die gehäufte Inanspruchnahme von Nachmeldungen ist, dass eine geplante Studie so schneller an bestimmten Prüferten starten kann, ohne dass sämtliche Unterlagen sowie Planungen für alle Prüfzentren und Prüfer bereits vollständig sein müssen.

Auch kann es finanzielle Vorteile bieten, wenn die Bearbeitung von Nachmeldungen durch die Ethik-Kommissionen mit geringeren Gebühren behaftet ist als eine reguläre Antragsstellung.

### 4.4 Schlussfolgerung

Es konnte nachgewiesen werden, dass sich nach der 12. AMG-Novelle die Antragszahlen sowie positiven Beurteilungen der AMG-Anträge durch die Ethik-Kommission Ulm deutlich gesteigert haben.

Die Zahl der beantragten Studien mit Minderjährigen hat sich nicht relevant verändert, aber die Fachbereiche haben sich von der Pädiatrie hin zur Kinder- und Jugendpsychiatrie verschoben.

Bei den Studien mit einwilligungsunfähigen Volljährigen war ein Anstieg der Antragszahlen zu beobachten, wenn auch die Zahlen sowohl vor als auch nach der Novelle nur gering waren. Die antragsstellenden Fachbereiche haben sich hier nicht relevant verändert.

Die Bearbeitungsdauer bei multizentrischen Studien mit Ulmer Beteiligung und damit dem Gros der Anträge wurde deutlich beschleunigt. Bei Ulmer Federführung bzw. monozentrischen Studien war dies nicht so zu beobachten.

Bei Darstellung der verschiedenen Antragsarten (monozentrisch, multizentrisch mit Beteiligung/Federführung, Nachmeldungen) war auffällig, dass monozentrische Studien nach der 12. AMG-Novelle nur noch vereinzelt beantragt wurden, während Nachmeldungen von Prüfzentren bei multizentrischen Beteiligungsstudien stark in Anspruch genommen wurden.

Somit konnten folgende Forschungshypothesen nachgewiesen werden:

- Die Bearbeitungsdauer der AMG-Anträge wurde kürzer.
- Nach der 12. AMG-Novelle gab es mehr multizentrische Beteiligungsstudien sowie eine starke Inanspruchnahme von Nachmeldungen.

Mit Einschränkungen widerlegt:

- Es wurden nicht mehr AMG-Anträge mit einwilligungsunfähigen Volljährigen gestellt: Es gab nach der Novelle zwar mehr Anträge als davor, insgesamt sind die Antragszahlen aber so gering, dass dieser Anstieg eher als Schwankung zu interpretieren ist.

## 4 Diskussion

Nicht nachgewiesen bzw. widerlegt wurde:

- Nach der 12. AMG-Novelle wurden weniger AMG-Anträge gestellt: Es wurden mehr Anträge gestellt!
- Nach der 12. AMG-Novelle wurden mehr Studien mit Minderjährigen als Probanden durchgeführt: die Antragszahl hat sich nicht relevant geändert!

Als Ursache für die genannten Beobachtungen kann z.T. die 12. AMG-Novelle angesehen werden, aber insbesondere bei den nicht-erfüllten Erwartungen müssen andere Gründe diskutiert werden.

Folgende weitere Einflussfaktoren wurden benannt:

- Wirtschaftliche Interessen der forschenden pharmazeutischen Unternehmen sowie externe Einflüsse wie die Finanzkrise oder die Zusage von Fördergeldern beeinflussen die Entscheidung, in welchen Bereichen geforscht wird: ist der Markt zu klein, oder können alte Medikamente auch ohne neue Dosisfindungsstudien z. B. für Minderjährige vertrieben werden, kann die Forschung mit diesen Spezialgruppen (Minderjährige, einwilligungsunfähige Volljährige) nicht mehr lohnend sein.
- Personelle Änderungen bei klinischen Forschern im Einzugsbereich der Ethik-Kommission können einen Einfluss auf die Antragsituation (z. B. geringere Zahl an monozentrischen Studien) gehabt haben.
- Die Kinder- und Jugendpsychiatrie Ulm wurde erst während des ersten Erhebungszeitraums gegründet und im Verlauf der folgenden Jahre vergrößert (personell/Unterabteilungen, Bettenzahl, Höhe der Drittmittel). Dadurch wurde der Anstieg der Antragszahlen im zeitlichen Verlauf mitbeeinflusst.
- Personelle Änderungen bei der Ethik-Kommission Ulm können Einfluss auf die Bearbeitungsdauer gehabt haben.
- Die Möglichkeit von Nachmeldungen einzelner Prüforte und Prüfer kann die Antragsstellung verbessern und möglicherweise die Kosten für den Sponsor verringern.

