

nehmer als Antragsteller noch gering. Dieses wird sich ändern, wenn in Zukunft mehr Zulassungsanträge im Rahmen einer elektronischen Einreichung als eCTD eingereicht werden. Seitens der pharmazeutischen Unternehmen sind für dieses Vorhaben nicht unerhebliche Investitionen, aber vor allem auch wichtige Änderungen der Arbeitsprozesse vorzunehmen. Daher wäre es in Zukunft wünschenswert, dass die Gebühren der Behörden für die Antragsteller bei der Einreichung eines eCTD gegenüber der Einreichung einer Papierversion des CTD gesenkt werden.

#### Literatur

- [1] Notice to Applicants, Volume 2B, Presentation and Content of the Dossier Common Technical Document
- [2] ICH Harmonised Tripartite Guideline, Organisation, Organisation of the CTD for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- [3] ICH Harmonised Tripartite Guideline, Organisation, eCTD Specification V 3.2 February 04

Electronic Technical Document (eCTD), EU Module 1 Specification Version 1.1

- [4] eCTD: Questions and Answers
- [5] Elektronische Zulassung von Arzneimitteln - Regulatorische Aspekte, Implementationen, Organisation, Pharm. Ind. 65, Nr. 5a, 461-546 (2003)

#### Weiterführende Internet-Links

[www.eCTD.com](http://www.eCTD.com)  
[www.pim.emea.eu.int](http://www.pim.emea.eu.int)

#### Anschrift der Verfasserinnen:

Professor Dr. Barbara Sickmüller und Britta Ginnow,  
 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI),  
 Friedrichstrasse 148, 10117 Berlin  
 E-Mail: bsickmueller@bpi.de und bginnow@bpi.de

## Arzneimittel in der Erprobung

### Rechtliche Betrachtungen zum individuellen Therapieversuch mit noch nicht zugelassenen Arzneimitteln

*Michaela Schreiber und Professor Marion Schäfer, Berlin*

**Fertigarzneimittel unterliegen in allen entwickelten Ländern einer arzneimittelrechtlichen Zulassungspflicht<sup>1</sup>, die gleichzeitig ausschließt, dass nicht zugelassene Fertigarzneimittel vom Hersteller in Verkehr gebracht werden dürfen. Jedoch können auch noch nicht zugelassene Arzneimittel beim Menschen angewendet werden, sofern der Einsatz im Rahmen einer klinischen Studie erfolgt.<sup>2</sup> Die individuelle Behandlung eines Patienten mit neuen, nicht zugelassenen, zulassungspflichtigen Arzneimitteln im Einzelfall im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit im Sinne eines sogenannten „Therapieversuchs“ wird vom Anwendungsbereich der Vorschriften über klinische Arzneimittelprüfungen (§§ 40 ff. AMG) allerdings nicht erfasst. Aus diesem Grunde sollen im Folgenden relevante rechtliche Aspekte des Therapieversuchs näher betrachtet werden.**

#### 1. Notwendigkeit eines Einsatzes nicht zugelassener Arzneimittel

Es gibt Situationen, in denen der Arzt zur Behandlung auf ein Arzneimittel zurückgreifen möchte, für das es noch keine nationale Zulassung gibt oder die Zulassung nicht für die in Frage stehende Indikation erteilt wurde. Die Vorenthaltung eines noch nicht zugelassenen Arzneimittels, über dessen

Wirksamkeit aber bereits in der Fachliteratur berichtet wurde, kann, insbesondere bei lebensbedrohlichen und schwerwiegenden Erkrankungen, aber ethisch problematisch sein. Die rasche Nutzung von überzeugenden Forschungsergebnissen ist bislang nur über die sog. Eilzulassung (§ 28 Abs. 3 AMG) möglich, wonach das Zulassungsverfahren beschleunigt und die Zulassung eines Arzneimittels unter besonderen Umständen vorzeitig erteilt werden kann.

Vor allem bei der Therapie schwerer oder seltener Erkrankungen (z.B. HIV, Krebs, Mukoviszidose) kann der Einsatz von Arzneimitteln ohne die erforderliche Zulassung oft lebensverlängernd oder/und zur Steigerung der Lebensqualität unerlässlich sein, wenn Standardtherapien nicht mehr ausreichen bzw. zugelassene Arzneimittel nicht mehr wirksam sind. Zudem war der Einsatz von Arzneimitteln ohne die erforderliche nationale bzw. europäische Zulassung oder ohne Zulassung der verordneten Indikation (Off-Label Use) Gegenstand zahlreicher Entscheidungen der Sozialgerichte. Strittig war in diesem Zusammenhang aber vor allem die Kostenübernahmepflicht durch die gesetzlichen Krankenversicherungen.<sup>3</sup> Damit sich ein derartiger individueller Therapieversuch nicht in einem rechtsfreien Raum abspielt, müssen die im Folgenden näher erläuterten Bedingungen erfüllt sein.

<sup>1</sup> Legaldefinition in § 4 Abs. 1 AMG. Danach sind Fertigarzneimittel Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden.

<sup>2</sup> Vgl. §§ 21 Abs. 2, Nr. 2; 41 AMG

<sup>3</sup> BSG, Urteil vom 18.05.2004, Az. B 1 KR 21/02 R; BSG, Urteil vom 19.10.2004, Az. B 1 KR 27/02, Arzneimittel&Recht 2005, 29

## 2. Abgrenzung und Definition des individuellen Therapieversuchs

Vom individuellen Therapieversuch ist zunächst der Begriff der Heilbehandlung abzugrenzen. Sie ist die ureigene Aufgabe des Arztes und dient primär nicht der Gewinnung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, sondern der Heilung von Beschwerden auf der Basis des aktuellen medizinischen Standards. Der individuelle Therapieversuch besitzt dagegen Erprobungscharakter und überschreitet damit diesen Standard.

