

**Gutachten Nr. 51 vom 12. März 2012
in Bezug auf die Veröffentlichung von
Ergebnissen von Experimenten am
Menschen**

Inhalt

Befassung

Anlagen 1 bis 4 zum Gutachten : siehe getrenntes Dokument

Eingangsbetrachtung

Zusammenfassung

1. Registrierung und Veröffentlichung
 - 1.1. Unzureichende Berichterstattung über Forschungsergebnisse
 - 1.2. Prospektive Eintragung in ein öffentliches Register
 - 1.3. Veröffentlichung sämtlicher Forschungsergebnisse
2. Rolle der Ethik-Ausschüsse für die Medizin
 - 2.1. Handbuch des Europarates für die Ethik-Ausschüsse für die Forschung (Research Ethics Committees)
 - 2.2. Richtlinie der Niederländischen Zentralkommission für menschenbezogene Forschung (*Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*)
3. Allgemeiner Standpunkt und Empfehlungen
 - 3.1. Kontext
 - 3.2. Allgemeiner Standpunkt zur Veröffentlichung von Forschungsergebnissen
 - 3.3. Empfehlungen
 - a. Empfehlung bezüglich der Mittel der Ethik-Ausschüsse für die Medizin: eine Vorbedingung
 - b. Empfehlung bezüglich der ethischen Bewertung und der Nachverfolgung der Prüfpläne durch die Ethik-Ausschüsse für die Medizin
 - c. Empfehlung im Rahmen der eventuellen Abänderung der EU-Richtlinie 2001/20/EG

Anlagen 1 bis 4 zum Gutachten : siehe getrenntes Dokument

Befassung

Am 15. Oktober 2008 richtete Dr. G. Bauherz, Vorsitzender des Ethik-Ausschusses der Krankenhäuser IRIS Sud (HIS, Brüssel), folgende Frage an den Beratenden Bioethik-Ausschuss (Auszug aus seinem Schreiben):

„Der HIS-Ethik-Ausschuss diskutiert regelmäßig das Problem der Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien, die ihr vorgelegt werden.

Vor allem bei Studien über Arzneimittel oder Therapietechniken (devices) wissen wir nicht, was mit den Ergebnissen der Studien geschieht, wenn diese negativ sind.

Wir möchten gerne wissen, ob sich der Beratende Ausschuss dazu geäußert hat und, falls dies nicht der Fall ist, möchten wir diese Problematik gerne mit Ihnen besprechen.“

In der Plenarsitzung vom 17. November 2008 wurde die Frage für zulässig erklärt und an den verkleinerten Ausschuss „Klinische Forschung“ verwiesen, was dem Antragsteller auch in einem Brief vom 19. Januar 2009 mitgeteilt wurde. Das dritte Mandat des Ausschusses lief am 20. April 2009 aus, sodass die Frage an das vierte Mandat weitergegeben wurde, was unter anderem erklärt, warum die Erstellung dieses Gutachtens so lange gedauert hat.

Der verkleinerte Ausschuss „Klinische Forschung“ hat die Frage wie folgt neu formuliert: „Darf/muss ein Ethik-Ausschuss für die Medizin (EKM) bei der ethischen Analyse eines Prüfplans für ein Experiment an Menschen prüfen, wie die – positiven, negativen oder irrelevanten – Untersuchungsergebnisse veröffentlicht oder bekanntgemacht werden sollen?“

Das Gutachten befasst sich als Einleitung mit dem Begriff „klinische Prüfung“. Danach werden die Fragestellung, der Kontext und die Empfehlungen zusammengefasst.

Der Kontext wird in den Punkten 1 und 2 näher beschrieben. Punkt 1 schildert zum Beispiel die Problematik der unzureichenden Berichterstattung über Untersuchungsergebnisse. Er geht auf die Notwendigkeit ein, klinische Prüfungen vorab oder prospektiv zu registrieren und deren Ergebnisse zu veröffentlichen. In Punkt 2 geht es um die mögliche Rolle der Ethik-Ausschüsse. Punkt 3 schließt mit dem allgemeinen Standpunkt und den Empfehlungen des Beratenden Bioethik-Ausschusses.

Es folgen schließlich einige Anlagen mit ergänzenden Informationen.

Eingangsbetrachtung

Als Erstes erläutern wir einige Begriffe, die im Gutachten verwendet werden. Die Definition der klinischen Prüfung kann nämlich je nach Instanz oder Einrichtung verschieden sein.

In der EU-Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen wird eine eher enge Definition verwendet: Als klinische Prüfungen gelten nur interventionelle Studien über (am Menschen getestete) Arzneimittel. Der belgische Gesetzgeber hat bei der Umsetzung der EU-Richtlinie im Gesetz vom 7. Mai 2004 über Experimente am Menschen die Definition der klinischen Prüfung aus der Richtlinie übernommen (Art. 2, 7°):

„klinische Prüfung: jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen“.

Der Anwendungsbereich des belgischen Gesetzes reicht jedoch viel weiter als diese interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln, wie folgende Definition von „Experiment“ in Art. 2, 11° zeigt:

„Experiment: jede am Menschen durchgeführte Prüfung, Studie oder Untersuchung im Hinblick auf die Weiterentwicklung der Kenntnisse im Bereich der Ausübung der Gesundheitspflegeberufe, wie erwähnt im Königlichen Erlass Nr. 78 vom 10. November 1967 über die Ausübung der Gesundheitspflegeberufe.“

Das Gesetz sieht eine Ausnahme in Art. 3 § 2¹ vor: Rein retrospektive Studien fallen nicht in den Anwendungsbereich des Gesetzes.

Weiter im Gutachten werden wir feststellen, dass auch der niederländische Gesetzgeber umfassendere Vorschriften für die medizinisch-wissenschaftliche Forschung eingeführt hat als diejenigen, die in der EU-Richtlinie vorgesehen sind.

Die *Food and Drug Administration* (FDA) in den Vereinigten Staaten arbeitet ebenfalls mit einer Definition der klinischen Prüfung, die breiter gefasst ist als in der EU-Richtlinie. Der Europarat und die Weltgesundheitsorganisation gehen bei dieser Definition noch weiter.

Auf den folgenden Seiten ist der Begriff „klinische Prüfungen“ im breiten Sinne auszulegen, d.h. im Sinne von „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung“, was auch besser dem Anwendungsbereich des belgischen Gesetzes entspricht, das sich auf Experimente am Menschen bezieht, die zur Weiterentwicklung der Kenntnisse im Bereich der Ausübung der Gesundheitspflegeberufe beitragen. Wenn jedoch auf die EG-Richtlinie 2001/20/EG verwiesen wird, geht es nur um interventionelle Studien mit Arzneimitteln (siehe auch die obenerwähnte Definition der „klinischen Prüfung“ in der belgischen Gesetzgebung).²

¹ Art. 3, §2: „Vorliegendes Gesetz ist nicht anwendbar auf rein retrospektive Studien auf der Grundlage von Daten aus der Vergangenheit, die in Patientenakten, medizinischen Akten oder in Verwaltungsakten oder Datenbanken aufgenommen sind, sofern durch diese Studien keinerlei neue Daten mit Bezug auf diese Patienten gewonnen werden.“

² Im einleitenden Bericht zum Gutachten Nr. 13 vom 9. Juli 2001 über Experimente am Menschen definiert der Ausschuss in Punkt B. den Begriff „Experiment“. Er erläutert auch die einzelnen Phasen des biomedizinischen Experiments mit potentiell medikamentösen Substanzen, was in diesem Gutachten einer interventionellen Studie mit Arzneimitteln entspricht.

Siehe Webseite:

www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr

Zusammenfassung

Dr. G. Bauherz, Vorsitzender des Ethik-Ausschusses der Krankenhäuser IRIS Sud (HIS, Brüssel), unterbreitete dem Beratenden Bioethik-Ausschuss das Problem, dass die Mitglieder des Ethik-Ausschusses oft nicht wissen, was mit den Ergebnissen von Studien über Arzneimittel oder Therapietechniken geschieht, wenn diese negativ sind.

Der Beratende Bioethik-Ausschuss hat diesen Antrag auf Gutachten wie folgt **neu formuliert**:
Darf/muss ein Ethik-Ausschuss für die Medizin (EKM) bei der ethischen Analyse eines Prüfplans für ein Experiment an Menschen prüfen, wie die – positiven, negativen oder irrelevanten – Untersuchungsergebnisse veröffentlicht oder bekanntgemacht werden sollen?

Ausgangspunkt des Gutachtens ist die Problematik der unzureichenden Berichterstattung über Untersuchungsergebnisse („publication bias“).

Im letzten Jahrzehnt wurden mehrere Initiativen mit dem Ziel ergriffen, die Transparenz – und somit auch die Integrität – der wissenschaftlichen Forschung zu fördern, unter anderem Initiativen zur obligatorischen prospektiven Registrierung von klinischen Prüfungen in öffentlichen Verzeichnissen und Richtlinien für die Veröffentlichung von Untersuchungsergebnissen.

So empfiehlt das für Mitglieder von Ethik-Ausschüssen für die Forschung bestimmte Handbuch des Europarates (2010), dass Forscher nach Abschluss ihrer Forschungsarbeit (1) einen Bericht oder eine Übersicht ihrer Befunde bei der Bewertungskommission einreichen, die die Forschung ursprünglich bewertet hat, und (2) ihre ursprünglichen Vorschläge für die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften oder deren Bekanntmachung mit anderen Mitteln bestätigen. Um der verzerrten Veröffentlichung der Forschungsergebnisse entgegenzuwirken, wird in dem Handbuch des Europarates auch vorgeschlagen, die ethische Billigung durch die ethischen Bewertungskommissionen von einer prospektiven Registrierung des Prüfplans in einem öffentlichen Register abhängig zu machen. Außerdem müssten diese Kommissionen immer darauf drängen, die vollständigen Forschungsergebnisse zu veröffentlichen.

Als konkretes Beispiel kann hier auf die Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrags“ (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) hingewiesen werden, mit der die Niederländische Zentralkommission für menschenbezogene Forschung (*Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*) die medizinisch-ethischen Bewertungskommissionen (METC) beauftragt zu prüfen, ob die Prüfpläne keine abwegigen Einschränkungen in Bezug auf die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen enthalten.

Ausgehend von dem **allgemeinen Standpunkt**, dass es eine ethische Pflicht ist, alle Ergebnisse – egal ob positiv, negativ oder irrelevant – wissenschaftlicher Forschung am Menschen zu veröffentlichen, gibt der Beratende Bioethik-Ausschuss den belgischen Behörden folgende **Empfehlungen**.

- a. Die Ethik-Ausschüsse für die Medizin müssen ausreichende Mittel erhalten, damit sie ihren Auftrag ordnungsgemäß ausführen können.
- b. Die Ethik-Ausschüsse für die Medizin müssen den Auftrag erhalten, (1) zu prüfen, welche Maßnahmen in den Prüfplänen für die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse vorgesehen sind, und (2) die Prüfpläne, für die sie ein befürwortendes Gutachten abgegeben haben, bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse zu verfolgen.
- c. Das Problem der Veröffentlichung der vollständigen Forschungsergebnisse muss auf europäischer Ebene angepackt werden, zum Beispiel im Rahmen der Novellierung der EU-Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen.

1. Registrierung und Veröffentlichung

Der Beratende Bioethik-Ausschuss hat in seinem Gutachten Nr. 13³ die ethische Problematik erörtert, die Experimente am Menschen mit sich bringen.

Darin geht er speziell auf die Notwendigkeit ein, alle am Menschen durchgeführten klinischen Prüfungen⁴ prospektiv zu registrieren und deren Ergebnisse möglichst umfassend zu veröffentlichen, um eine unzureichende Berichterstattung über wissenschaftliche Befunde – es geht hier um die Problematik des sogenannten „publication bias“ – zu vermeiden.

1.1. Unzureichende Berichterstattung über Forschungsergebnisse

Forschungsergebnisse sind statistisch relevant oder nicht. Die Einstufung von Ergebnissen als positiv oder negativ, günstig oder ungünstig, wichtig oder bedeutungslos ist an sich schon eine Auslegung.⁵ Ergebnisse werden zum Beispiel generell als positiv betrachtet, wenn sie die vor der klinischen Prüfung aufgestellte Hypothese bestätigen: Ein neu entwickeltes Arzneimittel zum Beispiel schneidet statistisch erheblich besser ab als das Vergleichsmedikament (Placebo oder Standardbehandlung).⁶ Abgesehen von der Feststellung, ob ein statistisch relevanter Unterschied vorliegt, muss auch das Ausmaß der etwaigen Unterschiede analysiert werden.

Wenn die Einstufung statistisch relevanter und nichtrelevanter Ergebnisse als „positiv“, „negativ“ oder „bedeutungslos“ die Verbreitung dieser Ergebnisse beeinflusst, kann es zu einer unzureichenden Berichterstattung, einem sogenannten „publication bias“ der Ergebnisse kommen. Wenn zum Beispiel die positiven Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit eines neu entwickelten Arzneimittels stärker verbreitet werden als die weniger positiven oder bedeutungslosen Ergebnisse, kann es zu einer Überschätzung der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels kommen.⁷

NIHR-Bericht 2010

Im Rahmen seines *Health Technology Assessment Programme* hat das National Institute for Health Research (Vereinigtes Königreich) im Februar 2010 den Forschungsbericht „Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases“ veröffentlicht.

Wie der Titel angibt, ist dieser Bericht eine Aktualisierung eines ersten im Juli 2000 erschienenen Berichts⁸, der unter anderem zu dem Schluss kam, dass Studien mit relevanten oder günstigen Ergebnissen stärker und schneller verbreitet werden⁹ als Studien mit nichtrelevanten oder

3 Gutachten Nr. 13:

www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr

4 Definition der klinischen Prüfung im breiten Sinn, siehe auch Eingangsbetrachtung

5 Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. (2010), „Dissemination and publication of research findings : an updated review of related biases“. *Health Technol Assess*, 14(8), 234 S., S. 2.

Den vollständigen Bericht, im Folgenden abgekürzt als „NIHR-Bericht 2010“, finden Sie im Internet: www.hta.ac.uk/project/1627.asp.

6 Rasmussen N, Lee K, Bero L. (2009), „Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs“, *Trials*, 10:116, siehe S. 4.

Siehe Webseite: www.trialsjournal.com/content/10/1/116.

7 NIHR-Bericht 2010, S. 2.

8 Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. (2000), „Publication and related biases“, *Health Technol Assess*, 4(10), 115 S.

Den vollständigen Bericht finden Sie auf der Internetseite <http://www.hta.ac.uk/project/1051.asp>.

9 Der NIHR-Bericht verwendet den breiteren Begriff „Verbreitung“ oder „dissemination“, weil die Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift nur eine der Möglichkeiten ist, Forschungsergebnisse zu verbreiten, siehe NIHR-Bericht, S. 2.

ungünstigen Ergebnissen, obschon der Umfang, die Richtung und die Auswirkung des „publication bias“ nicht genau bekannt sind.¹⁰

Die Aktualisierung von 2010 kommt zu einem ähnlichen Schluss¹¹, nämlich dass die Verbreitung von Forschungsergebnissen ein verzerrter Prozess ist, dessen wirkliche Auswirkung unbekannt ist. Dies müsste bei Entscheidungen, die auf der Grundlage schlüssiger Angaben (*evidence-based*) getroffen werden, berücksichtigt werden. In dieser Aktualisierung wird auf jüngste Initiativen zur prospektiven Registrierung klinischer Prüfungen und auf Richtlinien für die Berichterstattung über Forschungsergebnisse hingewiesen, aber es wird auch unterstrichen, dass die prospektive Registrierung von Grundlagenforschung, von Frühphasen¹² klinischer Prüfungen und von Beobachtungsstudien noch zu wenig entwickelt ist. Prospektive Registrierung ist nur dann nützlich, um die Verzerrung bei Veröffentlichungen („publication bias“) zu verringern, wenn auch die Ergebnisse der registrierten Studien zugänglich sind. Für „systematic reviews“ wird vorgeschlagen, systematisch nach veröffentlichten und nichtveröffentlichten Studien zu suchen, um die Auswirkungen des „publication bias“ zu minimieren.

Untersuchungsbeispiele für das Phänomen unzureichender Berichterstattung und damit zusammenhängenden Problemen, die zum Auftauchen von Falschinformationen in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur führen.

In einer Untersuchung von Turner et al.¹³ werden die Berichte der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) über die bei der FDA registrierten klinischen Prüfungen von zwölf Antidepressiva verglichen mit den Ergebnissen, die darüber in wissenschaftlichen Veröffentlichungen erschienen waren. Über die 74 registrierten klinischen Prüfungen – an denen insgesamt 12.564 Patienten teilnahmen – wurde in 31 % der Fälle nichts veröffentlicht (~3.449 Testpersonen). Fast alle veröffentlichten Studien (94 %) gaben positive Ergebnisse an, während nach Aussage aller FDA-Berichte – d.h. sowohl der veröffentlichten als der nichtveröffentlichten Daten – nur die Hälfte (51 %) positiv war. Von den 36 Studien mit negativem oder zweifelhaftem Ergebnis wurden 22 nicht veröffentlicht. 11 der 14 wohl veröffentlichten Studien enthielten Ergebnisse, die zu Unrecht als positiv angegeben wurden. In dieser Studie wurde also nicht nur eine unzureichende Berichterstattung über die Forschungsergebnisse samt Verzerrung der Veröffentlichungen zugunsten klinischer Prüfungen mit einem positiven Ergebnis festgestellt, sondern auch eine Verdrehung der Ergebnisse selbst: Die Daten von Studien mit einem negativen Ergebnis wurden in den Veröffentlichungen so vorgestellt, als sei ihr Ergebnis positiv.

Ein anderes Beispiel, auf das ein Artikel von McGauran et al.¹⁴ hinweist, betrifft eine Studie 900 klinischer Prüfungen von 90 neuen, von der amerikanischen FDA genehmigten Arzneimitteln. Veröffentlicht wurden nur die Ergebnisse von 43 % der klinischen Prüfungen. Ferner wurde in diesen Veröffentlichungen eine selektive Berichterstattung über die Ergebnisse festgestellt: Negative Ergebnisse wurden positiv dargestellt; die Ergebnisdaten schienen die

Siehe diesbezüglich auch D. (2008), „The obligation to publish and disseminate results“, in *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel J.E. et al., Oxford University Press, S. 795-807, siehe S. 796.

10 NIHR-Bericht 2010, S. 1.

11 NIHR-Bericht 2010, S. III und XI

12 NIHR-Bericht 2010, S. 83: „Efforts so far have focused on the registration, publication and disclosure of confirmatory phase III/IV trials due to the perceived immediate consequences“. Das bedeutet jedoch nicht, dass es in späteren Phasen von klinischen Prüfungen keine Verzerrung der Forschungsergebnisse mehr gibt.

13 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, and Rosenthal R. (2008), „Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy“, *New England Journal of Medicine* 358, S. 252-260.

Siehe auch Doornbos B, de Jonge P, Bockting CLH. (2008), „Selectieve publicatie van onderzoek met antidepressiva: gevolgen voor de richtlijn ‘Depressie’“, *Ned Tijdschr Geneesk.*, 2008, 21 Juni, 152(25), S. 1406-1408.

14 McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler Y-B, Kölsch H, Kaiser T. (2010), „Reporting bias in medical research – a narrative review“, *Trials*, 2010, 11:37, 15 S.

Siehe Webseite: www.trialsjournal.com/content/11/1/37

Dieser Artikel enthält eine Liste mit mehr als 250 Referenzartikeln, von denen einige sich mit den Referenzen aus dem NIHR-Bericht 2010 überschneiden.

Schlussfolgerungen nicht zu bestätigen; über Nebenwirkungen wurde zu wenig berichtet; positive sekundäre Ergebnisse wurden hervorgehoben, negative primäre Ergebnisse jedoch nicht¹⁵.

Es wurden zahlreiche andere vergleichbare Studien über verzerrte Veröffentlichungen („publication bias“) unternommen. Der NIHR-Bericht umfasst zum Beispiel eine Liste mit 537 Referenzartikeln. Eines der Ziele dieses „health technology assessment“ bestand nämlich darin, die ab 1998 veröffentlichten empirischen Studien über „publication bias“ und damit zusammenhängende Verzerrungen zu identifizieren und zu beurteilen.

Wichtig ist auch, dass die Ergebnisvariablen oder die Endpunkte einer klinischen Studie sorgfältig ausgesucht und die Einschränkungen dieser Variablen oder Endpunkte erläutert werden. Hochman und McCormick¹⁶ weisen zum Beispiel darauf hin, dass die Verwendung von Substitutionskriterien¹⁷ oder kombinierten Bewertungskriterien anstelle von klinischen Kriterien oder der krankheitsspezifischen Sterblichkeit anstelle der Gesamtsterblichkeit oder die Mitteilung der relativen statt der absoluten Risiken - ohne entsprechende Erläuterung von deren Einschränkungen - zu irreführenden Ergebnissen führen kann, was Ärzten, Patienten und Entscheidungsträgern die Auslegung erschwert.

In einem Artikel von Lexchin et al.¹⁸ wird behauptet, Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen gesponsort würden, enthielten mehr positive Forschungsergebnisse als dieselben Arzneimittelstudien, die von Forschern erstellt würden, die nicht im Auftrag der Pharmaindustrie arbeiteten.

Steen¹⁹ behauptet in seinem Artikel, 85 % der von der Industrie gesponsorten klinischen Prüfungen kämen zu positiven Ergebnissen, während es nur 50 % bei den Studien seien, die mit öffentlichen Geldern finanziert würden. Das kann auch mit der Tatsache zusammenhängen, dass die Industrie mehr spätere Studienphasen prüft, in denen ein positives Ergebnis wahrscheinlicher ist als in der Anfangsphase einer Forschung.

Notwendigkeit einer adäquaten Berichterstattung

Adäquate Berichterstattung über klinische Prüfungen ist sowohl aus wissenschaftlichen als aus ethischen Gründen von Bedeutung.²⁰

15 Zuerst sind die vorab - d.h. vor Durchführung der Forschung“ definierten primären und sekundären Ergebnisvariablen von den Ergebnisvariablen zu unterscheiden, die per „post hoc analyse“ bestimmt werden. Nachfolgende Beschreibung bezieht sich auf die zuerst genannten Ergebnisvariablen: siehe www.consort-statement.org/resources/glossary/m---p/outcome-primary-and-secondary/ :

“outcome, end point: An outcome variable of interest in the trial (also called an end point). Differences between groups in the outcome variable(s) are believed to be the result of the differing interventions. The primary outcome is the outcome of greatest importance. Data on secondary outcomes are used to evaluate additional effects of the intervention.”