- Die rechtlichen Änderungen durch die 12. AMG-Novelle scheinen v. a. in Bezug auf die Forschung an Minderjährigen sowie an einwilligungsunfähigen Volljährigen nicht weitgreifend zu sein. Insbesondere die Patientenrekrutierung wird nur in Teilen durch den eingeführten Gruppennutzen bei Minderjährigen erleichtert.

Durch die zu Beginn dargestellte Paediatric Regulation wurde bereits auf die wirtschaftlichen Interessen der forschenden pharmazeutischen Unternehmen eingegangen. Möglicherweise müssen aber hier noch weitere Anreize (z. B. längerer Patentschutz, finanzielle Unterstützung, bessere oder ausschließliche Bezahlung durch die Krankenkassen von Medikamenten die eine pädiatrische Zulassung haben) geboten werden, um den pädiatrischen Patienten gerecht zu werden.

Insbesondere bei den PUMA-Zulassungen hat sich gezeigt, dass die Anreize für die pharmazeutischen Unternehmen nicht groß genug erscheinen – bzw. die negativen Folgen/Strafen zu gering sind.

Gleichzeitig muss betont werden, dass der Patientenschutz nicht eingeschränkt werden darf.

Diese Punkte gilt es in Zukunft noch weiter aufzuarbeiten, um durch weitere Gesetzesänderungen oder Anpassungen bei den Verfahrensabläufen der Ethik-Kommissionen die klinische Forschung in Deutschland weiter zu stärken.

Die 12. AMG-Novelle hat hier – wie dargelegt – einen großen Schritt gemacht, dennoch konnten nicht alle Erwartungen erfüllt werden. Vor allem, da in gewissen Bereichen, wie z. B. der klinischen Forschung an einwilligungsunfähigen Volljährigen, die durchgesetzten Änderungen durch die 12. AMG-Novelle zu gering waren, um einen signifikanten Einfluss zu haben.

### 5 Zusammenfassung

Durch die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) sowie die GCP-Verordnung (Good Clinical Praxis-Verordnung) die 2004 in Kraft traten, sollten Regularien der Europäischen Union in deutsches Recht umgewandelt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Erwartungen an die Gesetzesreform dargelegt und das Arzneimittelgesetz sowie die wichtigsten Änderungen im Rahmen der Reform erörtert. Ziel war es, anhand einer Auswertung der bei der Ethik-Kommission Ulm gestellten Anträge zu beurteilen, inwieweit sich diese Erwartungen erfüllt haben und die Reform Einfluss auf die klinische Forschung in Deutschland hatte.

Im Einzelnen wurde erörtert, ob sich die Anzahl der gestellten Anträge geändert hat, ob mehr Minderjährige und einwilligungsunfähige Volljährige in die Forschungsprojekte eingeschlossen werden sollten, und ob sich die Bearbeitungsdauer der Anträge bei der Ethik-Kommission Ulm durch die Novelle geändert hat. Darüber hinaus wurde auch die Art der Anträge (monozentrische Studien, multizentrische Studien etc.) ausgewertet.

Zur Beurteilung wurden drei Erhebungszeiträume gebildet: vier Jahre vor der Novelle, vier Jahre danach, sowie weitere vier Jahre im Anschluss. Innerhalb dieser zwölf Jahre wurden 1386 AMG-Anträge bei der Ethik-Kommission Ulm gestellt, die in die Erhebung aufgenommen wurden. Die Sorge, dass durch die Novellierung weniger AMG-Anträge gestellt würden, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich vielmehr, dass deutlich mehr AMG-Anträge gestellt wurden als im ersten Erhebungszeitraum.