(Freie Übersetzung) Ergebnis, Bewertungskriterium: eine für die Forschung bedeutende Ergebnisvariable (auch Bewertungskriterium genannt). Es wird angenommen, dass Gruppenunterschiede bei der (den) Ergebnisvariablen die Folge unterschiedlicher Interventionen sind. Das Primärergebnis ist das wichtigste Ergebnis. Angaben über Sekundärergebnisse werden verwendet, um die zusätzlichen Auswirkungen der Intervention zu beurteilen.

16 Hochman M, McCormick D. (2011), “End point selection and relative (versus absolute) risk reporting in published medication trials”, *Gen Intern Med* , 6(11):1246–52, DOI: 10.1007/s11606-011-1813-7.

17 Ein Substitutionskriterium sind zum Beispiel die Blutdruckwerte; das klinische Kriterium ist hier die Krankheitsanfälligkeit/Sterblichkeit.

18 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. (2003) “Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality : systematic review, *BMJ*, 31 mai 2003, vol. 329, S. 1167-1170.

19 Steen GR. (2011), “Misinformation in the medical literature: what role do error and fraud play?”, *JMedEthics*, 2011, vol. 37, S. 498-503, siehe S. 502.

20 Siehe Chalmers, I., “Underreporting research is scientific misconduct”, Kurzfassung in *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel, J.E. et al., Johns Hopkins University Press, 2003, S. 411-414, siehe S. 411-412. [Der Artikel wurde ursprünglich veröffentlicht in *JAMA* 263 (1990), S.1405-1408]

Siehe auch NIHR-Bericht 2010, S. X.

Siehe auch Rennie D. (2008), “The obligation to publish and disseminate results”, in *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel J.E. et al., Oxford University Press, S. 795-807, siehe S. 795.

Dadurch, dass „ungünstige“, „uninteressante“ Ergebnisse nicht veröffentlicht oder dass Ergebnisse ohne ausreichende Einzelheiten vorgestellt werden (unzureichende Berichterstattung/selektive Berichterstattung), kann es vorkommen, dass Patienten länger als nötig ineffiziente und vielleicht sogar schädliche Pflege erhalten oder dass ihnen länger als nötig eine effizientere Behandlung vorenthalten wird.²¹

Patienten und gesunde Freiwillige, die an klinischen Prüfungen teilnehmen, leisten einen bedeutenden Beitrag zum Fortschritt der wissenschaftlichen Kenntnisse. Die inadäquate Berichterstattung und die Nichtveröffentlichung aller Ergebnisse tun den Testpersonen Unrecht, die freiwillig und aus altruistischen Beweggründen heraus an den Prüfungen teilgenommen haben.

Dies kann auch zur Folge haben, dass begrenzte Ressourcen und Mittel nicht optimal eingesetzt und somit vergeudet werden.

Außerdem wird dadurch die Integrität der wissenschaftlichen Forschung aufs Spiel gesetzt. Wenn markante Forschungsergebnisse stärker verbreitet werden als irrelevante Befunde, verliert die Gültigkeit einer Forschungssynthese an Wert.²²

Welche Akteure sind betroffen?

Im NIHR-Bericht von 2010 wird darauf hingewiesen, dass die unzureichende Berichterstattung von Forschungsergebnissen oder die Verzerrung von Veröffentlichungen die Folge eines Zusammenspiels von Interessen von Forschern, Bewertungspersonen, Herausgebern und Sponsoren sein kann – mit der Anmerkung, dass das Ausmaß, in dem sie dafür verantwortlich sind, jedoch unterschiedlich sein kann. Trotz der Tatsache, dass verschiedene komplexe Faktoren beim Zustandekommen des „publication bias“ eine Rolle spielen, wird in dem NIHR-Bericht behauptet, es sei möglich, den „publication bias“ bis zu einem gewissen Grad zu vermeiden und dessen Auswirkung zu minimieren. Dazu werden in dem Bericht Maßnahmen vorgeschlagen, zum Beispiel eine Anpassung der Veröffentlichungspolitik für Forschungsergebnisse, die Möglichkeit elektronischer Veröffentlichungen, die Offenlegung der Forschungsergebnisse, die prospektive Registrierung von Studien und die Erstellung breitangelegter Studien zur Bestätigung der Ergebnisse kleinformatiger Forschungsarbeiten.²³

Auch die World Medical Association weist in Artikel 30 der 6. Fassung der Erklärung von Helsinki (Seoul, Oktober 2008) auf eine Reihe ethischer Verpflichtungen der betroffenen Akteure hin: (freie Übersetzung)

„Autoren, Redakteure und Herausgeber haben allesamt ethische Verpflichtungen hinsichtlich der Veröffentlichung von Forschungsergebnissen. Autoren sind verpflichtet, die Ergebnisse ihrer Forschung an Menschen öffentlich zugänglich zu machen; sie müssen auch vollständige und genaue Berichte vorlegen. Sie haben dabei die für die Abfassung von Berichten verabschiedeten ethischen Richtlinien zu beachten. Sie haben dabei die für die Abfassung von Berichten verabschiedeten ethischen Richtlinien zu beachten. Sowohl negative und unbedeutende als positive Ergebnisse müssen veröffentlicht oder anderweitig öffentlich zugänglich gemacht werden. Die Finanzierungsquellen, die Mitgliedereinrichtungen und die Interessenkonflikte müssen in der Veröffentlichung angegeben werden.“

Siehe auch Strehl D. (2012), „Normative arguments and new solutions for the unbiased registration and publication of clinical trials“, *Journal of Clinical Epidemiology* (Elsevier), 65 (2012) S. 279-281 [Epub 2011 Oct 18/19] – Internetseite: www.open-project.eu/publications.

21 Siehe auch NIHR-Bericht, S. 39-40.

Siehe auch Sandercock P. (2011 copyright) „Negative results: why do they need to be published?“, *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, S. 32-33, siehe S. 32.

Siehe Webseite: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full.

22 NIHR-Bericht 2010, S. X.

23 NIHR-Bericht 2010, S. 50-51.

Forschungsberichte, in denen die Grundsätze dieser Erklärung nicht eingehalten werden, dürfen nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.“²⁴

Iain Chalmers²⁵ unterstreicht ebenfalls die Verantwortung der Ethik-Ausschüsse für die Forschung. Sie leisten nur halbe Arbeit, wenn sie eine klinische Prüfung gutheißen, danach aber nicht überprüfen, ob die Studie in Übereinstimmung mit der vorgelegten Akte durchgeführt wurde und ob adäquat über die Forschungsergebnisse berichtet wurde.

Auf der Grundlage des NIHR-Berichts 2010 kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass unzureichende Berichterstattung über Forschungsergebnisse eine komplexe, aber bedeutende Angelegenheit ist, weil sie Auswirkungen auf die Integrität der wissenschaftlichen Forschung hat. In vielen Artikeln und im NIHR-Bericht wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, (1) die Prüfplandaten (einschließlich der Definition der Primärergebnisse) vorab in öffentliche Verzeichnisse einzutragen und (2) die vollständigen Forschungsergebnisse zugänglich zu machen.

1.2. Prospektive Eintragung in ein öffentliches Register

Die Eintragung klinischer Prüfungen vor Prüfungsbeginn in ein öffentliches Verzeichnis ist ein erster Schritt, um unzureichende Berichterstattung oder „publication bias“ aufzuzeigen und zu überprüfen, ob die Gefahr besteht, dass wissenschaftliche Befunde falsch wiedergegeben werden. Nach einer solchen Eintragung kann nämlich später überprüft werden, ob die Ergebnisse einer klinischen Prüfung veröffentlicht oder bekanntgemacht wurden. Auf diese Weise kann auch festgestellt werden, ob die Prüfung noch läuft oder warum sie vorzeitig abgebrochen wurde. Ferner können die mitgeteilten Forschungsergebnisse mit den anfänglich registrierten Forschungsergebnissen verglichen werden.²⁶

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass ein neuer Artikel 19 in die sechste Fassung der Erklärung von Helsinki (Seoul, Oktober 2008) eingefügt wurde, der ausdrücklich bestimmt, dass die prospektive Eintragung klinischer Prüfungen notwendig ist (freie Übersetzung):

„Jede klinische Prüfung muss in ein öffentliches Verzeichnis eingetragen werden, bevor die erste Testperson angeworben wird.“²⁷

In einem Arbeitspapier²⁸ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden folgende Vorteile der prospektiven Eintragung klinischer Prüfungen in öffentliche Verzeichnisse aufgezählt:

24 Originalfassung: „Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.“

25 Chalmers I. „Underreporting research is scientific misconduct“, Kurzfassung in *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press, 2003, S. 411-414, siehe S. 413-414.

26 Idem, siehe S. 414.

Siehe auch NIHR-Bericht 2010, S. X.

Siehe auch Askie L, Ghersi D, Simes J. (2006), „Prospective registration of clinical trials“, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, S. 237-239, siehe S. 237. 52, S. 237-239, siehe S. 237.

27 Originalfassung: „Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.“

28 Ghersi D, Clarke M, Berlin J, Gülmezoglu AM, Kush R, Lumbiganon P, Moher D, Rockhold F, Sim I, Wager E. (2008), „Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper“, *Bulletin of the World Health Organization*, 86(6), S. 492-493, siehe S. 492.

Siehe auch Chalmers I, Altman DG. (1999), „How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing“, *Lancet*, vol. 353, S. 490-493, siehe S. 491.

- Sie kann die Anwerbung von Testpersonen für klinische Prüfungen erleichtern, da potentielle Teilnehmer und Gesundheitsversorger auf diesem Weg über das Bestehen der Studien informiert werden.²⁹
- Die unnötige Doppelung einer Studie, die andernorts bereits läuft oder gelaufen ist, kann vermieden werden.

Der Jahresbericht 2010 der „Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek“ (CCMO) unterstreicht ebenfalls, dass sich Patienten in zunehmendem Maße für die Erforschung „ihrer“ Krankheit interessieren und dass sie manchmal gezielt versuchen, an klinischen Prüfungen teilzunehmen, durch die sie Zugang zu innovativen Behandlungsmethoden erhalten können.³⁰

Diese Transparenz ermöglicht es Sponsoren auch, ihre Mittel auf Forschungsgebieten einzusetzen, in denen es noch wenig faktisch belegte (*evidence-based*) Kenntnisse gibt. Auch diejenigen, die Übersichten von Forschungsergebnissen erstellen, zum Beispiel die Autoren von „systematic reviews“, Meta-Analysen und Praxisrichtlinien, können so effizient und eindeutig alle Prüfungen erfassen, die auf ihrem Interessengebiet durchgeführt wurden oder noch laufen.³¹

Wie im folgenden Punkt dargelegt, wird die Bedeutung der vorherigen oder prospektiven Eintragung klinischer Prüfungen (Phase II-, III- und IV-Prüfungen³²) von verschiedener Seite erkannt. Die Freigabe von Informationen über die Phase I-Studien, die sogenannten *First-into-man*-Studien, ist jedoch umstrittener.³³

Bestehende Initiativen und Standpunkte/Richtlinien

Es folgt eine kurze Übersicht einer Reihe bestehender Initiativen und Standpunkte/Richtlinien über die prospektive Eintragung von Forschungsprüfplänen. In Anlage 1 gehen wir näher auf einige von ihnen ein.

29 Siehe auch „WHO clinical trials initiative to protect the public“, *Bulletin of the World Health Organization*, January 2006, 84(1), S. 10-11, siehe S. 11.

Siehe auch Askie L, Ghersi D, Simes J. (2006), „Prospective registration of clinical trials“, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, S. 237-239, siehe S. 237. 52, S. 237-239, siehe S. 237.

30 CCMO-Jahresbericht 2010, S. 32.

31 Siehe auch Askie L, Ghersi D, Simes J. (2006), „Prospective registration of clinical trials“, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, S. 237-239, siehe S. 237. 52, S. 237-239, siehe S. 237.

32 Im einleitenden Bericht zum Gutachten Nr. 13 des Beratenden Bioethik-Ausschusses vom 9. Juli über Menschenversuche werden die vier aufeinanderfolgenden Phasen der klinische Prüfung wie folgt beschrieben (unter B. Definitionen):

„Phase I betrifft die erste Verabreichung des Mittels, im Prinzip an eine kleine Gruppe gesunder Freiwilliger [A.d.R.: meistens bei gesunden Freiwilligen, aber nicht immer, wie z.B. bei Krebsmitteln] mit dem Ziel, die Toleranz zu testen, die für den Menschen maximal verträgliche Dosis und die Mindestdosis, bei der das Produkt noch wirkt, zu ermitteln, und die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Produktes zu analysieren..

Phase II betrifft Versuche mit einer begrenzten Gruppe von Personen, die an einer Krankheit leiden, für die das Produkt bestimmt ist, um festzustellen, ob es wirksam ist, welchen therapeutischen Nutzen es hat, wie das Verhältnis zwischen den Risiken und den Vorteilen der Verabreichung ist, und um nach der besten Dosis und der besten Verabreichungsweise im Hinblick auf die erwünschte Wirkung zu suchen.

In Phase III werden Studien an einer großen Anzahl, meistens in vergleichbaren Gruppen eingeteilter Kranker nach einer strikten Methodik (Randomisierung) durchgeführt. Bei diesen Studien geht es um die mittelfristige Toleranz und die Wirksamkeit, sodass man das Verhältnis zwischen den Vor- und Nachteilen (Nebenwirkungen und Kosten) einschätzen kann. In dieser Phase können auch nützliche Informationen für die Verschreiber des Produkts zusammengetragen werden. Wenn die Erprobung schlüssig ist, kann man erwägen, das Produkt zu vermarkten und die Schritte für die Erteilung der Markteinführungserlaubnis zu unternehmen.

Phase IV umfasst die Studien nach der Markteinführung des Produktes. Mit diesen Studien erfährt der Hersteller mehr über das Produkt: über mögliche Wechselwirkungen mit anderen Behandlungen, die Entdeckung neuer Wirkungen, seltene oder späte Nebenwirkungen, usw.“

33 NIHR-Bericht 2010, S. 83.

Siehe auch Anhang 3, Punkt 3. Anwendungsbereich: „Die in Punkt 4 genannten Informationen, die in Eudrapharm gespeichert werden müssen, betreffen klinische Prüfungen der Phase I, II, III und IV, (...).“

Europäische Union (EMA)

Die Prüfpläne für interventionelle klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, die der EU-Richtlinie 2001/20/EG unterliegen, müssen prospektiv in der EudraCT-Datenbank gespeichert werden. Anfang 2011 wurde das Register der klinischen Prüfungen (*Clinical Trials Register*³⁴) gestartet, in dem das Europäische Arzneimittelamt (EMA) eine Reihe Informationsfelder der EudraCT-Datenbank bekanntmacht. Die Europäische Kommission umschreibt die Bedeutung dieses Schrittes wie folgt:

„Diese Informationen können für Patienten, Pflegepersonal und Angehörige von Gesundheitsberufen nützlich sein, die sich für laufende oder bereits abgeschlossene Prüfungen interessieren. Gleichzeitig können transparentere Informationen zu weiteren Forschungsarbeiten beitragen und dazu führen, dass Studien besser geplant werden, weniger Patienten einbezogen werden müssen und unnötige Doppelarbeit vermieden wird. Weitere potenzielle Nutzer dieser Art von Informationen sind die Pharma-Industrie, Hochschulen, wissenschaftliche Einrichtungen und Regulierungsbehörden.“³⁵

Die Vereinigten Staaten (FDA)

In den Vereinigten Staaten besteht bereits seit Februar 2000 ein vergleichbares öffentliches Verzeichnis der *Food and Drug Administration* (FDA) in das klinische Prüfungen vor ihrem Beginn eingetragen werden, siehe www.clinicaltrials.gov.

WHO (World Health Organisation)

Auch die Weltgesundheitsorganisation strebt mit ihrer *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) eine vollständige Übersicht der klinischen Prüfungen an: Sie will so eine größere Transparenz und Gültigkeit von faktisch begründeten (*evidence-based*) wissenschaftlichen Kenntnissen erreichen.³⁶

Die WHO geht ebenfalls von einer breiteren Definition der klinischen Prüfung aus als die EU-Richtlinie 2001/20/EG (siehe weiter in Anlage I, B.2;).

Die Niederlande (CCMO)

Die Niederlande besitzen wie Belgien eine Gesetzgebung, deren Anwendungsbereich breiter ist als der Anwendungsbereich der EU-Richtlinie 2001/20/EG.

In den Niederlanden sammelt die Zentralkommission für menschenbezogene Forschung (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) über ihr Portal <https://ToetsingOnline.ccmo.nl> die Daten der Forschungsprüfpläne, die von den anerkannten medizinisch-ethischen Bewertungskommissionen (*Medisch-ethische toetsingscommissies*, METC) bewertet werden, sowie ihre Entscheidungen. Für neue Prüfungen, die den METC ab 1. November 2009 zur Beurteilung vorgelegt werden, werden die Kerndaten des Allgemeinen Beurteilungs- und Eintragungsformulars automatisch bekanntgemacht ab dem Augenblick, wo die medizinisch-ethische Bewertungskommission (METC), die die Prüfung beurteilt hat, diese Daten in ToetsingOnline eingetragen hat. Seit 2010 wird hier eine Ausnahme für Phase-1-Prüfungen gemacht: Die Bekanntmachung der Kerndaten des ABR-Formulars erfolgt 6 Monate³⁷, nachdem die METC sie in ToetsingOnline eingetragen hat. (siehe Beilage 1, C).

34 <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

35 Siehe Anhang 3, Punkt 1. Einleitung; Ende des zweiten Absatzes.

36 Siehe www.who.int/ictcp/en/ "The mission of the WHO International Clinical Trials Registry Platform is to ensure that a complete view of research is accessible to all those involved in health care decision making. This will improve research transparency and will ultimately strengthen the validity and value of the scientific evidence base."

37 CCMO Jahresbericht 2020, S. 32 - Internetseite : www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF

Belgien (Beratender Bioethik-Ausschuss und FAAG)

In Belgien gibt es derzeit zwei Internetseiten, auf denen Informationen über klinische Prüfungen (Experimente) registriert werden, aber diese sind nicht öffentlich zugänglich.

Der Beratende Bioethik-Ausschuss unterhält eine Internetseite, auf der die Ethik-Ausschüsse für die Medizin (EKM) jährlich a posteriori über ihre Tätigkeit berichten. So werden u.a. der Titel und die Charakteristika der Experimente mitgeteilt, die den EKM zur Begutachtung vorgelegt wurden. Es handelt sich hier sowohl um Experimente, die in den Anwendungsbereich des belgischen Gesetzes vom 7. Mai 2004 über Experimente am Menschen fallen, als um Experimente, die nicht darunter fallen. Ferner berichten die EKM auch über die von ihnen angeschnittenen ethischen Themen. Auf der Grundlage dieser Angaben erstellt der Beratende Bioethik-Ausschuss jährlich einen Bericht über die Tätigkeit der EKM. Es handelt sich hier um einen Bericht a posteriori, in den nur die globalen Daten einfließen.

Für Experimente, die in den Anwendungsbereich des belgischen Gesetzes fallen, aber keine interventionellen klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln im Sinne der EU-Richtlinie 2001/20/EG³⁸ sind, ist ex ante eine einmalige belgische Nummer auf einer Internetseite zu beantragen, die von der Föderalen Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (FAAG) verwaltet wird.

Die interventionellen klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, auf die sich die EU-Richtlinie bezieht³⁹, werden automatisch prospektiv in der EudraCT-Datenbank gespeichert, in der eine Reihe Informationsfelder über das Register der klinischen Prüfungen (Clinical Trials Register) öffentlich konsultiert werden können.

Zu erwähnen ist, dass innerhalb der FAAG ein Projekt zur Erstellung einer interaktiven Internetseite⁴⁰ läuft, auf der klinische Prüfungen demnächst eingetragen und nachverfolgt werden können.

Herausgeber (ICMJE)

Auch die Verlagswelt hat eine bedeutende Initiative ergriffen. Weil das *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) 2004 beschlossen hat, nur noch klinische Prüfungen, die prospektiv⁴¹ in ein amtliches öffentliches Verzeichnis eingetragen wurden, für eine Veröffentlichung in Betracht zu ziehen, wurde 2005 ein Anstieg der Anzahl registrierter klinischer Prüfungen um mehr als 70 % festgestellt⁴² (siehe Anlage 1, B.4.).

Pharmazeutische Industrie (IFPMA)

Die pharmazeutische Industrie hat erkannt, dass es interessant ist, Gesundheitsversorgern, Patienten und anderen Personen Zugang zu Informationen über klinische Prüfungen zu verschaffen, gibt allerdings zu bedenken, dass bei diesem Informationsangebot auch die Privatsphäre, geistige Eigentumsrechte und das Vertragsrecht zu berücksichtigen sind. (siehe auch Anlage 1, B.7.)

³⁸ Oder, mit anderen Worten, alle Experimente, die in den Anwendungsbereich des belgischen Gesetzes vom 7. Mai 2004 über Experimente am Menschen fallen, mit Ausnahme von klinischen Prüfungen.

³⁹ Oder, mit anderen Worten, die klinischen Prüfungen im Sinne des Gesetzes vom 7. Mai 2004 über Experimente am Menschen.

⁴⁰ Siehe auch das Rundschreiben Nr. 512 der FAAG (2008), Punkt 3: „Ziel der interaktiven Internetseite ist, die Kommunikation zwischen den einzelnen Beteiligten bei der Genehmigung eines Experiments (Sponsor – federführender Ethik-Ausschuss – lokaler Ethik-Ausschuss – FAAG) zu verbessern“ – siehe Internetseite: www.fagg-afmps.be/fr/items/circulaires/2002-2008/

⁴¹ Sowohl das ICMJE als die WHO definieren prospektive Registrierung als die Eintragung einer klinischen Prüfung in ein Verzeichnis, bevor der erste Teilnehmer angeworben wird.

⁴² NIHR-Bericht 2010, S. 54 [mit Verweis auf Zarin DA, Tse T, Ide NC. (200). „Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005“, *N Engl J Med* 2005; 353:2779987].