Da die Forschung an Minderjährigen durch die Einführung des sogenannten „Gruppennutzens“ durch die 12. AMG-Novelle vereinfacht werden sollte, wurden auch hier die Antragszahlen überprüft. Diese waren in allen drei Erhebungszeiträumen ähnlich. Es konnte keine vermehrte Beantragung nach der AMG-Novelle nachgewiesen werden. Außerdem wurde dargestellt, dass bereits neue Gesetzesänderungen (Paediatric Regulation; PUMA (paediatric use marketing authorization): Pflicht für pädiatrische Prüfkonzepte und Anreizsystem für die pharmazeutischen Unternehmen) in Kraft getreten sind, die die klinische Forschung an Minderjährigen weiter stärken sollen. Durch den zeitlichen Versatz bzw. den Misserfolg des PUMA-Verfahrens wurden allerdings keine größeren Auswirkungen auf die hier durchgeführte Erhebung erwartet.

## 5 Zusammenfassung

Auch bei den Antragsstellern konnten Änderungen nach der Novelle beobachtet werden: Während vor der AMG-Novelle die meisten Anträge mit Minderjährigen durch die Pädiatrie gestellt wurden, kamen danach die Anträge v. a. von der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass diese erst während des Erhebungszeitraums gegründet, und in den folgenden Jahren erweitert wurde.

Bei den Studien, die einwilligungsunfähige Volljährige einschließen sollten, kam der Großteil der Anträge in allen Erhebungszeiträumen von der Neurologie. Nach der Novelle wurden prozentual zwar deutlich mehr Anträge mit dieser Probandengruppe gestellt, da die absoluten Zahlen aber sehr gering waren, ist dies am ehesten als eine Schwankung und nicht als ein Effekt der AMG-Novelle zu deuten. Hierbei konnte festgehalten werden, dass die rechtlichen Änderungen durch die Novelle für die Forschung an einwilligungsunfähigen Volljährigen zu gering waren, um einen Effekt dokumentieren zu können. Abhilfe soll ein neues Änderungsgesetz von 2016 schaffen, durch das der Gruppennutzen auch bei diesen Patienten eingeführt wird.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Bearbeitungsdauer der AMG-Anträge bei der Ethik-Kommission Ulm nach der Novelle deutlich beschleunigt werden konnte, was auf die schnellere Bearbeitung der multizentrischen Beteiligungsstudien zurückzuführen ist. Bei Bearbeitung als federführende Ethik-Kommission oder bei monozentrischen Studien war dies nicht der Fall.

Außerdem fiel bei der Erhebung auf, dass die Möglichkeit von Nachmeldungen multizentrischer Prüfzentren seit Einführung durch die 12. AMG-Novelle stark in Anspruch genommen wurde. Bei den monozentrischen AMG-Studien konnte ein starker Rückgang dokumentiert werden. Sie wurden nur noch vereinzelt beantragt.

Hierbei wurden z. B. personelle und strukturelle Veränderungen als Ursachen diskutiert, wie z. B. eine veränderte Personalzusammensetzung oder verbesserte Arbeitsabläufe bei der Ethik-Kommission bzw. personelle Veränderungen beim forschenden Personal mit anderen Forschungsschwerpunkten. Die Möglichkeit der Nachmeldungen könnte organisatorisch einfacher bzw. kostengünstiger und daher vermehrt in Anspruch genommen worden sein.