Einige Bemerkungen

Prospektive Registrierung kann nur zu mehr Transparenz in der wissenschaftlichen Forschung beitragen, wenn die Daten vollständig registriert werden und auch aussagekräftig sind. Aus der Studie einer Stichprobe von 5 % der klinischen Prüfungen, die im Zeitraum Juni 2008 bis Juni 2009 prospektiv in einem Verzeichnis registriert wurden, das Teil der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO ist, geht hervor, dass wichtige Daten oft fehlten oder dass die Informationen unvollständig oder nichtssagend waren⁴³ (siehe Anlage 1, Punkt B.2.).

Laut NIHR-Bericht 2010 sind solche Verzeichnisse nur nützlich, wenn die Daten von Autoren von *systematic reviews* und Meta-Analysen in ihre Suchstrategien⁴⁴ übernommen werden und mit ihren Ergebnissen verglichen werden können. So können klinische Prüfungen, von denen keine Forschungsergebnisse bekannt sind, effizient ausfindig gemacht werden; der Grund dafür (die Prüfungen laufen noch, wurden vorzeitig abgebrochen, ...) ⁴⁵ kann ebenfalls herausgefunden werden, und die veröffentlichten Ergebnisse können anhand der vorab aufgestellten Forschungshypothese und mit den im Prüfplan beschriebenen Primär- und Sekundärergebnissen (*primary/secondary outcomes*) oder mit den vollständigen Forschungsdaten überprüft werden.

Einige Schlussfolgerungen

Ein erster, absolut notwendiger Schritt zur Vermeidung einer unzureichenden Berichterstattung oder einer verzerrten Veröffentlichung (*publication bias*) von Forschungsergebnissen besteht darin, eine weltweite prospektive Registrierung klinischer Prüfungen – in ihrer breiten Definition und unter Einbeziehung der Grundlagenforschung – anzustreben. Diese Registrierung kann erst dann effektiv zu mehr Transparenz beitragen, wenn die registrierten Daten vollständig und aussagekräftig sind und regelmäßig aktualisiert werden. Die Initiative des ICMJE zeigt ferner, dass prospektive Registrierung nur dann effizient ist, wenn sie Pflicht ist.

1.3. Veröffentlichung sämtlicher Forschungsergebnisse

Eine sorgfältige prospektive Registrierung klinischer Prüfungen reicht nicht aus, um die Transparenz der wissenschaftlichen Forschung zu garantieren. Auch die Forschungsergebnisse müssen dauerhaft zugänglich sein, wobei die Aufbewahrung vielleicht am besten einer unabhängigen Instanz übertragen werden sollte.

Im Idealfall müssten somit alle klinischen Prüfungen von Anfang an in öffentliche Register eingetragen werden. Später müssten dann auch alle Forschungsergebnisse darin registriert werden. Jede neue Prüfung ist ja die Fortsetzung früherer Forschungsarbeit.

Auch die pharmazeutische Industrie interessiert sich für die vorherige oder prospektive Registrierung klinischer Prüfungen, äußert jedoch Vorbehalte bei wettbewerbssensiblen Informationen⁴⁶. Was die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen angeht, zeigt sich die pharmazeutische Industrie noch vorsichtiger: Sie befürwortet bis auf weiteres die Veröffentlichung der Ergebnisse von Phase IV-Prüfungen und folglich auch von Phase III-Prüfungen (siehe Anlage 1, B.7.). Zu Recht hält die Industrie auch den Schutz des geistigen

43 Viergever RF, Ghersi D. (2011), "The quality of registration of clinical trials", PLoS ONE, February 2011 6(2), e14701, S. 1-8 - Webseite:

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014701>

44 NIHR-Bericht 2010, S. 83.

45 NIHR-Bericht 2010, S. 56.

46 Siehe Anhang 1, B.2.: Die pharmazeutische Industrie hat Bedenken gegen die prospektive Freigabe von Informationen über die Informationsfelder 10, 13, 17, 19 und 20, aber die WHO hält an der prospektiven Registrierung und Veröffentlichung aller Informationsfelder fest. Die besagten Informationsfelder sind: 10. Scientific Title - 13. Intervention(s) - 17. Target Sample Size - 19. Primary Outcome(s) - 20. Key Secondary Outcomes.

Eigentumsrechts und des Vertragsrechts für wichtig. Durch ein vorzeitiges Bekanntwerden von Forschungsergebnissen, zum Beispiel ehe die Patentierung geregelt ist, kann ein Unternehmen einen bedeutenden Wettbewerbsvorteil verlieren.

Um eine größere Transparenz der wissenschaftlichen Forschung zu erreichen, befürworten Spielmans und Parry⁴⁷ in ihrem Artikel einen besseren Zugang zu den vollständigen „rohen“ Forschungsdaten (*raw data*). Die Clinical Trial Registers, in denen die Prüfpläne vorab registriert werden, haben das Problem der unzureichenden Berichterstattung oder der selektiven Berichterstattung nicht gelöst. Herausgeber, Prüfer und andere Personen müssten im Idealfall überprüfen, ob die veröffentlichten Daten mit den „rohen“ Forschungsdaten und mit dem vorab registrierten Prüfplan übereinstimmen. Auch die Berichte, die den Regulierungsbehörden wie der FDA übermittelt werden, müssten öffentlich zugänglich sein, weil oft eine Diskrepanz zwischen den dort offengelegten Daten und den in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlichten Daten festgestellt wird.⁴⁸

Nicht nur pharmazeutische Unternehmen, sondern auch Verleger haben kommerzielle Interessen, die gegen die Vorteile eines breiten Zugangs zu akkuraten Daten für die Wissenschaft abgewogen werden müssen. Auch Verleger möchten die Verbreitung der Forschungsergebnisse kontrollieren (siehe Anlage 1, B.4., u.a. Ingelfinger-Regel) und weisen auf die Notwendigkeit gegenseitiger Begutachtung (Peer Review)⁴⁹ hin. Übrigens bevorzugen auch sie die Veröffentlichung klinischer Prüfungen mit „positiven“ Ergebnissen⁵⁰.

Spielmans und Parry verweisen in ihrem Artikel auf eine mögliche Lösung, die von Richard Smith stammt, einem ehemaligen Herausgeber des *British Medical Journal*. Sein Vorschlag besteht darin, Forschungsprüfpläne und -ergebnisse nur noch in einem Online-Register und in Zeitschriften nur noch Debatten über die Gültigkeit der Forschungsstudien zu veröffentlichen. Diese Lösung ist vielleicht kurios, aber nach Meinung beider Autoren gibt es wenig Belege dafür, dass gegenseitige Begutachtung (Peer Review) zu einer bedeutend besseren Berichterstattung über Forschungsergebnisse führt.⁵¹

Im NIHR-Bericht 2010 wird in diesem Zusammenhang auch darauf hingewiesen, dass elektronische Veröffentlichung die Möglichkeit bietet, über unbegrenzten Veröffentlichungsraum zu verfügen, sodass mehr Informationen und Daten zugänglich gemacht werden können. Die Studien könnten zum Beispiel auch anhand des Forschungsziels und der angewandten Methodik beurteilt werden – und nicht nur nach der unmittelbaren Relevanz der Ergebnisse für die Praxis. Verleger elektronischer Zeitschriften könnten auch die Veröffentlichung von Studien mit negativen oder irrelevanten Ergebnissen unterstützen.⁵²

Schließlich ist zu erwähnen, dass Transparenz der Forschungsergebnisse auch erforderlich ist, um Wissenschaftsmisbrauch wie das bewusste Zurückhalten negativer Ergebnisse oder das Verzerrern von Forschungsbefunden aufzuspüren.

47 Spielmans GI, Parry PI. (2010), "From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents". *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010(7), S. 13-29 – Siehe Webseite: i.bnet.com/blogs/spielmans-parry-ebm-to-mbm-jbioethicinqu-2010.pdf

48 Idem, siehe S. 25-26.

49 NIHR-Bericht 2010, S. 51-52.

50 Spielmans GI, Parry PI. (2010), "From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents". *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010(7), S. 13-29, siehe S. 26.

51 Idem, S. 26. (mit Hinweis auf Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F. (2007) "Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies", *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2].

52 NIHR-Bericht 2010, S. 52-53.

Siehe auch Chalmers I. "Underreporting research is scientific misconduct", Kurzfassung in *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press, 2003, S. 411-414, siehe S. 413-414.

Siehe auch Sandercock P. (2011 copyright) "Negative results: why do they need to be published?", *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, S. 32-33, siehe S. 33.

Webseite: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full.

Bestehende Initiativen und Standpunkte/Richtlinien

Auch hier folgt eine kurze Übersicht über eine Reihe von Initiativen und Standpunkte/Richtlinien, die auf internationaler und europäischer Ebene bestehen, um die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen zu unterstützen. In Anlage 1 gehen wir näher auf einige von ihnen ein.

Die Vereinigten Staaten (FDA)

Wie bereits erwähnt, besteht seit Februar 2000 in den Vereinigten Staaten ein öffentliches Verzeichnis, in das klinische Prüfungen vor ihrem Beginn eingetragen werden. Mit dem *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007* (27. September 2007) wurde dieses Verzeichnis 2007 durch die Aufnahme der Ergebnisse klinischer Prüfungen erweitert (siehe auch Anlage 1, B.1.).

Ferner hat ein Unterausschuss der *US Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues*, nämlich das *“International Research Panel”* unter anderem empfohlen⁵³, dass die Staaten die Registrierung sämtlicher Forschungsstudien, die mehr als ein Mindestrisiko enthalten, und die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse zur Pflicht machen. Eine größere Transparenz und Überwachung der Forschung ist auch erforderlich, damit Forscher und Forschungseinrichtungen zur Verantwortung herangezogen werden können, wenn Regeln, Normen u. dgl. verletzt werden.

Die Europäische Union (EMA)

Wie bereits erwähnt, hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) am 22. März 2011 das Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregistre.eu>) gestartet, in dem Informationsfelder der Prüfpläne, die prospektiv in der EudraCT-Datenbank gespeichert werden, veröffentlicht werden. Vorläufig sind die Ergebnisse aller registrierten klinischen Prüfungen noch nicht öffentlich zugänglich, aber laut einem Entwurf der Europäischen Kommission vom 1. Juni 2010⁵⁴, der zur öffentlichen Konsultation vorgelegt wurde, ist dies das Ziel⁵⁵. Für die klinischen Prüfungen wird vorgeschlagen, der EMA die Ergebnisse spätestens innerhalb von zwölf Monaten nach deren Beendigung – unabhängig davon, ob die Prüfung wie vorgesehen abgeschlossen oder vorzeitig beendet wurde – zu übermitteln, damit die EMA die Ergebnisse in die EudraCT-Datenbank aufnehmen kann. Für pädiatrische Prüfungen wird diese Frist auf sechs Monate verkürzt. Der Öffentlichkeit müssten die Ergebnisse ferner innerhalb von fünf Werktagen, nachdem der EMA ein gültiger Datensatz übermittelt wurde, über das Clinical Trials Register zugänglich sein (siehe auch Anlage 1, A.2.). Ende 2011 ging das OPEN-Projekt, das von der Europäischen Kommission mitfinanziert wird (7th Framework Programme), an den Start. Das Projekt dauert 24 Monate: vom 1. November 2011 bis zum 31. Oktober 2013. Hauptziel ist zu prüfen, wie die unzureichende Berichterstattung über negative Ergebnisse unterbunden werden kann („to Overcome the failure to Publish nEgative fiNDings“). Die Partner, die Zielsetzungen und angestrebten Ergebnisse sowie die einzelnen Arbeitspakete (*work packages*) werden auf der Internetseite www.open-project.eu beschrieben. Im vierten Arbeitspaket wird zum Beispiel eine Bewertung der Maßnahmen und Arbeitsabläufe der Ethik-Ausschüsse für die Medizin bei der

53 “US commission recommends increased protection for people in research after reviewing 1940s syphilis study”, BMJ 2011; 343.d5577 (veröffentlicht am 2. September 2011) - Originalfassung: *“Greater transparency and monitoring of research are needed to hold investigator and institutions responsible and accountable for violations of rules, standards and practices. Governments should consider requiring all research involving more than minimal risk to be registered and results reported”*.

54 Dokument vom 1. Juni 2010, Referenz: SANCO/C/8/SF D(2010) 326416: Implementing technical guidance – List of fields for result-related information to be submitted to the 'EudraCT' clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57 (2) of Regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01, Draft – submitted for public consultation. Siehe Webseite: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf

55 Dieses Register wird nach und nach ausgebaut.

Verhinderung „von publication bias“ stattfinden.⁵⁶

Europarat (Europäisches Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin)

Der Europarat widmet in seinem Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung zum Übereinkommen von Oviedo über Menschenrechte und Biomedizin auch der Verfügbarkeit von Forschungsergebnissen einen Artikel. Dessen Grundsätze wurden in dem unlängst erschienenen Handbuch für die Mitglieder von Ethik-Ausschüssen, die Prüfpläne bewerten, näher erläutert. In diesem Handbuch geht der Europarat auch auf die Rolle dieser Ausschüsse ein, darüber zu wachen, dass Forschungsergebnisse bekanntgemacht werden. Punkt 2 geht näher auf die „Rolle der Ethik-Ausschüsse für die Medizin“ ein.

WHO (World Health Organisation)

Innerhalb der Weltgesundheitsorganisation ist eine Arbeitsgruppe zu folgender Schlussfolgerung gekommen (siehe Anlage 1, B.2.) (Übersetzung):

„Die Ergebnisse aller klinischen Prüfungen müssen der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.“⁵⁷

Erklärung von Helsinki der WMA (*World Medical Association*)

Wie bereits erwähnt, unterstreicht Artikel 30 der 6. Fassung der Erklärung von Helsinki (Seoul, Oktober 2008) die Bedeutung vollständiger Transparenz bei der Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Forschung und stellt klar, dass Autoren, Redakteure und Herausgeber allesamt ethische Verpflichtungen hinsichtlich der Veröffentlichung von Forschungsergebnissen haben.⁵⁸

Wissenschaftliche Einrichtungen

Der „Königliche Kodex für die wissenschaftliche Forschung in Belgien“⁵⁹ ist eine Gemeinschaftsinitiative der Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux Arts de Belgique, der Académie Royale de Médecine de Belgique, der Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten und der Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, die vom FÖD Wissenschaftspolitik unterstützt wird. Dieser Kodex legt die großen Prinzipien einer verantwortungsvollen Wissenschaftspraxis fest.

Auch die europäischen wissenschaftlichen Einrichtungen betonen die Notwendigkeit, sämtliche Ergebnisse klinischer Prüfungen bekanntzumachen und dazu integrierte Datenbanken für klinische Forschung zu entwickeln (siehe Anlage 1, B.5 und B.6).

Die CONSORT-Gruppe ist ein internationales Netzwerk, dem Forscher („trialists“), Methodologen („methodologists“) und Redakteure medizinischer Fachzeitschriften angehören. Diese Gruppe hat eine Erklärung ausgearbeitet – die jüngste *CONSORT-Mitteilung* stammt aus dem Jahre 2010 -, die einen faktisch belegten (*evidence-based*) Mindestsatz an Empfehlungen für die Berichterstattung über randomisierte klinische Prüfungen (RKP) („randomized clinical trials“) enthält (www.consort-statement.org).

Aus dieser Gruppe heraus ist 2006 auch das EQUATOR-Projekt entstanden, das eine Verbesserung der Verlässlichkeit und des Wertes von medizinischer Forschungsliteratur durch eine transparente und akkurate Berichterstattung über die Prüfungen anstrebt. Die offizielle Einweihung des EQUATOR-Netzwerks fand 2008 in London statt (www.equator-network.org).

56 „Work Package 4: Evaluation of policies and procedures of research ethics committees to prevent and monitor publication bias.“

57 Originalfassung: „The findings of all clinical trials must be made publicly available“.

58 Nähere Einzelheiten unter Punkt 1.1 Unzureichende Berichterstattung über Forschungsergebnisse – Welche Akteure sind betroffen?

59 Siehe www.belspo.be/belspo/organisation/publ/Eth_code_fr.stm

Diese Dachorganisation umfasst Forscher („researchers“), Redakteure medizinischer Fachzeitschriften („medical journal editors“), Gutachter, Experten für die Ausarbeitung von Berichterstattungsrichtlinien („developers of reporting guidelines“), Forschungsfinanzierungsinstanzen („research funding bodies“), kurzum: all diejenigen, die ein Interesse an der Verbesserung der Qualität der Forschung **und** der Veröffentlichungen über die Forschungsprojekte haben.

Zu erwähnen ist auch, dass das *Journal of Negative Results in Biomedicine* 2002 erschienen ist (*open access peer-reviewed online journal*).⁶⁰

Einige Schlussfolgerungen

Zahlreiche Instanzen begreifen, wie wichtig es ist, alle Forschungsergebnisse zugänglich zu machen: nicht nur die generell „positiven“ Ergebnisse, die in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werden, sondern auch die Ergebnisse, die irrelevant oder negativ sind, und die vollständigen „rohen“ Forschungsergebnisse (*raw data*). Für eine echte faktisch belegte (*evidence-based*) Medizin ist auch eine völlige Transparenz der wissenschaftlichen Befunde erforderlich. Dem gegenüber stehen jedoch auch handfeste kommerzielle und wirtschaftliche Interessen, u.a. der pharmazeutischen Industrie. Trotzdem werden immer mehr Initiativen ergriffen, die eine vollständige Transparenz von Forschungsergebnissen anstreben.

60 NIHR-Bericht 2010, S. 53.

Siehe auch Webseite: www.jnrbm.com: “*Journal of Negative Results in BioMedicine is an open access, peer-reviewed, online journal that promotes a discussion of unexpected, controversial, provocative and/or negative results in the context of current tenets.*”

2. Rolle der Ethik-Ausschüsse für die Medizin

Darf/muss ein Ethik-Ausschuss für die Medizin bei der ethischen Bewertung eines Prüfplans für ein Experiment am Menschen prüfen, auf welche Weise die - positiven, negativen oder irrelevanten - Forschungsergebnisse veröffentlicht oder bekanntgemacht werden sollen?

Mit dieser Frage haben sich vor kurzem der Europarat und die „Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek“ beschäftigt.

2.1. Handbuch des Europarates für die Ethik-Ausschüsse für die Forschung (Research Ethics Committees) ⁶¹

Der Europarat hat am 7. Februar 2001 ein Handbuch für die Ethik-Ausschüsse für die Forschung (Research Ethics Committees) herausgegeben. Im Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung zum Übereinkommen von Oviedo über Menschenrechte und Biomedizin steht bereits in Artikel 28, dass dem Ethik-Ausschuss oder den zuständigen Behörden am Ende einer Forschung ein Bericht oder eine Zusammenfassung zu übermitteln ist.

Das Handbuch ist in erster Linie für interventionelle Forschung an Menschen gedacht, aber es wird vorausgeschickt, dass einige Punkte wie der Zugang zu Forschungsergebnissen relevant sind für alle biomedizinisch-wissenschaftlichen Forschungsprojekte, an denen Menschen beteiligt sind.⁶²

Das Handbuch unterscheidet drei Forschungsstadien⁶³. Wir vergleichen kurz einige Empfehlungen des Handbuchs mit den Bestimmungen der EU-Richtlinie 2001/20/EG über interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln und mit dem belgischen Gesetz vom 7. Mai 2004 über Experimente am Menschen⁶⁴.

a. Vor Beginn eines Forschungsprojekts

Im Handbuch steht, dass die Ethik-Ausschüsse für die Forschung die ethische Zumutbarkeit („ethic acceptability“) eines Forschungsprojekts beurteilen müssen („sein Hauptziel“).

b. Während des Forschungsprojektes

Laut Handbuch müssten die Ethik-Ausschüsse für die Forschung die von ihnen günstig bewerteten Forschungsprojekte verfolgen und sie erneut bewerten, falls während der Forschung neue wichtige Entwicklungen stattfinden oder relevante Kenntnisse erworben werden.

c. Nach Beendigung des Forschungsprojektes

Das Handbuch stellt fest, dass die Rolle der Ethik-Ausschüsse für die Forschung in diesem Stadium noch ziemlich begrenzt ist (freie Übersetzung):

„Die Rolle der Ethik-Ausschüsse für die Forschung nach Abschluss des Forschungsprojekts [...] ist derzeit eher begrenzt. Generell wird davon ausgegangen, dass das Fachwissen der Ethik-Ausschüsse für die Forschung nicht während dieses Zeitraums am wichtigsten ist. Ferner haben diese Ausschüsse

61 Siehe auch Anlage 1, B.3. und die Internetseite:
[www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF\(2011\)_fr.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_fr.pdf)

62 Handbuch für die Mitglieder von Ethik-Ausschüssen für die Forschung, 1 Das Handbuch: Ein Werkzeug für die Mitglieder der Ethik-Ausschüsse für die Forschung, 2. Absatz.

63 Handbuch für die Mitglieder von Ethik-Ausschüssen für die Forschung, 5.A.1. Rollen und Tätigkeiten der Ethik-Ausschüsse im Forschungsprozess.

64 In diesem Gesetz werden auch die Bestimmungen der EU-Richtlinie 2001/20/EG umgesetzt.

selten die gesetzliche Zuständigkeit, die Zeit und die Mittel, um dieses Ziel effizient zu verfolgen.“

Trotzdem betont das Handbuch, dass die Ethik-Ausschüsse für die Forschung auch prüfen müssten, ob auf transparente Weise über die Ergebnisse der von ihnen beurteilten Forschungsprojekte berichtet wird (freie Übersetzung):

„Eine andere ethische Verpflichtung der Forscher oder Sponsoren besteht darin, die Ergebnisse der Forschung durch eine ehrliche und adäquate Veröffentlichung bekanntzumachen. Manchmal werden Forschungsergebnisse, hauptsächlich „negative“ Ergebnisse, unterschlagen; eine solche tendenziöse Berichterstattung ist nicht nur unwissenschaftlich und unethisch, sondern kann auch für Patienten schädlich sein, zum Beispiel wenn nachteilige Wirkungen der Behandlungen vorenthalten werden. Obschon verschiedene Mechanismen eingeführt wurden, um eine transparente Berichterstattung über Forschungsergebnisse zu fördern – z.B. die Auflage, jede klinische Prüfung mit Arzneimitteln vor Beginn der Prüfung prospektiv in einer öffentlichen Datenbank zu registrieren (siehe Kapitel 6 – Unabhängige Überprüfung eines Forschungsprojektes durch einen Ethik-Ausschuss für die Forschung) können die Ethik-Ausschüsse für die Forschung weiterhin dazu beitragen, dass diese wichtige Frage nicht aus den Augen verloren wird, wenn es um die abgeschlossenen, von ihnen bewerteten Projekte geht.“

Das belgische Gesetz besagt, dass das Ende eines Experiments dem Ethik-Ausschuss mitgeteilt werden muss, der das befürwortende Gutachten zu dem Experiment abgegeben hat. Bei klinischen Prüfungen muss dies sicher auch der zuständigen staatlichen Behörde (der Föderalen Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte) mitgeteilt werden. Das Ende eines Experiments wird in diesem Fall auch in die EudraCT-Datenbank aufgenommen. Im Register der klinischen Prüfungen (*Clinical Trials Register*) wird pro Prüfplan auch angegeben, ob die Prüfung läuft oder beendet ist. Weder im belgischen Gesetz noch in der EU-Richtlinie ist eine verbindliche Veröffentlichung der Forschungsergebnisse vorgesehen. Wie in Punkt 1.3. bereits erwähnt, ist langfristig geplant, auch die Forschungsergebnisse der prospektiv in der EudraCT-Datenbank registrierten klinischen Prüfungen in diese Datenbank aufzunehmen und sie teilweise über das Register der klinischen Prüfungen (*Clinical Trials Register*) bekanntzumachen.

Kapitel 6 des Handbuchs beschreibt, woraus eine **unabhängige Beurteilung eines Forschungsprojektes durch einen Ethik-Ausschuss für die Forschung** besteht. Punkt 6.C. betrifft die Informationen, die diesem Ausschuss bereitgestellt werden müssen. Dazu gehören auch die Forschungsergebnisse (6.C.20) - für die folgende Empfehlungen abgegeben werden:

- **Bereitstellung der Ergebnisse für den Ethik-Ausschuss für die Forschung und die Prüfungsteilnehmer** (freie Übersetzung):

„[...] nach Beendigung des Forschungsprojekts müssen die Forscher einen Bericht oder eine Übersicht ihrer Befunde beim Ausschuss einreichen. Zu diesem Zeitpunkt müssen sie auch ihre ursprünglichen Vorschläge für die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse in wissenschaftlichen Zeitschriften oder für deren Bekanntmachung auf anderem Wege bestätigen.

Die allgemeinen Schlussfolgerungen müssen jedem Teilnehmer, der sie einsehen möchte, in verständlicher Form zur Verfügung gestellt werden. Obschon bei der Weitergabe dieser Informationen die Interessen von Dritten, zum Beispiel die des Sponsors der Forschung oder der Forscher selbst, gewahrt werden müssen, darf dies nicht als Vorwand benutzt werden, um die Teilnehmer ihres legitimen Rechts zu berauben, das Ergebnis des Forschungsprojekts zu erfahren, an dem sie teilgenommen haben. Eine vernünftige Frist kann jedoch zumutbar sein.“

Weder in der EU-Richtlinie noch im belgischen Gesetz steht ausdrücklich, dass außer dem Ende des Experiments (das wohl mitgeteilt werden muss) auch dessen Ergebnisse dem Ethik-Ausschuss für die Forschung, der das befürwortende Gutachten zum Projekt abgegeben hat, der zuständigen Behörde im Falle einer interventionellen Prüfung mit Arzneimitteln (FAAG) oder den Prüfungsteilnehmern zur Verfügung gestellt werden müssen.

Wie bereits erwähnt, wird in einem Entwurf der Europäischen Kommission wohl vorgeschlagen, künftig auch die Ergebnisse klinischer Prüfungen innerhalb von maximal zwölf Monaten nach Beendigung des Forschungsprojekts über das Register der klinischen Prüfungen bekanntzugeben, unabhängig davon, ob die klinische Prüfung abgeschlossen ist oder vorzeitig beendet wurde. Für pädiatrische Prüfungen wird die Frist auf sechs Monate verkürzt (siehe Anlage 1, A.2.).

- **Bereitstellung der Ergebnisse zu wissenschaftlichen und Gesundheitszwecken:** (freie Übersetzung aus dem Handbuch des Europarates)

„Forschungsergebnisse müssen veröffentlicht werden, gleichgültig ob sie die Hypothese untermauern („positive“ Ergebnisse), die Hypothese widerlegen („negative“ Ergebnisse) oder ob sie keinerlei Schlussfolgerung erlauben.“ [...]

Im Zusatzprotokoll zur Oviedo-Konvention „Biomedizinische Forschung“ wird verlangt, dass dem medizinischen Ethik-Ausschuss am Ende einer Studie ein Bericht oder eine Zusammenfassung vorgelegt wird. Im Fall eines vorzeitigen Studienabbruchs muss darüber hinaus ein Bericht vorgelegt werden, der die Gründe für den Abbruch enthält. Weiterhin wird im Protokoll verlangt, dass die Ergebnisse nach einem angemessenen Zeitraum öffentlich zugänglich zu machen sind und dass die Schlussfolgerungen der Forschungsarbeit interessierten Teilnehmern zur Verfügung gestellt werden sollen. Der medizinische Ethik-Ausschuss muss sich daher vergewissern, dass die Forscher eine Vorgehensweise für die Veröffentlichung formuliert haben und dass sie diese mit allen externen Sponsoren der Forschungsarbeit abgesprochen haben, so dass sie nicht vertraglich daran gehindert sind, ihre Ergebnisse zu publizieren. Eine „angemessene Verzögerung“ für die Veröffentlichung ist vertretbar, damit z. B. eine Patentanmeldung nicht beeinflusst wird, doch sollte dies kein Vorwand sein, die Ergebnisse auf unabsehbare Zeit zurückzuhalten.

Es hat besondere Bedenken wegen der verzerrten Publikation von Forschungsergebnissen mit Bedeutung für neue Behandlungsmöglichkeiten gegeben, vor allem im Hinblick auf die Unterdrückung „ungünstiger“ Ergebnisse. Um dem entgegen zu wirken und die letztendliche Veröffentlichung der Ergebnisse zu gewährleisten, sollten die Forscher biomedizinische Forschungsprojekte bereits zu Beginn in einem öffentlich zugänglichen Register registrieren. Mitglieder von medizinischen Ethik-Ausschüssen können diesen Schritt hin zur Transparenz fördern, indem sie ihr befürwortendes Gutachten bei der ethischen Bewertung von solch einer Registrierung abhängig machen. Wenn innerstaatliches Recht eine an diese Bedingung geknüpfte Zustimmung nicht zulässt, können medizinische Ethik-Ausschüsse dennoch verlangen, dass die gesamten Forschungsergebnisse veröffentlicht werden.“

Weder in der EU-Richtlinie 2001/20/EG noch im belgischen Gesetz vom 7. Mai 2004 steht ausdrücklich, dass ein Ethik-Ausschuss für die Überprüfung der Veröffentlichungspolitik bei Forschungsprojekten zuständig ist. In den Niederlanden ist dies wohl vorgesehen.

2.2. Richtlinie der Niederländischen Zentralkommission für menschenbezogene Forschung (*Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*)

Am 13. November 2008 hat die Niederländische Zentralkommission für menschenbezogene Forschung (*Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*) ihre für die medizinisch-ethischen Bewertungskommissionen bestimmte Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrags“ (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) veröffentlicht; diese ist 2009 in Kraft getreten. Diese Richtlinie wurde 2010 bewertet, und am 30. August 2011 folgte die

abgeänderte Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrags“⁶⁵. Aus Artikel 3 wurde Artikel 4; Punkt c wurde überarbeitet und Punkt d hinzugefügt:

65 Abgeänderte CCMO-Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrags“ vom 30. August 2011: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF
(ursprüngliche CCMO-Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrags“ vom 13. November 2008: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf)

(freie Übersetzung⁶⁶)

„Artikel 4

Die Vereinbarung darf keine unzumutbaren Einschränkungen hinsichtlich der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse enthalten. Als unzumutbare Einschränkungen gelten auf jeden Fall:

- a. die Bedingung, dass eine Veröffentlichung nur erlaubt ist, nachdem sie vom Sponsor oder Prüfer genehmigt wurde;
- b. ein Recht des Sponsors oder Prüfers, die Veröffentlichung durch andere ohne Angabe von Gründen oder unter Angabe von Gründen, die die Bedeutung der Veröffentlichung der Daten nicht aufwiegen, zu verbieten;
- c. ein Verbot, die Daten oder einen Teil davon unter der Bedingung zu veröffentlichen, dass die beabsichtigte Veröffentlichung der anderen Partei vorgelegt werden muss, wenn die Frist, während der dieses Verbot gilt, mehr als neunzig Tage beträgt, außer bei besonderen Umständen, die eine längere Frist rechtfertigen können;
- d. ein Verbot oder Einschränkungen hinsichtlich der Veröffentlichung der Daten oder eines Teils davon, die zwölf Monate nach Beendigung des Forschungsprojekts weiterbestehen – ohne zwischenzeitliche Veröffentlichung der Ergebnisse;
- e. ein Alleinrecht auf Veröffentlichung für den Sponsor oder Prüfer, es sei denn, dies ist unter den gegebenen Umständen nicht als unzumutbar zu betrachten.“

Dieser Artikel wird wie folgt kommentiert (freie Übersetzung):

„Die Richtlinie [...] stellt fest, dass unzumutbare Einschränkungen bei der Veröffentlichung nicht zulässig sind [...]. Die Vertragsparteien können natürlich selbst bestimmen, wie die Veröffentlichung stattfinden soll, vorausgesetzt, als Ausgangspunkt wird postuliert, dass die Daten veröffentlicht werden und eine der Parteien nicht unzumutbar in ihren Möglichkeiten eingeschränkt wird, die Ergebnisse selbst bekanntzumachen. Als zumutbar ist zum Beispiel die Einschränkung zu betrachten, dass bei multizentrischen Prüfungen erst die

66 Originalfassung:

„Artikel 4

In de overeenkomst mogen geen onredelijke beperkingen zijn opgenomen ten aanzien van de openbaarmaking van de resultaten van het onderzoek. Als onredelijke beperkingen worden in elk geval opgevat:

- a. de voorwaarde dat openbaarmaking alleen is toegestaan na goedkeuring door de verrichter of uitvoerder;*
- b. een recht van de verrichter of uitvoerder om openbaarmaking door de ander te verbieden zonder opgaaf van redenen of onder opgaaf van redenen die niet opwegen tegen het belang van openbaarmaking van de gegevens;*
- c. een verbod op openbaarmaking van de gegevens of een deel daarvan onder de voorwaarde dat de voorgenomen openbaarmaking aan de andere partij moet worden voorgelegd, wanneer de termijn waarvoor dit verbod geldt meer dan negentig dagen is, behoudens bijzondere omstandigheden die een langere termijn kunnen rechtvaardigen;*
- d. een verbod op of beperkingen ten aanzien van openbaarmaking van de gegevens of delen daarvan dat voortduurt nadat twaalf maanden zijn verstreken na beëindiging van het onderzoek en publicatie van de resultaten is uitgebleven;*
- e. een alleenrecht op openbaarmaking van de verrichter of uitvoerder, tenzij dat in de gegeven omstandigheden als niet onredelijk moet worden beschouwd.”*

Der Unterschied zwischen „Sponsor“ und „Prüfer“ wird in Artikel 1 des niederländischen Gesetzes vom 26. Februar 1998 über Vorschriften für die medizinisch-wissenschaftliche Forschung an Menschen (*Wet houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, WMO) in der Fassung vom 1. März 2006 definiert:

(verrichter) „f. derjenige, der die wissenschaftliche Forschung übernimmt: Person, Firma, Institution oder Organisation, die die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Finanzierung auf sich nimmt; dies entspricht dem „Sponsor“, wie er im belgischen Gesetz vom 7. Mai 2004 über Experimente am Menschen beschrieben wird;

(uitvoerder) g. derjenige, der die wissenschaftliche Forschung durchführt: ein Arzt oder eine in Artikel 3 Punkt 2 erwähnte Person, die für die Durchführung der wissenschaftlichen Forschung an einem bestimmten Standort verantwortlich ist. Wenn ein Arbeitnehmer oder eine andere Hilfsperson mit der faktischen Durchführung beauftragt wird, wird derjenige, der diese Person benutzt hat, als derjenige angegeben, der die Forschung durchführt“; dies entspricht dem „Prüfer“, wie er im belgischen Gesetz vom 7. Mai 2004 über Experimente am Menschen beschrieben wird.

Originalfassung:

“f. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek;

g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder e, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert.”

zentrale Veröffentlichung aller Daten abgewartet wird, bevor einzelne Zentren oder Forscher ihre Ergebnisse bekanntmachen, insofern die zentrale Veröffentlichung innerhalb einer zumutbaren Frist stattfindet; dabei wird eine Frist von mehr als 12 Monaten als unzumutbar betrachtet. Ferner kann ein Sponsor bestimmen, dass beabsichtigte Veröffentlichungen der Forscher erst dem Sponsor vorgelegt werden, damit dieser innerhalb einer zumutbaren Frist darauf reagieren kann oder zum Beispiel die Chance bekommt, ein Patent anzumelden. Wichtig ist, dass die Parteien eventuelle Meinungsverschiedenheiten einvernehmlich beilegen können und dass keine der Parteien ein Vetorecht hat.“

Die niederländische CCMO stattet die medizinisch-ethischen Bewertungskommissionen (METC) also ausdrücklich mit der Zuständigkeit aus zu überprüfen, ob Forschungsvereinbarungen keine unzumutbaren Einschränkungen bei der Veröffentlichung von Forschungsergebnissen enthalten.

Ferner bezweckt dieselbe Richtlinie, die vorzeitige Beendigung von wissenschaftlichen Forschungsprojekten (Artikel 3) zu begrenzen, insofern in diesen Projekten bereits Experimente mit Prüfungsteilnehmern durchgeführt wurden.

Der CCMO formuliert dies in seinem Jahresbericht 2010 so (S. 42): (freie Übersetzung)
„Ziel der Richtlinie ist, die Bedeutung der Veröffentlichung von Forschungsergebnissen aufrechtzuerhalten und die vorzeitige Beendigung von Forschungsprojekten aus nicht medizinisch-wissenschaftlichen Gründen zu verhindern. Sollte dies nämlich der Fall sein, so könnten Prüfungsteilnehmer umsonst an einer klinischen Prüfung teilgenommen haben.“⁶⁷

Schließlich kann auch behauptet werden, dass die Niederlande den europäischen Initiativen und Entwicklungen voraus sind. Während die Kerndaten der Forschungsprüfungspläne, die unter das Gesetz über medizinisch-wissenschaftliche Forschung („WMO“-Gesetz - *medisch-wetenschappelijk onderzoek*) fallen, schon seit 2009 eingesehen werden können (<https://ToetsingOnline.ccmo.nl>), ist das erst seit dem 22. März 2011 bei Forschungsprüfplänen möglich, die in die EudraCT-Datenbank aufgenommen worden sind. Anzumerken ist auch, dass das niederländische Gesetz einen breiteren Anwendungsbereich hat als die EU-Richtlinie 2001/20/EG; in diesem Punkt entspricht es dem belgischen Gesetz. Bislang wurden keine Ergebnisse in das öffentliche Verzeichnis ToetsingOnline aufgenommen, aber die CCMO beabsichtigt, künftig eine Zusammenfassung davon zu registrieren (siehe Anlage 1, C.).

Auf diese Weise strebt die CCMO Transparenz sowohl in der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung als in ihrer (ethischen) Bewertung an.⁶⁸

Einige Schlussfolgerungen

Die Initiativen des Europarates und der niederländischen CCMO zeigen, dass die Tendenz dahin geht, Ethik-Ausschüssen die Zuständigkeit zu erteilen, bei der Genehmigung von Prüfprotokollen auch die Zumutbarkeit der Veröffentlichungspolitik hinsichtlich der Forschungsergebnisse zu überprüfen. Ferner müssten die Ethik-Ausschüsse für die Medizin die Möglichkeit haben, die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse zu verfolgen.

67 Originalfassung:

“De richtlijn beoogt het bewaken van het belang van openbaarmaking van de onderzoeksresultaten en het voorkomen van voortijdige beëindiging van onderzoek om niet-medisch-wetenschappelijke redenen. Dit kan immers tot gevolg hebben dat tot dan toe geïncludeerde proefpersonen voor niets hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek.”

68 CCMO Jahresbericht 2010 : Zusammenfassung S. 6.

3. Allgemeiner Standpunkt und Empfehlungen

3.1. Kontext

Publication bias und unzureichende Berichterstattung über Forschungsergebnisse – besonders über negative Ergebnisse – sind eine komplexe Angelegenheit, bei der verschiedene Akteure eine Rolle spielen.

Im vergangenen Jahrzehnt sind mehrere Initiativen mit dem Ziel entstanden, die Transparenz – und somit auch die Integrität – der wissenschaftlichen Forschung zu fördern.

Öffentliche Verzeichnisse, in denen Prüfpläne prospektiv registriert werden, bieten die Möglichkeit, die Durchführung klinischer Prüfungen zu verfolgen und deren Ergebnisse aufzuzeigen. Die pharmazeutische Industrie ist jedoch zurückhaltend bei der Freigabe von Informationen aus Prüfplänen, die die frühen Forschungsphasen betreffen. Diese Informationen können nämlich wettbewerbsrelevant sein.

Eine sorgfältige prospektive Registrierung in öffentlichen Registern reicht nicht aus, um Transparenz in der wissenschaftlichen Forschung zu garantieren. Auch die Forschungsergebnisse müssen zugänglich gemacht werden. Auch die pharmazeutische Industrie befürwortet Transparenz, weist jedoch auch auf den erforderlichen Schutz des Eigentumsrechts, des Vertragsrechts u. dgl. hin.

In unserem Land gibt es bis heute keine öffentlichen Verzeichnisse, in denen Prüfpläne prospektiv registriert werden. Dazu ist allerdings zu bemerken, dass alle interventionellen klinischen Prüfungen mit einem Arzneimittel vor ihrem Start in die europäische EudraCT-Datenbank eingetragen werden müssen. Seit Anfang 2011 kann ein Teil der Informationen dieser Datenbank im Register der klinischen Prüfungen oder unter <https://www.clinicaltrialsregister.eu> von der Öffentlichkeit eingesehen werden. Die Forschungsergebnisse selbst können noch nicht in die europäische Datenbank aufgenommen werden, aber ein Textentwurf der Europäischen Kommission zeigt, dass beabsichtigt wird, künftig auch die Ergebnisse zu registrieren. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) folgt diesbezüglich – mit einiger Verspätung – den Initiativen der amerikanischen FDA, die bereits seit 2007 Ergebnisse in das öffentliche Verzeichnis www.clinicaltrials.gov aufnimmt.

Was die Ethik-Ausschüsse betrifft, enthält das für die Mitglieder von Ethik-Ausschüssen für die Forschung bestimmte Handbuch des Europarates (2010) folgende Empfehlungen: Forscher müssen nach Beendigung des Forschungsprojektes (1) der ethischen Bewertungskommission, die das Forschungsprojekt ursprünglich bewertet hat, einen Bericht oder eine Übersicht ihrer Befunde übermitteln und (2) ihre ursprünglichen Vorschläge für die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften oder für deren Bekanntmachung über andere Kanäle bestätigen. Um eine verzerrte Veröffentlichung (*publication bias*) von Forschungsergebnissen zu vermeiden, wird empfohlen, die ethische Billigung durch die ethischen Bewertungskommissionen von der prospektiven Registrierung des Prüfplans in einem öffentlichen Verzeichnis abhängig zu machen. Außerdem müssten diese Kommissionen immer darauf drängen, die vollständigen Forschungsergebnisse zu veröffentlichen.

In den Niederlanden ist seit 2009 die Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrages“ (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) in Kraft. Laut dieser Richtlinie beauftragt die Zentralkommission für menschenbezogene Forschung (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) die medizinisch-ethischen Bewertungskommissionen (METC) zu prüfen, ob die Prüfpläne keine unzumutbaren Einschränkungen hinsichtlich der Veröffentlichung von Forschungsergebnissen enthalten.

In diesem Kontext legt der Beratende Bioethik-Ausschuss im Folgenden zuerst seinen allgemeinen Standpunkt zur Veröffentlichung von Forschungsergebnissen dar. Danach folgen einige Empfehlungen als Antwort auf die dem Ausschuss gestellte konkrete Frage, die wie folgt neu formuliert wurde:

Darf/muss ein Ethik-Ausschuss für die Medizin (EKM) bei der ethischen Analyse eines Prüfplans

für ein Experiment an Menschen prüfen, wie die – positiven, negativen oder irrelevanten – Untersuchungsergebnisse veröffentlicht oder bekanntgemacht werden sollen?

3.2. Allgemeiner Standpunkt zur Veröffentlichung von Forschungsergebnissen

Der Beratende Bioethik-Ausschuss ist der Meinung, es bestehe eine ethische Pflicht, alle Ergebnisse – ob positiv, negativ oder irrelevant – von wissenschaftlichen Experimenten an Menschen so weit wie möglich bekanntzumachen.

Durch ihre freiwillige Teilnahme an einem Experiment tragen Prüfungsteilnehmer – sowohl gesunde Freiwillige als Patienten – zur Erweiterung der wissenschaftlichen Kenntnisse bei: Davon muss die gesamte Gemeinschaft profitieren. Ungeachtet der Herkunft der Mittel (Gemeinschaft und/oder andere Sponsoren), die für wissenschaftliche Experimente an Menschen angewandt werden, müssen die Forschungsergebnisse von Experimenten an Menschen veröffentlicht werden, allein schon wegen der Tatsache, dass an Menschen getestet wird. Wenn die Gemeinschaft schon Forschungsmittel bereitstellt, hat sie selbstverständlich Anrecht auf die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse. Gesundheitsökonomische Orientierungen und Entscheidungen beruhen auch auf wissenschaftlichen Befunden. Wenn diese Befunde verzerrt wiedergegeben werden, kann es zu weniger angemessenen strategischen Entscheidungen kommen – die Folgen für die gesamte Gesellschaft haben können, insbesondere wirtschaftliche Folgen (unangemessene Finanzierung, Verschwendung, usw.).