Außerdem müssen für alle dargelegten Auswirkungen bzw. die nicht erfüllten Erwartungen auch allgemeinwirtschaftliche Faktoren (z. B. höhere Gewinnerwartungen bei Arzneimitteln für Erwachsene auf Grund größerer Fallzahlen) in Betracht gezogen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Affären / Menocil – Auskunft verweigert. Der Spiegel 49: S. 209-217 (1970)  
<http://wissen.spiegel.de/wissen/image/show.html?did=43822669&aref=image035/0549/PPM-SP197004902090217.pdf> (01.06.2013)
2. AKEK: Mitglieder (2016 a)  
[http://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=13&Itemid=103&lang=de](http://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=13&Itemid=103&lang=de) (28.11.2016)
3. AKEK: Empfehlung für den Umgang mit multizentrischen Studien außerhalb von AMG oder MPG durch Ethik-Kommissionen (2016 b)  
<http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/Beschluss-multizentrische-Studien.pdf> (07.03.2017)
4. Aly A-F: Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Arzneiverordnung in der Praxis 42: 99-104 (2015)
5. Behr J: 12. AMG-Novelle: Konsequenzen bei der Durchführung klinischer Studien an Kindern im Vergleich zum Vorgehen in der Zeit vor der Novelle („altes AMG“) am Beispiel der Clonidin- Studie als Demonstrationsstudie des PAED-Net. Rer Med Dissertation, Universität zu Köln (2012)
6. BfArM: Ablauf des Genehmigungsverfahrens (2013)  
[http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/klin\\_prf\\_genehm/ablauf-des-genehmigungsverfahrens.html?nn=3566192](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/klin_prf_genehm/ablauf-des-genehmigungsverfahrens.html?nn=3566192) (02.03.2014)
7. Black BS, Kass NE, Fogarty LA, Rabins PV: Informed Consent for Dementia Research: The Study Enrollment Encounter. IRB 29(4):7-14 (2007)
8. Blasius H: 25 Jahre Arzneimittelgesetz. Dtsch Apoth Ztg 143: 5234-5243 (2003)
9. BT Drucksache 16/7703: Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen (2007)  
<http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/16/077/1607703.pdf> (18.08.2013)
10. BT Drucksache 16/14131: Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit der Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen nach Inkrafttreten des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (2009)  
<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/141/1614131.pdf> (01.03.2014)

## 6 Literaturverzeichnis

11. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Mörrike K, Schwoerer P, Schwab M, Gleiter CH: „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Dtsch Med Wochenschr 127: 2551–2557 (2002)
12. Bundesministerium für Gesundheit: Pressemitteilung Nr. 59 vom 11.11.2016 (2016)  
[http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/4\\_Pressemitteilungen/2016/2016\\_4/161111\\_PM\\_3\\_Lesung\\_4\\_AMG\\_Novelle.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/4_Pressemitteilungen/2016/2016_4/161111_PM_3_Lesung_4_AMG_Novelle.pdf)  
(15.02.2017)
13. Bundesverband Contergangeschädigter e. V.: Zahlen, Daten Fakten (2012)  
[http://www.contergan.de/671/files/20121215103659CON\\_Zahlen-Daten-Fakten\\_141212.pdf](http://www.contergan.de/671/files/20121215103659CON_Zahlen-Daten-Fakten_141212.pdf) (01.06.2013)
14. Dahl M, Wiesemann C: Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven. Ethik Med 13:87–110 (2001)
15. Debatin K-M: Forschungsbericht 2006-2010. 2. Auflage, Ulm (2011)  
<http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Kliniken/Kinderklinik/Download/Forschungsbericht.pdf> (13.03.2017)
16. De Santis M, Steininger T: Monozentrische Studie. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg) Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen, Springer, Heidelberg, S. 613-616 (2014)
17. Deutsch E, Lippert HD (Hrsg): Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG). Springer, Berlin Heidelberg New York (2001)
18. Deutsch E, Lippert HD (Hrsg): Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG). Springer, Berlin Heidelberg (2010)
19. Deutsch E, Spickhoff A: Medizinrecht. Springer, Berlin Heidelberg (2008)
20. Doppelfeld E: 12. AMG-Novelle – Erfahrungen nach Inkrafttreten (2005)  
<http://www.dgra.de/fortbildung/pdf/kongresse/2005/kongr2005-doppelfeld.pdf> (18.08.2013)
21. Doppelfeld E: Ethikkommission (lokal). In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg) Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen, Springer, Heidelberg, S. 141-144 (2014)
22. Duttge G: Arzneimittelrecht. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg) Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen, Springer, Heidelberg, S. 487-493 (2014)