Wichtiger Hinweis: „bekanntmachen“ („rendre public“/“to make publicly available“) hat eine breitere Bedeutung als „veröffentlichen“ („publier“/“to publish“).

3.3. Empfehlungen

a. Empfehlung bezüglich der Mittel der Ethik-Ausschüsse für die Medizin: eine Vorbedingung

In diesem Rahmen verweist der Ausschuss auf seine Bemerkung im einleitenden Bericht zum Gutachten Nr. 13 vom 9. Juli 2001 über Experimente am Menschen, Punkt E, 4, c, Ende von Absatz zwei: „die bestehenden Ethik-Ausschüsse müssen mit effektiven Mitteln (Sekretariat, Personal) ausgestattet werden, und nach und nach muss ein Ausbildungsprogramm ausgearbeitet werden“.

Der Ausschuss wiederholt hier dieses Plädoyer. Eine etwaige Erweiterung der Aufgaben der Ethik-Ausschüsse für die Medizin muss einhergehen mit einer stärkeren professionellen Unterstützung dieser Ausschüsse, sodass sie ihre Aufgaben korrekt wahrnehmen können. Dies ist auch eine Vorbedingung für die nächste Empfehlung.

b. Empfehlung bezüglich der ethischen Bewertung und der Nachverfolgung der Prüfpläne durch die Ethik-Ausschüsse für die Medizin

Der Beratende Bioethik-Ausschuss empfiehlt den belgischen Behörden - wie die Niederländische Zentralkommission für Experimente am Menschen (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) -, den Ethik-Ausschüssen für die Medizin den Auftrag zu erteilen, in den Prüfplänen auch zu kontrollieren, was für die Veröffentlichung der Forschungsergebnisse vorgesehen ist. Dies beinhaltet,

- dass ein Prüfplan deutliche Angaben darüber enthalten muss, wie die Forschungsergebnisse veröffentlicht oder bekanntgemacht werden sollen;
- dass der Sponsor keine unzumutbaren Einschränkungen hinsichtlich der Veröffentlichung oder Bekanntmachung auferlegen darf: Sponsoren dürfen Veröffentlichungen oder Bekanntmachungen negativer Ergebnisse nicht verbieten oder verhindern; sie dürfen nicht

verlangen, dass sie Veröffentlichungen oder Bekanntmachungen u. dgl. zustimmen müssen.

Um die Interessen des Prüfers zu wahren, hält es der Ausschuss für zumutbar, dass dieser darum bitten kann, eine vernünftige Frist – in der Größenordnung eines Jahres – zwischen dem Augenblick, in dem die Forschungsergebnisse verfügbar sind, und dem Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung oder Bekanntmachung einzuhalten.

Der Beratende Bioethik-Ausschuss empfiehlt, den Ethik-Ausschüssen für die Medizin ausdrücklich den Auftrag zu erteilen, die Prüfpläne, für die sie ein befürwortendes Gutachten abgegeben haben, bis zur Veröffentlichung ihrer Ergebnisse weiterzuverfolgen.

c. Empfehlung im Rahmen der eventuellen Abänderung der EU-Richtlinie 2001/20/EG

Die Problematik der Bekanntmachung **sämtlicher** Forschungsergebnisse ist komplex und verlangt Maßnahmen, die über das belgische Grundgebiet hinausreichen. Der Ausschuss empfiehlt daher den belgischen Behörden, dieses Problem auf europäischer Ebene anzupacken. Im Rahmen der laufenden Bewertung/Abänderung der EU-Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen meint der Beratende Bioethik-Ausschuss, es sei angebracht, die Besprechung dieser Problematik auf die Tagesordnung zu setzen.

Die Anlagen 1 bis 4 des Gutachtens bilden ein getrenntes Dokument.

Das Gutachten wurde im verkleinerten Ausschuss 2010/1 vorbereitet, der wie folgt zusammengesetzt war:

Gemeinsame Vorsitzende	Gemeinsame Berichterstatter	Mitglieder	Vorstandsmitglied
Marc Bogaert	Marc Bogaert	Mylène Baum	Paul Schotsmans
André Herchuelz		Paul Cosyns	
		Patrick Cras	
		Yvonne Denier	
		Martin Hiele	
		Guy Lebeer	
		Jean-Marie Maloteaux	
		Marie-Geneviève Pinsart	
		Robert Rubens	

Mitglied des Sekretariats:

Veerle Weltens

Die Arbeitsunterlagen des verkleinerten Ausschusses 2010/1 - Frage, persönliche Beiträge der Mitglieder, Sitzungsprotokolle, eingesehene Dokumente - werden als „Annexes 2010/1“ im Dokumentationszentrum des Ausschusses aufbewahrt, wo sie eingesehen und kopiert werden können.

Das Gutachten ist unter www.health.belgium.be/bioeth unter der Rubrik „Gutachten“ einsehbar.

Anlagen zum Gutachten Nr. 51 vom 12. März 2012 in Bezug auf die Veröffentlichung von Ergebnissen von Experimenten am Menschen

Anlage 1 – Initiativen/Standpunkte.....	29
Anhang 2 – EU: Übersicht der Vorschriften	44
Anhang 3 – EU: Leitlinien für klinische Prüfungen.....	48
Anhang 4 – EU: Leitlinien für pädiatrische klinische Prüfungen	51

Anlage 1 – Initiativen/Standpunkte

Anlage 1 – Initiativen/Standpunkte.....	29
A. Die Europäische Union (Clinical Trials Register).....	30
A.1 Prospektive Registrierung von klinischen Prüfungen.....	30
A.2 Veröffentlichung der Ergebnisse von interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln	32
B. Internationale Initiativen/Standpunkte.....	34
B.1 Vereinigte Staaten (FDA – www.clinicaltrials.gov)	34
B.2 Weltgesundheitsorganisation – WHO (<i>International Clinical Trials Registry Platform</i> , ICTRP).....	34
B.3 Europarat	37
B.4 ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors (‘Vancouver Group’).....	38
B.5 ESF - European Science Foundation	39
B.6 FEAM - Federation of the European Academies of Medicine.....	40
B.7 IFPMA – International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations ...	40
C. Die Situation in den Niederlanden	42
C.1 Niederländisches Internetportal <i>ToetsingOnline</i>	42
C.1.1. Rolle der CCMO und der METC	42
C.1.2 Öffentliches Register	43
C.2. Abgeänderte CCMO-Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrages“ (<i>Beoordeling</i> <i>onderzoekscontract</i>)	43
Anhang 2 – EU: Übersicht der Vorschriften	44
Anhang 3 – EU: Leitlinien für klinische Prüfungen.....	48
Anhang 4 – EU: Leitlinien für pädiatrische klinische Prüfungen	51

Folgende Seiten geben einen Überblick über die Maßnahmen, die die Europäische Union zur Registrierung der klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln getroffen hat. Seit einem Jahr kann die Öffentlichkeit diese Informationen einsehen. Vorgesehen ist auch, die Ergebnisse dieser Prüfungen künftig in dieses öffentliche Verzeichnis aufzunehmen.

Weitere internationale Initiativen oder Standpunkte bezüglich der Registrierung der klinischen Prüfungen und der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse werden ebenfalls erläutert. Die Europäische Union folgt hier dem Beispiel der USA – mit gewisser Verspätung. Anschließend befassen wir uns mit einigen Meinungen zu diesem Thema, zum Beispiel mit dem Standpunkt der Weltgesundheitsorganisation, des Europarates, des Verbandes der Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften ICMJE, des Internationalen Verbandes der Pharmaunternehmen, ...

A. Die Europäische Union (Clinical Trials Register⁶⁹)

A.1 Prospektive Registrierung von klinischen Prüfungen⁷⁰

Am 22. März 2011 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ihr Register der klinischen Prüfungen (*Clinical Trials Register*) eingeführt.

a. Aus welchen interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln werden Informationen in das Register der klinischen Prüfungen übertragen?

a.1 Interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln, wie sie in der EU-Richtlinie 2001/20/EG vom 4. April 2001 beschrieben werden (im Folgenden als Richtlinie „Klinische Prüfungen“ bezeichnet).

Es handelt sich um Informationen über interventionelle Prüfungen mit den in der Richtlinie „Klinische Prüfungen“ beschriebenen Arzneimitteln, für die innerhalb der Europäischen Union eine Genehmigung erteilt wurde, gleichviel ob die Prüfung in einem oder in mehreren Mitgliedstaaten oder von einem Pharmaunternehmen oder einer (akademischen) Forschungseinrichtung durchgeführt wird.

Eine interventionelle Prüfung mit Arzneimitteln darf in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union erst dann beginnen, wenn die zuständige nationale Behörde (in Belgien ist das die Föderale Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, abgekürzt FAAG) eine entsprechende Genehmigung erteilt, vorausgesetzt, ein Ethik-Ausschuss für die Medizin hat ein befürwortendes Gutachten abgegeben.

Alle interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln, die diese Bedingung erfüllen und nach dem 1. Mai 2004 in der Europäischen Union begonnen wurden, sind in der EU-Datenbank EudraCT⁷¹ registriert worden bzw. werden darin registriert. Der Sponsor muss der zuständigen nationalen Behörde, die die Daten in die EudraCT-Datenbank eingibt, die erforderlichen Informationen liefern. Die Daten werden durch Informationen bezüglich der Genehmigung der zuständigen nationalen Behörde und des befürwortenden Gutachtens des Ethik-Ausschusses für die Medizin ergänzt.

Nur die zuständigen nationalen Behörden und die EMA haben Zugang zur EudraCT-Datenbank. Sobald eine interventionelle Prüfung mit Arzneimitteln innerhalb der Europäischen Union genehmigt ist, werden die Informationen der EudraCT-Datenbank **teilweise** über das Register der klinischen Prüfungen (*Clinical Trials Register*) bekanntgegeben, und zwar nur für Prüfungen der Phasen II bis IV.

a.2 Interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln, wie sie in der Richtlinie „Klinische Prüfungen“ beschrieben werden, die in Island, in Liechtenstein und in Norwegen eine Genehmigung erhalten haben⁷².

⁶⁹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

⁷⁰ Wie in der Eingangsbetrachtung zu diesem Gutachten zu lesen ist, wird von der Definition der klinischen Prüfung im strikten Sinne der EU-Richtlinie 2001/20/EG ausgegangen: interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln.

⁷¹ Siehe Artikel 11 der EU-Richtlinie 2001/20/EG, siehe Anhang 2, Punkt 1.

⁷² <http://secretariat.efta.int/eea/eea-agreement.aspx> :“The Agreement on the European Economic Area (EEA), which entered into force on 1 January 1994, brings together the 27 EU Member States and the three EFTA [Anmerkung der Redaktion: European Free Trade Association/Europäische Freihandelszone, deren vierter Mitgliedsstaat die Schweiz ist] countries — Iceland, Liechtenstein and Norway — in a single internal market, referred to as the “Internal Market.”

“The EEA Agreement provides for the inclusion of EU legislation covering the four freedoms — the free movement of goods, services, persons and capital — throughout the 30 EEA States. In addition, the Agreement covers cooperation in other important areas such as research and development, education, social policy, the environment, consumer

Das *Clinical Trials Register* enthält Informationen über interventionelle Phase II-, III- und IV-Prüfungen mit Arzneimitteln, die mindestens an einem Forschungsstandort im Europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt werden.

a.3 Interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln, die Teil eines genehmigten pädiatrischen Prüfkonzeptes sind, im Folgenden abgekürzt als „pädiatrische Prüfungen“.

Die Punkte a.1. und a.2. finden natürlich auch Anwendung auf interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln an Kindern (0 bis 18 Jahre). In Drittländern durchgeführte pädiatrische Prüfungen werden natürlich auch in die EudraCT-Datenbank aufgenommen. Pädiatrische Prüfungen, für die ein Ethik-Ausschuss für die Medizin ein negatives Gutachten abgegeben hat, werden ebenfalls samt Inhalt des negativen Gutachtens veröffentlicht⁷³.

b. Welche Informationen werden im *Clinical Trials Register* veröffentlicht?

b.1 Vorschriften

Folgende zwei EU-Verordnungen und die damit verbundenen Leitlinien bestimmen, welche Informationsfelder der Eudra-CT-Datenbank über das *Clinical Trials Register* bekanntgemacht werden:

1. Verordnung Nr. 726/2004 vom 31. März 2004, insbesondere Artikel 57 (siehe Anhang 2, 2.1.);
2. Leitlinie bezüglich der Datensorten aus der in Artikel 11 der EU-Richtlinie 2001/20/EG genannten Datenbank über klinische Prüfungen, die in die Arzneimitteldatenbank aufgenommen werden sollen, auf die sich Artikel 57 der EG-Verordnung Nr. 726/2004 bezieht (vollständiger Text siehe Anhang 3);
3. Verordnung Nr. 1901/2006 vom 12. Dezember 2006 über pädiatrische klinische Prüfungen, insbesondere Artikel 41 (siehe Anhang 2, 2.2.);
4. Leitlinien über die Informationen bezüglich der pädiatrischen klinischen Prüfungen, die in die EU-Datenbank über klinische Prüfungen (EudraCT) einzugeben sind, und über die Informationen, die die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) laut Artikel 41 der EG-Verordnung Nr. 1901/2006 veröffentlichen muss (vollständiger Text siehe Anhang 4).

Diese Verordnungen und Leitlinien verweisen auf die Datenbank EudraPharm⁷⁴ für die Veröffentlichung von Informationen. Aus computertechnischen Gründen ist das *Clinical Trials Register* (Register der klinischen Prüfungen) daran gekoppelt.

b.2 Öffentlich zugängliche Informationsfelder

Interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln (siehe a.1 und a.2)

Es handelt sich um Informationen über laufende oder abgeschlossene interventionelle Phase II-, III- und IV-Prüfungen⁷⁵ mit Arzneimitteln, unabhängig davon, ob das betreffende Arzneimittel bereits eine Markteinführungserlaubnis für die Gemeinschaft erhalten hat oder nicht (nähere Informationen in Anhang 3, Punkt 4):

- Bezeichnung der klinischen Prüfung und des Sponsors,
- Bezeichnung des Arzneimittels,
- Bezeichnung der Indikation, die Gegenstand der klinischen Prüfung und der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden ist;

protection, tourism and culture, collectively known as “flanking and horizontal” policies. The Agreement guarantees equal rights and obligations within the Internal Market for citizens and economic operators in the EEA.”

73 Siehe Anhang 4, Punkt 3.1. Information über den Prüfplan, letzter Spiegelstrich der Aufzählung.

74 Öffentlich zugängliche Datenbank der EMA, enthält Informationen über die in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimittel (d.h. diejenigen, die eine Markteinführungserlaubnis erhalten haben).

75 Siehe Anhang 3, Punkt 3. Anwendungsbereich, Absätze 3 und 4.

- allgemeine Informationen zur Beschreibung der klinischen Prüfung und der betroffenen Patientengruppen.

Bestimmte Daten der Phase I-Prüfungen werden nicht veröffentlicht (zum Beispiel gewisse Angaben über die Charakterisierung der Prüfpräparate, die Planung der klinischen Prüfungen, die Standorte, an denen die klinischen Prüfungen stattfinden, usw.).⁷⁶

Pädiatrische Prüfungen (siehe a.3)

Es handelt sich um Informationen über vorgesehene, laufende oder abgeschlossene pädiatrische Prüfungen, die Teil eines pädiatrischen Prüfkonzeptes sind und mindestens an einem Forschungsstandort im Europäischen Wirtschaftsraum oder in Drittländern durchgeführt werden (siehe insbesondere Anhang 4, Punkt 3.1.):

- Bezeichnung der klinischen Prüfung und Angabe des Prüfplans,
- Sponsor,
- Finanzierungsquelle,
- Kontaktstelle für öffentliche Nutzer,
- Bezeichnung und Beschreibung der zur Anwendung in der Studie vorgesehenen Behandlungsformen (Prüfpräparate),
- therapeutisches Ziel der Prüfung (die Krankheit, die Gegenstand der Untersuchung ist),
- Hauptziele und Endpunkte,
- Prüfdesign mit Angabe der Länder, in denen sie durchgeführt wird,
- Bevölkerungsgruppe, an der die Prüfung durchgeführt wird,
- Ein-/Ausschlusskriterien,
- Status der Prüfung (für jedes Land/jede Region); falls aus ethischen Gründen abgelehnt: Angabe dieser Gründe.

A.2 Veröffentlichung der Ergebnisse von interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln

Obschon derzeit noch kein Ergebnis über das Register der klinischen Prüfungen (*Clinical Trials Register*⁷⁷) veröffentlicht wird, enthalten die obengenannten Leitlinien entsprechende Bestimmungen.

Interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln

Die EU-Leitlinien für klinische Prüfungen sehen generell die Registrierung der negativen und der positiven Ergebnisse der Phase II- bis IV-Prüfungen in der EudraCT-Datenbank und die Veröffentlichung über das *Clinical Trials Register* vor (siehe Anhang 3, Punkt 4. „In Eudrapharm zu registrierende Informationen“, letzter Absatz):

„Angesichts des ständigen Ausbaus der EudraCT-Datenbank als Folge der internationalen Meinungsübereinstimmung und der Umsetzung der EG-Verordnung Nr. 1901/2006 werden sowohl die positiven als die negativen Ergebnisse der klinischen Prüfungen in die Datenbank eingespeist werden, sobald sie verfügbar sind, [...]“

Pädiatrische Prüfungen

Die EU-Leitlinien für klinische Prüfungen im Rahmen eines genehmigten pädiatrischen Prüfkonzeptes haben anscheinend bereits konkrete Maßnahmen vorgesehen (siehe Anhang 4, Punkt 2.2.2. „Informationen über die Ergebnisse“):

⁷⁶ Siehe Anlage 3, Punkt 3, Absatz 2.

⁷⁷ <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, siehe Rubrik 'About', 'FAQ', Q4. *What information can I find in the EU Clinical Trials Register?*

„Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung sollten der EMA zum Zweck der Eingabe in EudraCT spätestens sechs Monate nach Beendigung der Prüfung vorgelegt werden, unabhängig davon, ob diese abgeschlossen oder abgebrochen wurde (maßgeblich ist das frühere Datum).“

Diese Leitlinien sehen eine Abweichung von diesen Bestimmungen unter gewissen Umständen vor: Die Ergebnisse sind dann spätestens zwölf Monate nach Abschluss der Prüfung zu registrieren.

Die Ergebnisse von pädiatrischen Prüfungen werden *automatisch* veröffentlicht, sobald die EMA sie in EudraCT einspeist (siehe Anhang 4, Punkt 3.3., Absatz 2).

Aus dem Inhalt der vorangegangenen Seiten können wir schlussfolgern, dass die Ergebnisse von Phase I-Prüfungen bis dato nicht bekanntgemacht werden.

Zurzeit wird **noch kein Ergebnis** über das *Clinical Trials Register* veröffentlicht⁷⁸. In diese Richtung geht aber der Textentwurf der Europäischen Kommission vom 1. Juni 2011⁷⁹, der die technischen Aspekte der obengenannten Leitlinien beschreibt und zur öffentlichen Konsultation vorgelegt wurde. Generell wird bei interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln postuliert, dass die Ergebnisse der EMA spätestens zwölf Monate nach Abschluss der Prüfungen zu übermitteln sind – unabhängig davon, ob eine Prüfung abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen wurde –, damit die EMA die Ergebnisse in der EudraCT-Datenbank speichern kann. Bei pädiatrischen Prüfungen wird die Frist auf sechs Monate verkürzt. Die Ergebnisse müssten auch binnen fünf Werktagen nach Übermittlung sämtlicher Daten an die EMA über das *Clinical Trials Register* öffentlich zugänglich sein.⁸⁰ Der Textentwurf unterstreicht auch, dass die Übereinstimmung mit anderen öffentlichen Verzeichnissen wichtig ist. Der Anhang zum Textentwurf enthält für die ergebnisbezogenen Daten einen ausführlichen Datenfeldvergleich zwischen der EudraCT-Datenbank und www.clinicaltrials.gov, einem Internetportal, das wir im folgenden Punkt kurz kommentieren.

78 Dieses Register wird nach und nach ausgebaut.

79 Textreferenz : SANCO/C/8/SF D(2010) 326416 vom 1. Juni 2010 *Implementing technical guidance – List of fields for result-related information to be submitted to the ‘EudraCT’ clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57 (2) of Regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01, Draft – submitted for public consultation.*
Siehe Webseite: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf

80 *“The result-related data to be made public will be accessible in the EU Clinical Trials Register within 5 working days from the submission of a valid data set.”*

B. Internationale Initiativen/Standpunkte

B.1 Vereinigte Staaten (FDA – www.clinicaltrials.gov)

In den USA besteht bereits seit Februar 2000 ein vergleichbares öffentliches Verzeichnis, in dem die klinischen Prüfungen vor ihrem Beginn registriert werden, siehe www.clinicaltrials.gov.⁸¹ Der *Food and Drug Administration Act of 2007* (27. September 2007) sieht vor, dass auch die Ergebnisse dieser klinischen Prüfungen registriert werden.⁸²

Auf der Internetseite⁸³ wird eine klinische Prüfung wie folgt beschrieben:

“Although there are many definitions of clinical trials, they are generally considered to be biomedical or health-related research studies in human beings that follow a pre-defined protocol. ClinicalTrials.gov includes both interventional and observational types of studies. Interventional studies are those in which the research subjects are assigned by the investigator to a treatment or other intervention, and their outcomes are measured. Observational studies are those in which individuals are observed and their outcomes are measured by the investigators.”

Aus den Erläuterungen zu den vier Phasen einer klinischen Prüfung geht hervor, dass es sich um ein Arzneimittel oder um eine experimentelle Behandlung handeln kann (*experimental drug or treatment*).

Während die EU-Richtlinie 2001/20/EG nur interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln regelt, registrieren die USA nicht nur interventionelle Prüfungen, sondern auch beobachtende klinische Prüfungen, bei denen die Testpersonen einer Behandlung oder einem anderen Eingriff unterzogen werden.⁸⁴ Die Phase I- bis IV-Prüfungen beziehen sich nicht nur auf Prüfpräparate, sondern auch auf experimentelle Behandlungen.

B.2 Weltgesundheitsorganisation – WHO (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*)⁸⁵

Die auf einem Ministergipfel (16. bis 20. November 2004) abgegebene Erklärung von Mexico über die Gesundheitsforschung enthielt ein

“Call for action by [...] 7. All major stakeholders, facilitated by WHO Secretariat, to establish a platform linking a network of international clinical trials registers to

⁸¹ Siehe <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/fdama-113.html>

⁸² Siehe

www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/foodanddrugadministrationamendmentsactof2007/default.htm : Titel VIII Clinical trial databases, section 801 Expanded clinical trial registry data bank, (j) (3) Expansion of registry data bank to include results of clinical trials.

⁸³ Siehe www.clinicaltrials.gov/ct2/info/understand

⁸⁴ Siehe auch Drazen JM (2012), “Transparency for clinical trials – The TEST Act”, *New England Journal of Medicine*, August 30, 2012, vol. 369;9, S. 863-864, S. 863: “The TEST Act expands reporting requirements under existing federal law by broadening the scope to include all interventional studies of drugs or devices, regardless of phase (i.e., including phase 1), design (i.e., including single-group trials), or approval status (i.e., making no distinction between trials of approved vs. unapproved products); requiring all foreign trials that are used to support marketing in the United States to be registered; mandating results reporting for all trials within 2 years after study completion (including trials of unapproved drugs or devices); and extending results reporting to include the deposition of consent and protocol documents approved by institutional review boards.”

Siehe <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1209433>

Siehe auch die Webseite über diesen “TEST Act”: <http://www.govtrack.us/congress/bills/112/hr6272>

⁸⁵ Siehe www.who.int/ictcp/en/

ensure a single point of access and the unambiguous identification of trials.

Bei der WHO-Initiative geht es also nicht um die Einführung eines neuen öffentlichen Verzeichnisses, sondern um den Ausbau eines Netzwerks aus öffentlichen Verzeichnissen, die die WHO-Kriterien⁸⁶ erfüllen und unter dem Namen *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) (internationale Plattform zur Registrierung von klinischen Prüfungen) zusammengeschlossen sind. Im Mai 2007 hat die WHO das *Clinical Trials Search Portal* (CTSP siehe www.who.int/trialsearch) (Suchportal für klinische Prüfungen) gestartet, das sowohl Zugang zum Netzwerk als zur Plattform gibt. Anfangs waren es drei Verzeichnisse, darunter das Verzeichnis *ClinicalTrials.gov* der USA und das Verzeichnis ISRCTN des Vereinigten Königreichs.⁸⁷ Derzeit hat das CTSP zwölf Datenlieferanten, unter anderem einen deutschen und einen niederländischen. Der größte Datenlieferant bleibt jedoch das Verzeichnis *ClinicalTrials.gov* der USA.

Die WHO nennt folgende Gründe, weswegen die Registrierung wichtig ist:

“The registration of all interventional trials is considered to be a scientific, ethical and moral responsibility because:

- There is a need to ensure that decisions about health care are informed by all of the available evidence*
- It is difficult to make informed decisions if publication bias and selective reporting are present*
- The Declaration of Helsinki states that "Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject"*
- Improving awareness of similar or identical trials will make it possible for researchers and funding agencies to avoid unnecessary duplication*
- Describing clinical trials in progress can make it easier to identify gaps in clinical trials research*
- Making researchers and potential participants aware of recruiting trials may facilitate recruitment*
- Enabling researchers and health care practitioners to identify trials in which they may have an interest could result in more effective collaboration among researchers. The type of collaboration may include prospective meta-analysis*
- Registries checking data as part of the registration process may lead to improvements in the quality of clinical trials by making it possible to identify potential problems (such as problematic randomization methods) early in the research process.”*

Mit der ICTRP verfolgt die WHO als Hauptziel *“to facilitate the prospective registration of the WHO Trial Registration Data Set on all clinical trials, and the public accessibility of that information.”*

In diesem Rahmen definiert die WHO die klinische Prüfung wie folgt:

“For the purposes of registration, a clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Clinical trials may also be referred to as interventional trials. Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiologic procedures, devices, behavioural treatments, process-of-care changes, preventive care, etc. This definition includes Phase I to Phase IV trials.”

Auch hier können wir schlussfolgern, dass die WHO den Begriff „klinische Prüfung“ breiter definiert als die Richtlinie 2001/20/EG.

⁸⁶ Kriterien in Bezug auf „content, quality and validity, accessibility, unique identification, technical capacity and administration“ siehe WHO-Internetseite.

⁸⁷ Ghersi D, Pang T. (2009), “From Mexico to Mali: four years in the history of clinical trial registration”, *Journal of Evidence-Based Medicine (JEBM)*, 2009 (2), S. 1-7, siehe S. 2.

Die WHO sieht vor, dass folgende Punkte registriert werden (i.e. [WHO Trial Registration Data Set](#)):

1. *Primary Register and Trial Identifying number*
2. *Date of Registration in Primary Register*
3. *Secondary identifying numbers*
4. *Source(s) of Monetary or Material Support*
5. *Primary Sponsor*
6. *Secondary Sponsor(s)*
7. *Contact for Public Queries*
8. *Contact for Scientific Queries*
9. *Public Title*
10. *Scientific Title*
11. *Countries of Recruitment*
12. *Health Condition(s) or Problem(s) studied*
13. *Intervention(s)*
14. *Key Inclusion and Exclusion Criteria*
15. *Study Type*
16. *Date of First Enrollment*
17. *Target Sample Size*
18. *Recruitment Status*
19. *Primary Outcome(s)*
20. *Key Secondary Outcomes*

Die pharmazeutische Industrie hat Bedenken gegen die prospektive Veröffentlichung der Informationen zu den Punkten 10, 13, 17, 19 und 20 (siehe Punkt B.7 für weitere Informationen), aber die WHO hält an ihrem Standpunkt fest und pocht auf die prospektive Registrierung und die Veröffentlichung aller Punkte.⁸⁸

Die Qualität der gespeicherten Daten (cf. 20-Punkte-Liste) wurde jüngst in einer Studie analysiert⁸⁹. Dazu wurden Stichproben von klinischen Prüfungen, die zwischen Juni 2008 und Juni 2009 in einem öffentlichen Verzeichnis der ICTRP der WHO registriert worden waren, untersucht. In 731 Akten wurden folgende Punkte überprüft (S. 1):

“the presence of contact information, the presence of intervention specifics in drug trials and the quality of primary and secondary outcome reporting.”

Hier einige Ergebnisse (S. 6):

“Arguably the two most important pieces of information about a clinical trial that need to be registered are the description of the interventions being compared, and the outcomes upon which any conclusion about the safety and effectiveness of the interventions will be made. As demonstrated by this and previous studies, the quality of this information, [...], has been poor. [...] more information is required about the intervention than the name. There should also be a description that is detailed enough for it to be possible to distinguish between the arms of the study. For trials of drugs, biologicals and vaccines this means information on the dose, frequency, route of administration

88 Askie L., Ghersi D, Simes J. (2006), “Prospective registration of clinical trials”, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, S. 237-239, S. 238: “(...), in November 2005 the WHO International Trials Registry Platform recommended the registration of all interventional clinical trials, including early phase uncontrolled trials in patients or healthy volunteers (...). They also state that all registration data items should be publicly disclosed at the time of registration. Certain groups, in particular the pharmaceutical industry, have argued that in some circumstances revealing information such as details of the intervention to be tested, may put companies at a competitive disadvantage if rivals know about novel new treatments before a product is ready for licensing. However, after extensive public consultation, the WHO has declared it does not support any mechanism for delayed disclosure of data items. Both the ICMJE and WHO have outlined 20 specific data items as being the minimal information that must be provided to satisfy trial registration criteria (...). These are data items that would enable the public to reasonably discern what the trial was about and include information on the trial's participants, interventions, outcomes, sample size, funder(s), contact persons, and other design features.”

89 Viergever RF, Ghersi D. (2011), “The quality of registration of clinical trials”, *PLoS ONE*, February 2011, 6(2), e14701, S. 1-8, siehe S.1, 3 und 6. Webseite www.plosone.org.

and duration of treatment. In the current study less than half of the intervention arms where this information was relevant provided it. [...] To be complete the record should contain the name of the outcome, information on the instrument that is being used to measure it (when applicable), and the time points at which it will be measured. [...] Given the critical importance of the primary outcome to the scientific integrity of the study it is of enormous concern that this key information is still not being made public in a way that is meaningful or informative. Since the primary outcome is the one that the study should be designed to evaluate, and hence used to calculate the sample size, it is also concerning that so many trials claim to have multiple primary outcomes with almost one in ten trials claiming four or more. The combined problem of multiple primary outcomes, lack of specification of the instrument being used to measure the outcome, and non-reporting of time frames leaves the door open for fishing expeditions and will not solve the problem of selective reporting bias."

Damit die prospektive Registrierung effektiv zur Verbesserung der Transparenz von klinischen Prüfungen beitragen kann, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein (S. 3):

"To be able to fulfill the promise of clinical trials registration, it is of paramount importance that registration is comprehensive, complete and accurate. That is, that all trials in all countries are registered, that meaningful data are registered for every item in the WHO Trial Registration Data Set, and that registered data are correct and up-to-date."

Die Studie kommt jedoch zu folgendem Schluss (S. 1):

"Clinical trials registration has the potential to contribute substantially to improving clinical trial transparency and reducing publication bias and selective reporting. These potential benefits are currently undermined by deficiencies in the provision of information in key areas of registered records."

Auf der WHO-Internetseite ist bezüglich der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse zu lesen:

"As there is no formal consensus on international norms and standards for reporting the findings of clinical trials, a working group was established to advise the ICTRP on this issue. This working group has proposed the following position:

The findings of all clinical trials must be made publicly available.

*An online survey was recently conducted in order to obtain feedback on this proposed position. The results of the survey will be posted to this site once they have been analyzed and the report finalized."*⁹⁰

B.3 Europarat

a. Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin, Oviedo, 4. April 1997⁹¹ – Zusatzprotokoll vom 25. Januar 2005 über biomedizinische Forschung

Artikel 28 des Zusatzprotokolls vom 25. Januar 2005 über biomedizinische Forschung besagt zum Zugang zu den Forschungsergebnissen:

1. Nach Beendigung der Forschung wird dem Ethik-Ausschuss oder der zuständigen Behörde ein Bericht oder eine Zusammenfassung vorgelegt.
2. Auf Anfrage können die Teilnehmer innerhalb einer zumutbaren Frist Zugang zu den Schlussfolgerungen der Forschung erhalten.
3. Der Forscher gibt die Forschungsergebnisse innerhalb einer zumutbaren Frist mit geeigneten Mitteln bekannt."

⁹⁰ www.who.int/ictcp/results/en/

⁹¹ Belgien hat das Übereinkommen nicht ratifiziert.

Diese Grundsätze werden im Handbuch erläutert, das der Europarat für die Mitglieder von Ethik-Ausschüssen herausgegeben hat, die die Forschungsprüfpläne bewerten.

b. Handbuch für die Mitglieder von Ethik-Ausschüssen für die Forschung⁹²

Der Europarat, besser gesagt der Lenkungsausschuss für Bioethik (CDBI), hat am 3. Dezember 2010 die abgeänderte Fassung des Handbuchs für die Mitglieder von Ethik-Ausschüssen für die Forschung verabschiedet. Der Text ist am 7. Februar 2011 veröffentlicht worden.

Dieses Handbuch befasst sich hauptsächlich mit interventionellen Forschungsprojekten, es postuliert aber auch, dass bestimmte Punkte wie der Zugang zu den Forschungsergebnissen für alle Forschungsprojekte relevant sind, an denen Menschen beteiligt sind.⁹³

Das Glossar zum Handbuch definiert den Begriff „Intervention“ wie folgt⁹⁴:

„Jede Intervention zu Forschungszwecken im Präventions-, Diagnose-, Behandlungs- oder Rehabilitationsbereich, einschließlich der körperlichen Interventionen und jeglicher sonstigen Intervention, die die psychische Gesundheit der betreffenden Person gefährdet. Wie im Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin ist der Begriff „Intervention“ im breiten Sinne zu verstehen: Er umfasst jegliche medizinische Handlung und jede Intervention im Zusammenhang mit der Gesundheit oder dem Wohlbefinden der Personen im Rahmen der Gesundheitssysteme oder in jedem anderen Rahmen zu wissenschaftlichen Forschungszwecken.“

Auch hier können wir feststellen, dass die mit Interventionen verbundene Forschungstätigkeit breiter ausgelegt wird als im Rahmen der EU-Richtlinie 2001/20/EG, die nur interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln betrifft.

Der Haupttext befasst sich näher mit den Kommentaren des Handbuchs bezüglich der Bereitstellung der Forschungsergebnisse, insbesondere mit Punkt 6.C.20 des Handbuchs.

B.4 ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors (‘Vancouver Group’)

Bestimmte Herausgeber medizinisch-wissenschaftlicher Zeitschriften haben ebenfalls Richtlinien ausgearbeitet, die die Manuskripte einhalten müssen, damit sie für eine eventuelle Veröffentlichung in Betracht kommen: siehe *Uniform Requirements for Manuscripts* der ICMJE.⁹⁵

Eine ihrer Bedingungen lautet, dass die Forschungsergebnisse für eine Veröffentlichung nur dann in Betracht kommen, wenn die Studie vor Forschungsbeginn in einem öffentlichen Verzeichnis registriert wurde. Sie sehen kein bestimmtes Verzeichnis dafür vor, schreiben jedoch Bedingungen vor, die das Verzeichnis erfüllen muss.⁹⁶

92 [www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF\(2011\)_fr.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_fr.pdf)

93 Idem, S. 5: 1. *The guide: a tool for research ethics committee (REC)*, Absatz zwei.

94 Siehe auch das Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung (Art. 2), das „auf sämtliche Forschungsaktivitäten im Gesundheitsbereich anwendbar ist, bei denen ein Eingriff am Menschen stattfindet“ und in dem der Begriff „Intervention“ „i. die körperlichen Interventionen und ii. jegliche sonstige Intervention umfasst, insofern sie die psychische Gesundheit der betreffenden Person gefährdet“.

95 www.icmje.org/urm_main.html: page web Uniform Requirements for Manuscripts.

96 Beispiele von Registern, die die Bedingungen der ICMJE erfüllen: www.clinicaltrials.gov (FDA, USA) sowie die von der WHO anerkannten Primärregister (www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html). Nach Auskunft der AFMPS kommen die Gespräche [NL: gesprekken] mit der ICJME über die Anerkennung von EudraCT als Hauptregister gut voran.

Bezüglich der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse in einem öffentlichen Register merkt die ICMJE an, dass Probleme auftauchen können, wenn die Ergebnisse bekanntgemacht werden, ohne dass vorher eine Begutachtung unter Fachkollegen stattgefunden hat (Qualitätskontrolle?).⁹⁷

Zur Ingelfinger-Regel⁹⁸ erklärt die ICMJE, solange die Forschungsergebnisse in dem Primärverzeichnis (z.B. www.clinicaltrials.gov) registrierte werde, in dem auch der Prüfplan ursprünglich registriert worden sei, liege keine „*prior publication*“ vor.

Die ICMJE räumt ein, dass sich der Kontext für die Registrierung der Forschungsergebnisse in den kommenden Jahren erheblich ändern wird und sie ihre Empfehlungen wahrscheinlich anpassen müssen.

B.5 ESF - European Science Foundation⁹⁹

Diese europäische wissenschaftliche Stiftung präsentiert sich als unabhängige Nichtregierungsorganisation mit achtzig Mitgliedern aus dreißig Ländern, darunter „*national funding agencies, research performing agencies, academies and learned societies*“ (nationale Finanzierungsagenturen, Forschungsagenturen, Universitäten und wissenschaftliche Gesellschaften).

In einer Veröffentlichung vom März 2009 über klinische Prüfungen unter Leitung von Prüfern (investigator-driven clinical trials) gibt die Stiftung folgende Empfehlungen ab¹⁰⁰:

“There is a need to promote the publication of clinical trial results.

[...]

We recommend that:

- Negative results as well as positive results are published;*
- Sponsors, funders and all responsible organizations be obliged to register and publish all clinical trial data regardless of the type of trial or the phase;*
- The WHO recommendations and the WHO clinical trial platform should be implemented through national governments quickly and registration should be*

⁹⁷ www.icmje.org/publishing_10register.html:

“It is important to note that the ICMJE requires registration of trial methodology but does not require registration of trial results; it recognizes the potential problems that could arise from the posting of research results that have not been subjected to an independent peer-review process. However, the ICMJE understands that the U.S. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA) does require researchers to register results. The ICMJE will not consider results to be previous publication if they are posted in the same primary clinical trial registry as the initial registration and if the results are posted in the tabular form dictated by the FDAAA. Researchers should be aware that editors of journals that follow the ICMJE recommendations may consider more detailed description of trial results and results published in registries other than the primary registry (in the case of FDAAA, ClinicalTrials.gov) to be prior publication. The ICMJE anticipates that the climate for results registration will change dramatically over coming years and the ICMJE may need to amend these recommendations as additional agencies institute other mandates related to results registration.”

⁹⁸ “The Ingelfinger rule revisited”, *New England Journal of Medicine*, Nov. 7 1991, vol. 325, n° 19, S. 1371-1373.

Nach der Ingelfinger-Regel (Ingelfinger rule) lehnen es die Herausgeber biomedizinischer Zeitschriften ab, Manuskripte zu veröffentlichen, deren Inhalt bereits veröffentlicht oder andernorts zur Veröffentlichung vorgelegt wurde.

Manche kritisieren diese Regel mit dem Hinweis, sie verzögere die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen. Andere verteidigen die Ingelfinger-Regel, weil

1. dadurch verhindert werde, dass ein Artikel in mehreren wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werde, was nur zu überflüssigen Veröffentlichungen führe;
2. das Manuskript erst von unabhängigen Fachkollegen begutachtet werde und vor der Veröffentlichung eine Qualitätskontrolle statfinde.

⁹⁹ “The European Science Foundation (ESF) is an independent, non-governmental organisation, the members of which are 80 national funding agencies, research-performing agencies, academies and learned societies from 30 countries. (...) Since its establishment in 1974, ESF, which has its headquarters in Strasbourg with offices in Brussels and Ostend, has assembled a host of organizations that span all disciplines of sciences, to create a common platform for cross-border cooperation in Europe.”

¹⁰⁰ www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf (siehe S. 11)

free of charge and done rapidly;

- *The quality of data deposited in clinical trials registries be improved;*
- *The transfer of results into clinical practice be facilitated.”*

B.6 FEAM - Federation of the European Academies of Medicine

Der Verband der europäischen Medizinakademien hat im August 2010 eine Erklärung über „*Opportunities and Challenges for Reforming the EU Clinical Trials Directive: an Academic Perspective*“ abgegeben, in der er Folgendes sagt:

*“Creating a strategy for improving the EU clinical research environment requires much more than reform of the CTD (Richtlinie klinische Prüfungen). FEAM recommends that policy-makers also prioritise action to: (a) Increase funding for academic clinical research and its infrastructure; (b) Identify and implement new approaches to multi-disciplinary research and to partnership between academia and industry; (c) Support clinical research training, career pathways and mobility between the sectors; (d) **Develop integrated clinical research databases to register all research and, in due course, document research outputs** (mis en gras par la rédaction); (e) Ensure that the clinical academic community has early awareness of impending EU policy developments.”*

B.7 IFPMA – International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

In seinem gemeinsamen Gutachten vom 10. November 2009 hat dieser Verband Folgendes erklärt¹⁰¹:

“The innovative pharmaceutical industry is committed to the transparency of clinical trials that are sponsored by our member companies.

*We recognize that there are important public health benefits associated with making clinical trial information more widely available to healthcare practitioners, patients and others. **Such disclosure, however, must maintain protections for individual privacy, intellectual property and contract rights** (mis en gras par la rédaction), as well as conform to legislation and current national practices in patent law.”*

Hier einige Auszüge über die **Art der Studien**, die nach Meinung des Verbandes registriert werden müssen, und über den Zeitpunkt der Registrierung:

“All clinical trials in patients conducted on a medicinal product at a minimum should be submitted for listing.”

(A. d. Redaktion: „clinical trial“ wird beschrieben als *“an interventional trial involving human subjects from Phase 1 and beyond”*)

“No later than 21 days after the initiation of patient enrollment, without prejudice to national requirements.”

Was die **Mindestregistrierungsdaten** betrifft, verweist der Verband auf die 20 Mindestangaben der registrierten WHO-Prüfungsdaten („*Minimum 20 items trial registration data set*“) vom 19. Mai 2006, äußert aber einen Vorbehalt für fünf dieser Angaben und bittet um spätere Veröffentlichung wegen der wettbewerbsrelevanten Informationen (*10. scientific title, 13. intervention(s), 17. target sample size, 19. primary outcome(s), 20. key secondary outcomes*).

¹⁰¹ *Joint position on the disclosure of clinical trial information via clinical trial registries and databases, updated november, 10, 2009 :*

http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November_10_2009_Updated_Joint_Position_on_the_Disclosure_of_Clinical_Trial_Information_via_Clinical_Trial_Registries_and_Databases.pdf

Bezüglich der **Veröffentlichung** der Forschungsergebnisse erklärt der Verband im selben Gutachten:

“a. The results of all clinical trials in patients at a minimum, conducted on a medicinal product that has been approved for marketing and is commercially available in at least one country should be publicly disclosed, regardless of outcome.

(A. d. Redaktion: d. h. mindestens Prüfungen der Phase IV)

b. This disclosure policy applies to medicinal products that have been approved for marketing and are commercially available in at least one country. However, if trial results for an investigational product that has failed in development have significant medical importance, study sponsors are encouraged to post the results if possible.

[...]

The results should be posted no later than one year after the medicinal product is first approved and commercially available in any country.

For trials completed after this initial approval, results should be posted no later than one year after trial completion.”

In einem späteren gemeinsamen Gutachten vom 10. Juni 2010¹⁰² in Bezug auf die Veröffentlichung der Ergebnisse von klinischen Prüfungen in der Wissenschaftsliteratur, erklärt der Verband Folgendes (Auszug):

“We recognize the importance of seeking to publish results of clinical trials in the peer-reviewed scientific literature [...].”

*“All industry-sponsored clinical trials should be considered for publication in the scientific literature irrespective of whether the results of the sponsors’ medicine(s) are positive or negative. At a minimum, results from **all phase 3 clinical trials and any clinical trial results of significant medical importance should be submitted for publication. This includes investigational clinical products whose development programs are discontinued.**”* (Hervorhebung durch die Redaktion)

“Primary publication(s) (i.e. the results from all centers) should be published before, or in parallel with, any secondary publications (such as sub-group analyses or results from individual centers). For a multi-site clinical trial, analyses based on single-site data usually have significant statistical limitations, and frequently do not provide meaningful information for health care professionals or patients.”