23. Eser A: Ärztliches Handeln gegen den erklärten oder mutmaßlichen Willen der Eltern. In: Müller H (Hrsg) Ethische Probleme in der Pädiatrie und ihren Grenzgebieten, Urban & Schwarzenberg, München, S. 178-187 (1982)
24. Europäisches Parlament/Europäischer Rat: Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (2006)
25. European Medicines Agency: Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA) (2016 a)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf) (14.02.2017)  
European Medicines Agency: Annex. 10-year Report to the European Commission (2016 b)  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016\\_pc\\_report\\_2017/ema\\_10\\_year\\_report\\_annex.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_annex.pdf) (14.02.2017)
26. Fegert JM, Kölch M, Lippert H-D: Sichere und wirksame Arzneimittel auch für Kinder: Eine Herausforderung für die 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz. Zeitschrift für Rechtspolitik 36:446-450 (2003)
27. Fünftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 09. August 1994 (BGBl. I S. 2071)
28. Geiselman B, Helmchen H: Demented subjects' competence to consent to participate in field studies: the Berlin Ageing Study. Med Law 13(1-2):177-84 (1994)
29. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445)
30. Georgescu V, Vollborn M: Wenn Kinder keinen Gewinn versprechen. Spiegel Online (2004)  
<http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/arzneimittel-wenn-kinder-keinen-gewinn-versprechen-a-303249-2.html> (07.09.2012).
31. Götte D: Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die klinische Forschung in Deutschland, Bilanz nach einem Jahr: Bilanz der Neuregelungen aus Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller (2005)

## 6 Literaturverzeichnis

- [http://www.paul-martini-stiftung.de/de/veranstaltungen/Vortrag\\_Goette.pdf](http://www.paul-martini-stiftung.de/de/veranstaltungen/Vortrag_Goette.pdf)  
(20.08.2013)
32. Helmchen H: Ethische Erwägungen in der klinischen Forschung mit psychisch Kranken. *Nervenarzt*: 79:1036–1050 (2008)
33. Herschel M: Nachteil für Deutschland: Die Folgen der 12. AMG-Novelle (2003)  
<http://www.herschel-health.de/downloads/12amg1.pdf> (03.06.2013)
34. Hildebrandt M, Knoll-Köhler E, Bräcklein S, Locklair B, Morris H, Tank J, Schlattmann P, Martus P, Hartmann A, Mehnert W, Rausch A, Lucht G: Nicht einwilligungsfähige Erwachsene und gruppennützige klinische Arzneimittelprüfungen. Ad hoc-Stellungnahme zu § 40b Abs. 2 S. 4 AMG-E in der Fassung des Änderungsvorschlags vom 21. Juni 2016 (2016)  
[http://bioethix.de/wp-content/uploads/2016/07/BT\\_AMG\\_Mitgl-EK-Berlin-fin\\_3\\_07\\_16.pdf](http://bioethix.de/wp-content/uploads/2016/07/BT_AMG_Mitgl-EK-Berlin-fin_3_07_16.pdf) (05.10.2016)
35. Hirsch RD: Forschung mit Demenzbetroffenen - eine Notwendigkeit unserer Zeit?!. (2010)  
<http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/demenz-tagung-2010-11-24-praesentation-hirsch.pdf> (29.06.2016)
36. Jachertz N: Diskussionen über den „Gruppennutzen“. *Dtsch Arztebl* 102:A-546-547 (2005)
37. Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm: 5-Jahresbericht 2007 bis 2011. HK Druckwerk GmbH, Ulm (2011)
38. Klütting AH: Die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Klinische Prüfung aus Sicht der pharmazeutischen Industrie und der akademischen Institutionen in Deutschland. Masterarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2005)
39. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A: Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 904–908 (2000)
40. Korbel CM, Mühlbauer B: Klinische Forschung an Kindern. *Monatsschrift Kinderheilkd* 153:756–760 (2005)
41. Krautschneider W: Auswirkungen der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes auf das Prüfverfahren einer Ethik-Kommission - ein Erfahrungsbericht aus der

- Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät. Med Dissertation, Universität Rostock (2009)
42. Kuhrt N: Vergessene Patienten: Warum es so wenige Medikamente für Kinder gibt. Spiegel Online (2015)  
<http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/medikamente-fuer-kinder-deshalb-gibt-es-so-wenige-a-1037882.html> (01.08.2016)
43. Lippert HD, Felder A: Rechtliche Rahmenbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten in der Notfallmedizin. Notfall Rettungsmed 13:795–800 (2010)
44. Magnus D, Merkel R: Normativ-rechtliche Grundlagen der Forschung an Nichteinwilligungsfähigen. In: Boos J, Merkel R, Raspe H, Schöne-Seifert B (Hrsg) Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 109-134 (2008)
45. Magnus D: Nicht einwilligungsfähige volljährige Patienten. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H (Hrsg) Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen, Springer, Heidelberg, S. 353-358 (2014)
46. Male C: Bessere Arzneimittel für Kinder. Monatsschr Kinderheilkd 161:301–307 (2013)
47. Mehlitz A: Die rechtliche Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen nach der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes – zugleich ein Beitrag zum Verständnis der §§ 40, 41 AMG. Jur Dissertation, Freie Universität Berlin (2007)
48. Mühlbauer B: Unabhängige klinische Forschung im Kindesalter und die 12. AMG-Novelle. Monatsschrift Kinderheilkd 152:321-325 (2004)
49. Müller C: EMA erteilt dritte PUMA-Zulassung. DZ.online (2016)  
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/10/06/ema-erteilt-dritte-puma-zulassung> (14.02.2017)
50. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung des Beschlusses des 118. Deutschen Ärztetages 2015 in Frankfurt am Main
51. Ohne Angabe: 12. Novelle zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG): Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelentwicklung. Der Arzneimittelbrief 38:81-83 (2004)

## 6 Literaturverzeichnis

52. Pharma-Fakten: Klinische Studien mit Kindern fordern Studienzentren und Unternehmen besonders (2015)  
<https://www.pharma-fakten.de/news/details/251-klinische-studien-mit-kindern-fordern-studienzentren-und-unternehmen-besonders/> (28.06.2016)
53. Rascher W: Arzneimittelforschung mit Kindern - Ethisch geboten oder bedenklich? (2011)  
<http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/fb-21-09-2011-rascher.pdf>  
(14.02.2017)
54. Richter-Kuhlmann EA: Klinische Prüfungen: Am Ziel vorbei. Dtsch Arztebl 100: A-3210 (2003)
55. Röhrig B, du Prel JB, Blettner M: Studiendesign in der klinischen Forschung. Dtsch Arztebl Int 106: 184–189 (2009)
56. Schubert S, Lippert HD, Fegert JM, Kölch M: Industrieunabhängige Forschung an Kindern und die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes. Monatsschr Kinderheilkd 155:152–156 (2007)
57. Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R: Probleme der pädiatrischen Pharmakotherapie und deren internationale Lösungsansätze. Monatsschr Kinderheilkd 150:218–225 (2002)
58. Stapel U: Die Arzneimittelgesetze 1961 und 1976. Dt. Apotheker-Verl., Stuttgart (1987)
59. Statistisches Bundesamt: Genesis-Online Datenbank. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (13.0.2.2017)
60. Stollorz V: Experimente an Kindern? Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung (2003)  
<http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/gesundheits-experimente-an-kindern-1131708.html> (06.10.2016)
61. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V). Bundesgesetzblatt (Bundesanzeiger) I, Nr. 42 (08 2004)
62. Weimann A, Kern BR, Löffler M, Sablotzki A, Thiele F, Brunkhorst FM: Der Einschluss von Intensivpatienten in klinische Studien. Med Klin Intensivmed Notfmed 108:303–310 (2012)

## 6 Literaturverzeichnis

63. Wehres-Losch E: Die Anmeldung klinischer Prüfungen in Deutschland nach der 12. AMG-Novelle. Erste Erfahrungen und kritische Aspekte aus Sicht der pharmazeutischen Industrie. Masterarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2005)
64. Wirth T, Brockmann D, Palkowitsch L, Debatin K-M: Ulm University Medicine - 2015 Research and Teaching. Ulm University Medicine, Ulm (2015)
65. WMA (Weltärztebund): Declaration of Helsinki. (1975)  
<http://ethics.iit.edu/ecodes/node/3931> (07.03.2017)
66. WMA (Weltärztebund): Deklaration von Helsinki. Deutsche Übersetzung der Bundesärztekammer (2013)  
[http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf) (07.03.2017)
67. ZEKO: Statut der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (2012)  
<http://www.zentrale-ethikkommission.de/downloads/Statut20120420.pdf> (18.08.2013)
68. ZEKO: Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung. Dtsch Arztebl 94: A-1011-1012 (1997)
69. Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031)

Danksagung

## **Danksagung**

*Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

**Lebenslauf**

*Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*