“The primary publication for the study should provide an accurate report of the clinical trial findings, including adverse events. This should include primary efficacy analyses, safety results with relevance for patient care and, when informative (and within the space constraints for abstracts), secondary and exploratory analyses. Post-hoc analyses should be clearly described as such. Journal articles should include sufficient details of methods so that readers may judge the validity and generalizability of the results. There should be a discussion of the strengths and limitations of the study.”

Der Verband befürwortet die geforderte Transparenz bei den klinischen Prüfungen. Bei der Verbreitung von Informationen über klinische Prüfungen bleiben der Schutz des geistigen

¹⁰² Webseite:

http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/20100610_Joint_Position_Publication_10Jun2010.pdf

Eigentums¹⁰³ und das Vertragsrecht ausschlaggebend. Die „Pflicht“, Forschungsergebnisse zu veröffentlichen, scheint vor allem für die Ergebnisse der Phase III- und IV-Prüfungen zu gelten.

C. Die Situation in den Niederlanden

In den Niederlanden bestand bereits das Gesetz vom 28. Februar 1998, das die medizinisch-wissenschaftliche Forschung mit Interventionen an Menschen vor der EU-Richtlinie 2001/20/EG (*Clinical Trials Directive*) regelte. Diese Richtlinie „Klinische Prüfungen“ wurde am 24. November 2005 über eine Gesetzesänderung umgesetzt, die am 1. März 2006 in Kraft getreten ist.

In Belgien gab es vor der Umsetzung der EU-Richtlinie kein entsprechendes Gesetz. Der Königliche Erlass vom 12. August 1994¹⁰⁴ sah jedoch für den Ethik-Ausschuss, der in jedem Krankenhaus einzurichten war, „eine Stellung nehmende Funktion in Bezug auf alle Protokolle in Sachen Experimente am Menschen“ vor.

Wie in Belgien hat die niederländische Gesetzgebung einen breiteren Anwendungsbereich als die Richtlinie über klinische Prüfungen.

Art. 1, b des niederländischen Gesetzes definiert „die wissenschaftliche Forschung“ wie folgt (freie Übersetzung):

„medizinisch-wissenschaftliche Forschung mit Interventionen an Menschen oder das Aufzwingen gewisser Verhaltensweisen bei Menschen.“¹⁰⁵

Wie das belgische Gesetz, das den klinischen Prüfungen im eher engen Sinn von interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln ein getrenntes Kapitel widmet, sieht das niederländische Gesetz auch Zusatzregeln für die medizinisch-wissenschaftliche Forschung mit Arzneimitteln vor.

Wegen der Unterschiede, aber auch wegen der Gemeinsamkeiten mit den Niederlanden lohnt es sich zu prüfen, wie die Niederlande mit der Registrierung und Veröffentlichung der Ergebnisse von medizinisch-wissenschaftlichen Untersuchungen umgehen.¹⁰⁶

C.1 Niederländisches Internetportal *ToetsingOnline*¹⁰⁷

C.1.1. Rolle der CCMO und der METC

103 Siehe auch www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=8056 : Broschüre „EFPIA, The voice of the pharmaceutical industry in Europe“, S. 2 „EFPIA priorities“: *“Innovation focuses on efforts towards creating a strong science base in Europe and making Europe an attractive location for the best researchers - ensuring a fair reward for innovation, including incremental innovation and ensuring a high level of protection for Intellectual Property Rights.”* (Hervorhebung durch die Redaktion).

Bei Fertigstellung des Gutachtens schien der Link nicht mehr zu existieren, es gibt aber noch zwei andere Seiten, die auf diesen Satz verweisen (konsultiert am 10.09.2012):

(1) <http://www.shwebisonline.com/c/eucall/profiles/124-efpia-european-federation-of-pharmaceutical-industry-associations.htm?Itemid=58>;

(2) http://en.wikipedia.org/wiki/European_Federation_of_Pharmaceutical_Industries_and_Associations

104 Königlicher Erlass vom 12. August 1994 zur Abänderung des Königlichen Erlasses vom 23. Oktober 1964 zur Festlegung der Normen, denen Krankenhäuser und ihre Dienste entsprechen müssen.

105 Originalfassung: *“medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze”*.

106 Siehe für weitere Informationen auch den Artikel von Kenter Marcel JH (2009), „Regulating Human Participants Protection in Medical Research and the Accreditation of Medical Research Ethics Committees in the Netherlands“, *J. Acad Ethics*, DOI 10.1007/s10805-009-9091-2.

107 <https://ToetsingOnline.ccmo.nl>

Die Rolle der Niederländischen Zentralkommission für menschenbezogene Forschung (*Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) ist vergleichbar mit der Funktion der Föderalen Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte in Belgien: Sie ist auf jeden Fall eine zuständige nationale Behörde im Sinne der Richtlinie „Klinische Prüfungen“.

Die niederländischen medizinisch-ethischen Bewertungskommissionen (*medisch-ethische toetsingscommissies*, METC) sind mehr oder weniger vergleichbar mit den belgischen Ethik-Ausschüssen für die Medizin, die befugt sind, das einzig gültige Gutachten abzugeben (in der Zeit vom 1. April 2012 bis zum 31. März 2015 gab es 37 Ethik-Ausschüsse für die Medizin, EKM).

C.1.2 Öffentliches Register

Die CCMO sammelt die Daten der Forschungsprüfpläne über das Internetportal <https://ToetsingOnline.ccmo.nl>¹⁰⁸; diese Prüfpläne werden – genau wie ihre Entscheidungen – von anerkannten Ethik-Ausschüssen für die Medizin (METC) analysiert. Zu diesem Zweck füllen die METC das allgemeine Registrierungs- und Bewertungsformular ABR (*Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier*) aus.

Im Dezember 2008 hat die CCMO eine Testversion ihres öffentlichen Verzeichnisses¹⁰⁹ mit wichtigen Daten über die Forschung mit Experimenten an Menschen gestartet. Die Registrierung dieser Daten fand damals auf freiwilliger Basis statt, aber seit dem 1. November 2009 ist diese Registrierung für alle neuen Prüfungen Pflicht.

Seit November 2009 werden die „ABR“-Grunddaten der neuen Prüfungen automatisch veröffentlicht, sobald die Bewertung abgeschlossen und in ToetsingOnline registriert ist. Anfang 2010 hat sich die CCMO mit mehreren *Contract Research Organizations* (CRO) unterhalten, die meinten, diese Veröffentlichung könne ihrer Wettbewerbsstärke gegenüber dem Ausland schaden. Obschon nicht alle CRO diesen Standpunkt teilten, hat die CCMO Verständnis gezeigt und 2010 beschlossen, ihr Vorgehen bei den Phase I-Prüfungen zu ändern: Die Mitteilung der „ABR“-Grunddaten über Phase I-Prüfungen mit gesunden Freiwilligen findet fortan nicht mehr unmittelbar nach Registrierung der Entscheidung der befugten Bewertungskommission (METC) statt, sondern sechs Monate später¹¹⁰.

C.2. Abgeänderte CCMO-Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrages“ (*Beoordeling onderzoekscontract*)¹¹¹

Wir verweisen auf den Haupttext, der näher auf die abgeänderte CCMO-Richtlinie eingeht.

¹⁰⁸ Neben dieser Internetseite gibt es auch das *Nederlands Trial Register* (NTR), das von der WHO als *Primary Registry* anerkannt wird. Es handelt sich hier um ein Verzeichnis, in das die Daten auf freiwilliger Basis eingetragen werden.

¹⁰⁹ Siehe für weitere Informationen auch www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=70

¹¹⁰ CCMO Jahresbericht 2010 : Transparenz in der Forschung, siehe S. 32) Internetseite: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF

¹¹¹ Abgeänderte CCMO-Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrages“ vom 30. August 2011: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20herziene%20CCMO-richtlijn%20Beoordeling%20onderzoekscontracten%2030aug11.pdf

(Ursprüngliche CCMO-Richtlinie „Bewertung des Forschungsvertrages“ vom 13. November 2008: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf)

Anhang 2 – EU: Übersicht der Vorschriften

Relevante Dokumente für die Registrierung und Veröffentlichung der Ergebnisse von klinischen Prüfungen in der Europäischen Union/EWR.

1. EudraCT-Datenbank

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 Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen:

Artikel 11	Artikel 11
<p>Uitwisseling van informatie</p> <p>1. De lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef plaatsheeft, voeren de volgende gegevens in in een Europese database die uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde instanties van de lidstaten, voor het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Commissie:</p> <p>a) de gegevens uit het in artikel 9, lid 2, bedoelde verzoek om toelating;</p> <p>b) eventuele wijzigingen van dat verzoek overeenkomstig artikel 9, lid 3;</p> <p>c) eventuele wijzigingen van het protocol overeenkomstig artikel 10, onder a);</p> <p>d) het gunstige oordeel van de ethische commissie;</p> <p>e) de verklaring dat de klinische proef is beëindigd;</p> <p>f) de inspecties die hebben plaatsgevonden naar de naleving van de goede klinische praktijken.</p> <p>2. Op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling of de Commissie verstrekt de bevoegde instantie waaraan het verzoek om toelating is toegestuurd, alle aanvullende inlichtingen betreffende de klinische proef in kwestie die nog niet in de Europese database zijn ingevoerd.</p> <p>3. De Commissie formuleert en publiceert na overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren aangaande welke gegevens in deze tezamen met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling beheerde Europese database moeten worden ingevoerd en aangaande de methoden van elektronische gegevensuitwisseling. Bij de opstelling van deze gedetailleerde richtsnoeren wordt rekening gehouden met de vertrouwelijkheid van de gegevens.</p>	<p>Informationsaustausch</p> <p>1. Die Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die Prüfung durchgeführt wird, geben Folgendes in eine europäische Datenbank ein, auf die nur die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission Zugriff haben:</p> <p>a) Auszüge des Genehmigungsantrags gemäß Artikel 9 Absatz 2;</p> <p>b) etwaige Änderungen dieses Antrags gemäß Artikel 9 Absatz 3;</p> <p>c) etwaige Änderungen des Prüfplans gemäß Artikel 10 Buchstabe a);</p> <p>d) das befürwortende Gutachten des Ethik-Ausschusses;</p> <p>e) die Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung;</p> <p>f) den Hinweis auf durchgeführte Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis.</p> <p>2. Auf begründete Anfrage eines Mitgliedstaats, der Agentur oder der Kommission teilt die zuständige Behörde, bei der der Genehmigungsantrag eingereicht wurde, alle ergänzenden Informationen im Zusammenhang mit der betreffenden Prüfung mit, die noch nicht in die europäische Datenbank eingegeben wurden.</p> <p>3. In Konsultationen mit den Mitgliedstaaten erstellt und veröffentlicht die Kommission ausführliche Anleitungen für die Informationen, die in die europäische Datenbank einzugeben sind, die sie mit Unterstützung der Agentur verwaltet, sowie für die Methoden der elektronischen Datenübermittlung. Bei der Erstellung der ausführlichen Anleitungen ist streng auf die Vertraulichkeit der Daten zu achten.</p>

2. EudraPharm/*Clinical Trials Register*-Datenbank (vier Dokumente)

2.1. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (Text von Bedeutung für den EWR)

Artikel 57	Artikel 57
<p>1. Het bureau verstrekt de lidstaten en de instellingen van de Gemeenschap het best mogelijke wetenschappelijk advies over alle vraagstukken in verband met de beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik, die in overeenstemming met de bepalingen van het Gemeenschapsrecht inzake geneesmiddelen aan dit bureau worden voorgelegd.</p> <p>Hiertoe verricht het bureau, met name door middel van zijn comités, de volgende taken: [a)...s]</p> <p>I) het opzetten van een voor het publiek toegankelijke databank over geneesmiddelen en het waarborgen dat deze los van farmaceutische bedrijven wordt bijgewerkt en beheerd; met behulp van de databank kan worden gezocht naar informatie waarvoor reeds toestemming is verleend om deze op de bijsluiter te vermelden; de databank bevat een sectie over geneesmiddelen die voor de behandeling van kinderen zijn toegelaten; de informatie voor het publiek moet op passende en begrijpelijke wijze worden geformuleerd;</p> <p>2. De in lid 1, onder I) bedoelde databank bevat met name de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter voor de patiënt of de gebruiker en de op het etiket vermelde gegevens. De databank wordt stapsgewijze ontwikkeld en betreft in de eerste plaats de geneesmiddelen waarvoor krachtens deze verordening een vergunning is verleend, alsmede de geneesmiddelen waarvoor krachtens titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/83/EG en titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/82/EG een vergunning is verleend. De databank wordt naderhand tot alle in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen uitgebreid.</p> <p>Eventueel bevat de databank tevens verwijzingen naar gegevens over lopende resp. reeds afgeronde klinische proeven die zijn vervat in de databank voor klinische proeven als bedoeld in artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten richtsnoeren vast inzake de informatievelden die zouden kunnen worden opgenomen en die voor het publiek toegankelijk kunnen worden gemaakt.</p>	<p>1. Die Agentur erteilt den Mitgliedstaaten und den Organen der Gemeinschaft den bestmöglichen wissenschaftlichen Rat in Bezug auf alle Fragen der Beurteilung der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit von Humanarzneimitteln oder Tierarzneimitteln, die gemäß den Bestimmungen der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften über Arzneimittel an sie herangetragen werden.</p> <p>Die Agentur nimmt, vor allem durch ihre Ausschüsse, folgende Aufgaben wahr: [a)...s]</p> <p>Schaffung einer der Öffentlichkeit zugänglichen Datenbank über Arzneimittel und Gewährleistung ihrer Aktualisierung sowie ihrer von Pharmaunternehmen unabhängigen Verwaltung; die Datenbank erlaubt die Suche nach Informationen, die schon für Packungsbeilagen genehmigt sind; sie enthält eine Sektion über Arzneimittel, die für Kinder zugelassen sind; die Informationen für die Öffentlichkeit sind angemessen und verständlich zu formulieren;</p> <p>2. Die in Absatz 1 Buchstabe I) genannte Datenbank enthält die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die für den Patienten oder Benutzer bestimmte Packungsbeilage sowie die Informationen auf der Etikettierung. Die Datenbank wird schrittweise aufgebaut und betrifft vorrangig die Arzneimittel, die gemäß dieser Verordnung genehmigt wurden, sowie die Arzneimittel, die gemäß Titel III Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG und Titel III Kapitel 4 der Richtlinie 2001/82/EG genehmigt wurden. Die Datenbank wird später auf alle in der Gemeinschaft in Verkehr gebrachten Arzneimittel erweitert.</p> <p>Gegebenenfalls enthält die Datenbank auch Verweise auf Informationen über klinische Versuche, die entweder gerade durchgeführt werden oder bereits abgeschlossen wurden und in der in Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Datenbank über klinische Versuche enthalten sind. Die Kommission erlässt im Benehmen mit den Mitgliedstaaten Leitlinien über die Datenfelder, die aufgenommen und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden können.</p>

2.2. 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 (Text von Bedeutung für den EWR)

<p>TITEL VI COMMUNICATIE EN COÖRDINATIE</p> <p>Artikel 41</p> <p>1. De bij artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG opgerichte Europese databank omvat, naast de in de artikelen 1 en 2 van die richtlijn bedoelde klinische proeven, ook de in derde landen uitgevoerde klinische proeven die deel uitmaken van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek. In het geval van in derde landen uitgevoerde klinische proeven worden de in artikel 11 van die richtlijn opgesomde gegevens door de adressaat van het besluit van het bureau betreffende het plan voor pediatrisch onderzoek in de databank opgenomen.</p> <p>In afwijking van artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG maakt het bureau de in de databank opgenomen informatie over klinische proeven ten dele openbaar.</p> <p>2. Nadere gegevens over de resultaten van alle in lid 1 bedoelde proeven en van eventuele andere proeven die overeenkomstig de artikelen 45 en 46 bij bevoegde autoriteiten zijn ingediend, worden door het bureau openbaar gemaakt ongeacht of de proef al dan niet voortijdig is beëindigd. De sponsor van de klinische proeven, de adressaat van het besluit van het bureau betreffende het plan voor pediatrisch onderzoek of de vergunninghouder, naargelang het geval, dient die resultaten onverwijld in bij het bureau.</p> <p>3. De Commissie stelt in overleg met het bureau, de lidstaten en belanghebbende partijen, richtsnoeren op over de aard van de in lid 1 bedoelde informatie die in de bij artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG opgerichte Europese databank moet worden opgenomen, over de vraag welke informatie overeenkomstig lid 1 voor het publiek toegankelijk moet worden gemaakt, over de wijze waarop de resultaten van klinische proeven moeten worden ingediend en overeenkomstig lid 2 moeten worden bekendgemaakt, en over de taken en verantwoordelijkheden die in dit verband bij het Bureau berusten.</p>	<p>TITEL VI KOMMUNIKATION UND KOORDINIERUNG</p> <p>Artikel 41</p> <p>1. In die nach Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG geschaffene europäische Datenbank werden neben den klinischen Prüfungen im Sinne der Artikel 1 und 2 der genannten Richtlinie auch in Drittstaaten durchgeführte klinische Prüfungen aufgenommen, sofern sie in gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepten enthalten sind. Bei solchen in Drittstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen werden die in Artikel 11 der genannten Richtlinie aufgeführten Angaben jeweils von dem Adressaten der Entscheidung der Agentur über das pädiatrische Prüfkonzept in die Datenbank eingegeben.</p> <p>Abweichend von Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG macht die Agentur Teile der in die europäische Datenbank eingegebenen Informationen über pädiatrische klinische Prüfungen der Öffentlichkeit zugänglich.</p> <p>2. Einzelheiten der Ergebnisse aller Prüfungen nach Absatz 1 und aller sonstigen Prüfungen, die den zuständigen Behörden gemäß den Artikeln 45 und 46 vorgelegt werden, sind unabhängig davon, ob die Prüfungen vorzeitig beendet wurden oder nicht, von der Agentur zu veröffentlichen. Diese Ergebnisse sind der Agentur je nach den Gegebenheiten vom Sponsor der klinischen Prüfung, vom Adressaten der Entscheidung der Agentur über ein pädiatrisches Prüfkonzept oder vom Genehmigungsinhaber unverzüglich vorzulegen.</p> <p>3. Die Kommission erstellt nach Konsultationen mit der Agentur, den Mitgliedstaaten und interessierten Kreisen eine Anleitung zur Art der in Absatz 1 genannten Informationen, die in die gemäß Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG geschaffene Datenbank aufzunehmen sind; zu Informationen, die der Öffentlichkeit gemäß Absatz 1 zugänglich zu machen sind; zur Form, in der die Ergebnisse klinischer Prüfungen vorzulegen und der Öffentlichkeit nach Absatz 2 zugänglich zu machen sind; zu den sich daraus ergebenden Verantwortungen und Aufgaben der Agentur.</p>
--	---

2.3. Mitteilung der Kommission betreffend die Leitlinie zu den Datenfeldern der in Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Datenbank über klinische Versuche, die in die gemäß Artikel 57 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichtete Datenbank über Arzneimittel aufzunehmen sind (2008/C 168/02) – siehe Anhang 3.

2.4. Mitteilung der Kommission — Anleitung für die gemäß Artikel 41 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates in die EU-Datenbank über klinische Prüfungen (EudraCT) einzugebenden Informationen über pädiatrische klinische Prüfungen und die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) der Öffentlichkeit zugänglich zu

machenden Informationen (2009/C 28/01) – **siehe Anhang 4.**

Anhang 3 – EU: Leitlinien für klinische Prüfungen

Mitteilung der Kommission betreffend die Leitlinie zu den Datenfeldern der in Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Datenbank über klinische Versuche, die in die gemäß Artikel 57 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichtete Datenbank über Arzneimittel aufzunehmen sind

(2008/C 168/02)

1. EINLEITUNG

In Artikel 57 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (1) ist vorgesehen, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur eine der Öffentlichkeit zugängliche Datenbank einrichtet, in die Daten über in der Gemeinschaft zugelassene Arzneimittel aufgenommen werden; diese Datenbank trägt den Namen EudraPharm (2). Außerdem ist darin vorgesehen, dass die Datenbank gegebenenfalls auch Verweise auf Informationen über klinische Prüfungen enthält, die entweder gerade durchgeführt werden oder bereits abgeschlossen wurden und in der nach Artikel 11 der Richtlinie 2001/20/EG (3) eingerichteten Datenbank über klinische Prüfungen mit der Bezeichnung EudraCT (4) verzeichnet sind.

(1) ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

(2) <http://eudrapharm.eu>

(3) ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

(4) <http://eudract.emea.europa.eu>

Artikel 57 sieht außerdem vor, dass die Kommission Leitlinien zu den Datenfeldern erlässt, die aufgenommen und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden können, und darin die Datenfelder der Datenbank über klinische Prüfungen nennt, die sich mit den Informationen decken, die in EudraPharm integriert werden können. Diese Informationen können für Patienten, pflegende Personen und Fachkräfte des Gesundheitswesens, die sich gegebenenfalls für laufende oder abgeschlossene Prüfungen interessieren, von Nutzen sein. Gleichzeitig können transparentere Informationen zu weiteren Forschungsarbeiten beitragen und dazu führen, dass Studien besser geplant werden, weniger Patienten einbezogen werden müssen und unnötige Doppelarbeit vermieden wird. Weitere potenzielle Nutzer dieser Art von Informationen sind die Pharma-Industrie, Hochschulen, wissenschaftliche Einrichtungen und Regulierungsbehörden.

Die Datenbank EudraCT enthält Angaben über klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln, die an mindestens einem Ort in der Gemeinschaft durchgeführt und die in mindestens einem Mitgliedstaat nach der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG eingeleitet wurden. Klinische Prüfungen, die zu einem früheren Zeitpunkt angelaufen sind oder die nicht an einem Ort in der Gemeinschaft durchgeführt wurden, werden nicht in EudraCT aufgenommen, und daher kann auch nicht in EudraPharm auf sie verwiesen werden. (Dies gilt nicht für pädiatrische klinische Prüfungen in Drittstaaten, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 in einen pädiatrischen Prüfplan aufgenommen wurden. Die Veröffentlichung von Informationen über pädiatrische klinische Prüfungen wird in einer eigenen Leitlinie behandelt).

In der vorliegenden Leitlinie wird angegeben, welche Datenelemente der EudraCT-Datenbank sich mit den in EudraPharm aufzunehmenden Informationen decken, welche Prüfungen aufgenommen werden und nach welchen Kriterien diese Daten aktualisiert werden. Übergeordnetes Ziel ist es, der Öffentlichkeit wichtige Informationen im Interesse der öffentlichen Gesundheit bereitzustellen.

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Leitlinie orientieren sich die EudraCT-Datenfelder zum größten Teil an den internationalen Initiativen im Zusammenhang mit Verzeichnissen klinischer Prüfungen, z. B. der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation und dem International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Auch wenn EudraCT noch weitere Datenfelder enthält, so erleichtert die

Übereinstimmung der zu veröffentlichenden Informationen mit der ICTRP der Weltgesundheitsorganisation auf jeden Fall die Arbeit von Sponsoren und Forschern, die Informationen zu unterschiedlichen Zwecken in verschiedene Verzeichnisse eingeben, und macht es Patienten, Fachkräften des Gesundheitswesens und Bürgern im Allgemeinen einfacher, auf diese Informationen zuzugreifen.

2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Es gelten die Begriffsbestimmungen der Richtlinien 2001/83/EG und 2001/20/EG.

3. ANWENDUNGSBEREICH

Zur Datenbank EudraCT haben ausschließlich die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten und die Europäische Arzneimittel-Agentur Zugriff, damit die Vertraulichkeit der Daten streng gewahrt bleibt und die legitimen Interessen von Sponsoren geschützt werden, was bei der Auswahl der öffentlich zugänglichen Informationen berücksichtigt werden muss; dabei gilt es, das nötige Gleichgewicht zwischen diesem Grundsatz und der Informationspflicht gegenüber der Öffentlichkeit im Interesse der öffentlichen Gesundheit und der Transparenz herzustellen.

Das bedeutet, dass die zugänglich zu machenden Informationen für die Öffentlichkeit von Nutzen sein müssen; hierzu kann man sich auch an den auf internationaler Ebene vereinbarten Standards orientieren. Außerdem sind Prüfungen der Phase I von der Veröffentlichung ebenso ausgeschlossen wie bestimmte Einzelheiten der Merkmale von Prüfpräparaten und der Planung der klinischen Prüfung, Informationen über Aspekte der Chargenfreigabe, Angaben zum Rechtsstatus des Sponsors und zu den Orten klinischer Prüfungen sowie andere personenbezogene Informationen.

Die unter Ziffer 4 genannten Informationen, die in die Datenbank EudraPharm aufzunehmen sind, beziehen sich auf klinische Prüfungen der Phasen II, III und IV, unabhängig davon, ob das betreffende Arzneimittel bereits in der Gemeinschaft zugelassen ist oder nicht.

Die einzelnen klinischen Prüfungen werden als "laufend" (ongoing) oder "abgeschlossen" (ended) geführt. Dieser Status wird nach Mitgliedstaaten unter Angabe der entsprechenden Daten verzeichnet.

Klinische Prüfungen, für die eine Entscheidung der zuständigen Behörde ergangen ist und/oder die vom Ethik-Ausschuss des betreffenden Mitgliedstaats befürwortet wurden, werden in der Datenbank EudraPharm entsprechend gekennzeichnet. Sobald die klinische Prüfung gebilligt wurde, wird sie als "laufend" geführt. Sie erhält den Status "abgeschlossen", sobald sie in EudraCT als beendet registriert ist.

4. IN DIE DATENBANK EUDRAPHARM AUFZUNEHMENDE ELEMENTE

Die Informationen über klinische Prüfungen, die in der Datenbank EudraPharm zu veröffentlichen sind, bestehen aus Datenfeldern mit folgenden Elementen:

a) Bezeichnung der klinischen Prüfung und Angabe des Sponsors:

- EudraCT-Nummer der klinischen Prüfung,
- Angabe des Sponsors und des Prüfplan-Codes,
- Vollständiger Titel der Prüfung,
- IRISCTN-Nummer (International Randomised Standard Clinical Trial Number), falls in EudraCT verfügbar,
- andere noch festzulegende internationale Kenndaten,
- Anlaufstelle(n) für weitere Informationen.

b) Bezeichnung des Arzneimittels:

Das Arzneimittel wird anhand aller folgenden Angaben bezeichnet, sofern sie in EudraCT enthalten sind (je nach Art der klinischen Prüfung sind bestimmte Angaben nicht in EudraCT verfügbar):

- Name des Arzneimittels,
- Wirkstoff(e),
- Form der Anwendung,
- Code der therapeutischen Klassifikation,
- Geeignete internationale Kenndaten.

c) Angabe der im Rahmen der klinischen Prüfung untersuchten Indikation und der etwaigen Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden.

Die Indikation(en) wird (werden) anhand der international vereinbarten Terminologie gemäß dem Antrag für die klinische Prüfung beschrieben.

Ist ein Arzneimittel in Bezug auf die untersuchte Indikation als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, so wird dies unter Angabe der Nummer der Ausweisung angegeben.

d) Allgemeine Informationen zur Beschreibung der klinischen Prüfung und der einbezogenen Patientengruppe:

- Hauptziel,
- Wichtigste Einbeziehungs- und Ausschlusskriterien,
- Phase der klinischen Prüfung,
- Design (z. B. randomisiert, kontrolliert),
- Vergleichsmodus (Arzneimittel/andere Behandlungen), falls Bestandteil der klinischen Prüfung,
- Voraussichtliche Zahl der in die klinische Prüfung einbezogenen Patienten,
- Altersgruppe(n),
- Geschlecht.

Die Datenbank EudraCT wird sich aufgrund der internationalen Konvergenz und der Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 noch weiterentwickeln. Die Veröffentlichung (sowohl positiver als auch negativer) Ergebnisse klinischer Prüfungen wird sich danach richten, wann die Informationen in der Datenbank verfügbar werden. Maßgeblich hierfür ist die Anleitung zum Formular für die Beantragung einer klinischen Prüfung sowie zum Formular für die Erklärung über den Abschluss einer klinischen Prüfung (von der Generaldirektion Unternehmen und Industrie in EudraLex, Band 10 (1), veröffentlicht).

(1) <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>

5. DURCHFÜHRUNG

An geeigneter Stelle wird auf der Website der Datenbank ein Glossar bereitgestellt, in dem die einschlägigen technischen und rechtlichen Begriffe und Abkürzungen für die Öffentlichkeit erläutert werden.

Die Generaldirektion Unternehmen und Industrie wird ausführliche Daten veröffentlichen, die den in EudraPharm aufzunehmenden Informationen entsprechen.

Die physikalischen und logischen Datenmodelle zur Durchführung dieser Leitlinie werden durch Objektmodellierung erstellt. Weitere Funktionen müssen im Rahmen technischer Spezifikationen festgelegt werden, die zwecks Durchführung der Leitlinie auszuarbeiten sind.

Anhang 4 – EU: Leitlinien für pädiatrische klinische Prüfungen

Mitteilung der Kommission — Anleitung für die gemäß Artikel 41 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates in die EU-Datenbank über klinische Prüfungen (EudraCT) einzugebenden Informationen über pädiatrische klinische Prüfungen und die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) der Öffentlichkeit zugänglich zu machenden Informationen

(2009/C 28/01)

1. EINFÜHRUNG UND ANWENDUNGSBEREICH

Die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel (1) (im Folgenden "Kinderarzneimittel-Verordnung") trat am 26. Januar 2007 in Kraft. Gemäß Artikel 41 Absatz 3 der Verordnung erstellt die Kommission eine Anleitung, um näher auszuführen, welche Informationen über pädiatrische klinische Prüfungen in die Datenbank über klinische Prüfungen (EudraCT [2]) einzugeben sind, welche Informationen der Öffentlichkeit zugänglich zu machen sind, in welcher Form die Ergebnisse klinischer Prüfungen vorzulegen und zu veröffentlichen sind sowie welche Verantwortungen und Aufgaben sich daraus für die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ergeben.

Zweck dieser Anforderung ist es, mehr Informationen über die Verwendung von Arzneimitteln bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verfügbar zu machen und eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien zu vermeiden. Diese Informationen sind für die Öffentlichkeit bestimmt; dazu zählen Laien, Patienten und Familienangehörige, Angehörige der Gesundheitsberufe, Forscher und Wissenschaftler sowie die Industrie und Regulierungsbehörden.

In der vorliegenden Anleitung wird näher ausgeführt, welche Informationen in die Datenbank EudraCT einzugeben, welche Informationen der Öffentlichkeit zugänglich zu machen, welche Ergebnisse klinischer Prüfungen vorzulegen und zu veröffentlichen sind sowie welche Verantwortungen und Aufgaben sich daraus für die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ergeben.

Die Informationen, auf die in dieser Anleitung Bezug genommen wird, umfassen sowohl Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan der pädiatrischen klinischen Prüfung als auch Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen pädiatrischer Prüfungen. Diese Informationen sind in EudraCT einzugeben, wenn für die jeweilige pädiatrische Prüfung mindestens ein Prüfstandort im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) besteht und/oder sie auf der Grundlage eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts (3) durchgeführt wurde. Dies betrifft sowohl im EWR als auch in jedem anderen Land ("Drittstaaten") geplante, laufende oder abgeschlossene pädiatrische Prüfungen, vorausgesetzt Letztere sind Teil eines pädiatrischen Prüfkonzepts. Der Status jeder pädiatrischen Prüfung wird ermittelt (z. B.: wird beurteilt, ist genehmigt oder abgelehnt, ist angelaufen, abgebrochen oder abgeschlossen). Dieser Status wird für jeden Mitgliedstaat angegeben.

Die EudraCT-Datenfelder orientieren sich zum größten Teil an den internationalen Initiativen im Zusammenhang mit Verzeichnissen klinischer Prüfungen, z. B. der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation und dem International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Auch wenn EudraCT noch weitere Datenfelder enthalten kann, so erleichtert die Übereinstimmung der zu veröffentlichenden Informationen mit der ICTRP der Weltgesundheitsorganisation auf jeden Fall die Arbeit von Sponsoren und Forschern, die Informationen zu unterschiedlichen Zwecken in verschiedene Verzeichnisse eingeben, und macht es einfacher, auf diese Informationen zuzugreifen.

Die Generaldirektion Unternehmen und Industrie der Europäischen Kommission (GD ENTR) (4)

wird die für EudraCT vorgesehene Liste spezifischer Datenfelder sowie die zu veröffentlichenden Datenfelder bereitstellen.

(1) ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1.

(2) <http://eudract.emea.europa.eu/>

(3) Siehe Artikel 2 Ziffer 2 der Kinderarzneimittel-Verordnung.

(4) http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm

2. ART DER IN EUDRACT EINZUGEBENDEN INFORMATIONEN UND ZEITPLAN

2.1. Art der Informationen

Die Art der in EudraCT einzugebenden Informationen hängt von der Bedeutung ab, die diese Informationen für die in einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept enthaltenen klinischen Prüfungen haben. Die erforderlichen Informationen lassen sich zwei Teilbereichen zuordnen:

- Informationen im Zusammenhang mit den Prüfplänen pädiatrischer Prüfungen — diese sind vor dem Prüfungsbeginn vorzulegen und, falls erforderlich, während der Prüfung zu aktualisieren. Diese Informationen enthalten Beschreibungen des Prüfplans, der Prüfpräparate, des therapeutischen Anwendungsgebiets, der Bevölkerungsgruppe, für die pädiatrische klinische Prüfungen durchgeführt werden, die Prüfungsgenehmigung und den aktuellen Status der Prüfung,
- Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen pädiatrischer Prüfungen — diese sind nach Abschluss der Prüfung vorzulegen. Diese Informationen enthalten eine Zusammenfassung der Ergebnisse und der Schlussfolgerungen.

2.2. Zeitplan für die Eingabe der Informationen in EudraCT

2.2.1. Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan der pädiatrischen Prüfung

Alle interventionellen pädiatrischen klinischen Prüfungen, für die mindestens eine Prüfstelle im EWR besteht, sind spätestens zum Zeitpunkt der ordnungsgemäßen Antragsstellung für eine Prüfungsgenehmigung bei der zuständigen nationalen Behörde in EudraCT einzugeben.

Ebenfalls zu berücksichtigen sind alle in einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept enthaltenen klinischen Prüfungen, unabhängig davon, ob sie nur geplant, bereits angelaufen oder schon abgeschlossen sind.

Insbesondere alle pädiatrischen klinischen Prüfungen, für die mindestens eine Prüfstelle in einem Drittland besteht und die in einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept enthalten sind, sollten spätestens einen Monat nach der Billigung des pädiatrischen Prüfkonzepts durch die EMEA oder nach der ersten Genehmigung der Prüfung bzw. des ersten befürwortenden Gutachtens durch eine zuständige Behörde und/oder einen Ethik-Ausschuss in einem Drittland (maßgeblich ist das spätere Datum) in EudraCT eingegeben werden.

2.2.2. Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung

Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung sollten der EMEA zum Zweck der Eingabe in EudraCT spätestens sechs Monate nach Beendigung der Prüfung vorgelegt werden, unabhängig davon, ob diese abgeschlossen oder abgebrochen wurde (maßgeblich ist das frühere Datum).

Ungeachtet des Vorstehenden und bei Vorliegen einer Situation, in der:

- die klinische Prüfung nicht in den Anwendungsbereich von Artikel 46 Absatz 1 der Kinderarzneimittel-Verordnung fällt, und
- es aus objektiven wissenschaftlichen Gründen nicht möglich ist, die im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung stehenden

Informationen innerhalb von sechs Monaten vorzulegen und dies von der vorliegenden Stelle glaubhaft nachgewiesen wurde,

können Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung der EMEA zum Zweck der Eingabe in EudraCT spätestens zwölf Monate nach Beendigung der Prüfung vorgelegt werden, unabhängig davon, ob diese abgeschlossen oder abgebrochen wurde (maßgeblich ist das frühere Datum).

Zum Zweck des Vorlegens von Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung gilt eine Prüfung als abgeschlossen, nachdem der letzte Besuch des letzten Patienten stattgefunden hat; maßgeblich sind die diesbezüglichen Bestimmungen in der neuesten Fassung des Prüfplans. Das bedeutet, dass offene Verlängerungen von Prüfungen, beispielsweise wegen einer weiterführenden Behandlung, im Rahmen des Vorlegens von in EudraCT einzugebenden Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung nicht als Teil der Prüfung gelten.

2.2.3. Eingabe der Informationen in EudraCT

Der Sponsor, der Inhaber eines pädiatrischen Prüfkonzepts oder¹¹² der Zulassungsinhaber übermittelt die Informationen auf elektronischem Weg an den Datenverarbeitungsbereich (staging area) von EudraCT, sobald dieser betriebsbereit ist.

In der Zwischenzeit sind die Informationen in elektronischem Format zu übermitteln.

3. 3. DER ÖFFENTLICHKEIT ZUGÄNLICH ZU MACHENDE INFORMATIONEN

3.1. Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan der pädiatrischen Prüfung

Die in EudraCT aufzunehmenden und zu veröffentlichenden Informationen enthalten nähere Angaben zu folgenden Aspekten:

- Bezeichnung der klinischen Prüfung und Angabe des Prüfplans,
- Sponsor,
- Finanzierungsquelle,
- Kontaktstelle für öffentliche Nutzer,
- Bezeichnung und Beschreibung der Behandlungsformen der zu benutzenden Studie,
- therapeutisches Ziel der Prüfung (die Krankheit, die Gegenstand der Untersuchung ist),
- Hauptziele und Endpunkte,
- Prüfdesign mit Angabe der Länder, in denen sie durchgeführt wird,
- Bevölkerungsgruppe, an der die Prüfung durchgeführt wird,
- Ein-/Ausschlusskriterien,
- Status der Prüfung (für jedes Land/jede Region); falls aus ethischen Gründen abgelehnt: Angabe dieser Gründe.

3.2. Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung

Bei den in EudraCT einzugebenden und zu veröffentlichenden Informationen sollte das Format für die Zusammenfassung von Ergebnissen verwendet werden, das in der ICE E3-Leitlinie (1) enthalten ist.

(1) <http://www.ich.org/>

Die Angaben beziehen sich auf folgende Aspekte:

- Verwaltungsinformationen und Bezeichnung der Prüfung,
- Prüfdesign,

112

- wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Prüfung,
- Teilnehmer an der Prüfung — Informationen über die Versuchspersonen mit Angabe von Ein-/Ausschlusskriterien und demografischer Informationen,
- Eingriffe — angewandte Behandlungsformen,
- Ziel(e) der Prüfung,
- Messergebnisse,
- Anwendung von Randomisierungsverfahren,
- Verblindung,
- statistische Methoden,
- Zustand des Patienten,
- Abweichungen vom Prüfplan,
- Rekrutierung von Probanden,
- Ausgangsdaten,
- Prüfungsunterbrechung,
- Ergebnisse und Bewertung,
- zusätzliche Analysen,
- unerwünschte Ereignisse,
- Prüfungsbeendigung,
- Erörterung und Bewertung der Studienergebnisse (falls verfügbar: Bewertung der Prüfungsergebnisse durch den Sponsor sowie durch eine zuständige Behörde),
- Erklärung der vorlegenden Stelle hinsichtlich der Genauigkeit der vorgelegten Informationen.

3.3. Zeitplan für die öffentliche Bereitstellung von Informationen

Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan werden nach der Eingabe der Daten in EudraCT und nach der Billigung der Prüfung durch die zuständige nationale Behörde automatisch veröffentlicht. Wurde ein negatives Gutachten durch einen Ethik-Ausschuss abgegeben, werden die Informationen dennoch veröffentlicht, jedoch unter Hinzufügung eines Feldes, in dem der Grund für das negative Gutachten aufgeführt ist.

Die öffentliche Bereitstellung von Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer pädiatrischen Prüfung erfolgt automatisch, nachdem diese Informationen von der EMEA in EudraCT eingegeben wurden.

3.4. Art der Veröffentlichung

Die Informationen werden über eine zu diesem Zweck eingerichtete öffentliche Website, die einen durch EudraCT regelmäßig aktualisierten Teilbereich enthält, veröffentlicht. Zweckdienliche Haftungsausschlusserklärungen werden hinzugefügt, um die jeweilige Phase behördlicher Evaluierung der Prüfung widerzuspiegeln.

Nicht in EudraCT gespeicherte Studien, für die keine Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan zur Verfügung stehen, *beispielsweise* weil die Durchführung der Studien zu einem Zeitpunkt erfolgte, an dem die Anforderungen für die Eingabe in EudraCT noch nicht bestanden, sind gesondert aufzuführen.

Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer Prüfung werden nicht vor der Eingabe in EudraCT validiert. Die Verantwortung für die Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer Prüfung trägt der die Informationen vorlegende Sponsor, Inhaber eines pädiatrischen Prüfkonzepts oder Zulassungsinhaber.

EudraCT wird einen diesbezüglichen Haftungsausschluss enthalten.

Sollten die Ergebnisse zur Beurteilung vorgelegt werden (z. B. im Rahmen eines Zulassungsantrags), wird zu diesem Zeitpunkt eine Verlinkung zum öffentlichen Beurteilungsbericht eingefügt.

4. DIE ZUSTÄNDIGKEITEN UND DIESBEZÜGLICHEN AUFGABEN DER EMEA¹¹³

4.1. Die Zuständigkeiten der EMEA

Die EMEA sollte:

- die Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan pädiatrischer Prüfungen veröffentlichen und dabei diese Anleitung und die von GD ENTR veröffentlichten Listen der Datenfelder berücksichtigen,
- die in EudraCT enthaltenen Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Prüfungen und aller sonstigen, gemäß Artikel 45 und 46 der Kinderarzneimittel-Verordnung vorgelegten pädiatrischen Studien veröffentlichen,
- den Informationsaustausch koordinieren,
- die Datenbank EudraCT verwalten.

¹¹³ A. d. Redaktion: die EMEA wird mittlerweile EMA bezeichnet.

4.2. Weitere Aufgaben

Die Einleitung des Verfahrens, die elektronische Übermittlung des Prüfplans und der Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Prüfungen sowie die Datenpflege fallen in den Zuständigkeitsbereich des:

- Zulassungsinhabers, wenn Ergebnisse in Bezug auf ein zugelassenes Arzneimittel gemäß den Anforderungen aus Artikel 45 und 46 Kinderarzneimittel-Verordnung vorgelegt werden,
- Sponsors von Prüfungen gemäß Artikel 41, unabhängig davon, ob dieser der Zulassungsinhaber ist,
- Adressaten der Entscheidung der Agentur über ein pädiatrisches Prüfkonzept.

Die EMEA sollte:

- die in elektronischer Fassung übermittelten Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan von in Drittstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen einschließlich ihres Zulassungsstatus und der Informationen über die Beendigung des Prüfungsstatus in EudraCT eingeben,
- die in elektronischer Fassung übermittelten Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Prüfungen in EudraCT eingeben,
- gemäß Absatz 3.4 Informationen, die im Zusammenhang mit dem Prüfplan und mit den Ergebnissen einer Prüfung stehen, öffentlich zugänglich machen.

Die zuständigen nationalen Behörden sollten:

- die in elektronischer Fassung übermittelten Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan in EudraCT eingeben,
- Informationen hinsichtlich der Überprüfung von und Aufsicht über Prüfungen eingeben,
- mit der EMEA Informationen über die vorgelegten Studien austauschen,
- zusätzliche Informationen hinsichtlich der Überprüfung und Zulassung sowie der Änderung und Beendigung der Prüfung eingeben; diese Informationen sind von den zuständigen nationalen Behörden unmittelbar oder durch Übermittlung aus nationalen Datenbanken über klinische Prüfungen in EudraCT zu speichern.

5. DURCHFÜHRUNG

Die in dieser Mitteilung enthaltenen Leitlinien sind anzuwenden:

- im Fall von Informationen im Zusammenhang mit dem Prüfplan: Sobald die Programmierung von EudraCT abgeschlossen ist,
- im Fall von Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen: Sobald die Anleitung für das Meldeformat veröffentlicht ist und die diesbezüglichen Programmieraktivitäten abgeschlossen sind.

Der Abschluss der Programmieraktivitäten wird öffentlich bekanntgegeben.