Unter „Off-Label Use“ versteht man hingegen den Einsatz eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Indikation(en), Dosierung(en) oder der Behandlungsdauer.<sup>4</sup> Er erfolgt häufig aufgrund ärztlicher Erfahrungen bzw. bereits in der Literatur beschriebener Ergebnisse zur Wirksamkeit. Vor allem in der Pädiatrie ist der Off-Label Einsatz von großer Bedeutung, da für ca. 80% aller in Kliniken und Krankenhäusern eingesetzten Arzneimittel keine klinischen Studienergebnisse für Kinder existieren<sup>5</sup> und daher die Arzneimittel im engeren Sinne für Kinder nicht zugelassen sind.

Beim sog. individuellen Heilversuch wird ein noch nicht zugelassenes, potentiell wirksames Arzneimittel im Einzelfall bei Patienten in lebensbedrohlichen Situationen oder bei schwerwiegenden, nicht (mehr) anderweitig therapierbaren Erkrankungen angewandt.<sup>6</sup> Es handelt sich somit um eine probatorische Behandlung innerhalb des medizinisch Vertretbaren im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit.<sup>7</sup> Hier geht es einzig um die Lebensrettung bzw. -verlängerung eines einzelnen Patienten. Der individuelle Heilversuch beginnt demnach dort, wo der ärztliche Standard der Behandlung verlassen wird.<sup>8</sup>

Die Grenze zwischen der standardbasierten Heilbehandlung und dem individuellen Heilversuch ist dabei nicht in der Gewissheit bzw. Ungewissheit des Ausgangs zu suchen. Vielmehr ist sie zwischen anerkannter und in der Entwicklung/Erprobung befindlicher Methode zu ziehen.<sup>9</sup>

Der individuelle Heilversuch erschließt sich demnach als die Behandlung eines Patienten mit nicht zugelassenen Arzneimitteln und demzufolge unsicherer Indikation, immer in therapeutischer Absicht, indem mit medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis im Rahmen ärztlicher Therapiefreiheit versucht wird, seine Krankheit zu heilen bzw. sein Leiden zu mindern. Einziges Ziel ist es demnach, dem Patienten in einer alternativlosen Situation zu helfen.

Die klinischen Arzneimittelstudien werden international einheitlich in die Phasen I-IV unterteilt. Nur bei Phase I handelt es sich um wissenschaftliche, bei Phasen II-IV um therapeutische klinische Prüfungen. Die Abgrenzung der klinische Prüfung

i. S. d. AMG<sup>10</sup> und des individuellen Therapieversuchs kann unter Umständen schwierig sein. Jedenfalls handelt es sich um eine klinische Prüfung, wenn im Rahmen der Behandlung Vergleichsgruppen (Verum, Placebo etc.) unter den Patienten gebildet werden, der Ablauf in einem sog. Prüfplan festgelegt wurde und ein Erkenntnisgewinn über den Einzelfall hinaus bezweckt wird.

Beim Humanexperiment<sup>11</sup> werden hingegen ausschließlich wissenschaftliche oder allgemein medizinische Interessen ohne individuellen Behandlungsbezug, d. h. ohne Aussicht auf Heilung oder Linderung einer Krankheit, verfolgt. Für die einzelnen Probanden lässt sich weder ein mittelbarer noch ein unmittelbarer (therapeutischer) Nutzen aus der Anwendung des Mittels ziehen, wohingegen man beim individuellen Heilversuch stets einen Therapieerfolg bei den Patienten erwartet. Einzig aus dem Erkenntnisgewinn wird die ansonsten nicht gegebene Legitimation der Behandlung im Rahmen eines Humanexperimentes abgeleitet (vgl. § 40 Abs. 1 Nr. 2 AMG). Dem Humanexperiment fehlt es an einer therapeutischen Absicht, wie sie beim individuellen Heilversuch im Vordergrund steht. Humanexperimente folgen ausschließlich Dritinteressen und werden, im Gegensatz zum individuellen Heilversuch, an Probanden durchgeführt, weshalb Humanexperimente andere Anforderungen an die Einwilligung und Aufklärung etc. stellen.

## 3. Neuregelungen im Rahmen der 14. AMG-Novelle

In vielen europäischen Staaten sowie der USA sind die Anforderungen an eine Therapie mit nicht zugelassenen Substanzen außerhalb klinischer Prüfungen (compassionate use, named patient use) bereits seit längerem reglementiert<sup>12</sup>. Mit der Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/83/EG<sup>13</sup> in nationales Recht unter Berücksichtigung der neuen Verordnung (EG) 726/2004<sup>14</sup> wurde durch die 14. AMG-Novelle zur Änderung des Arzneimittelgesetzes<sup>15</sup> der compassionate use auch in das deutsche Arzneimittelgesetz aufgenommen, vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG:

(2) *Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die*

(...)

*6. unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt.*

Die 14. AMG-Novelle trägt damit einem allgemeinen Bedürfnis, nicht zuletzt auch dem schwerkranken Menschen, Rechnung. Ein absolutes Verbot der Durchführung eines individuellen Arzneimittelversuches stellt immerhin einen

4 Schwarz, Pharm. Ind. 61 (1999), S. 309 ff. (313); MDS, S. 19; Ehlers/Stude in: Pharm. Ind. 66 (2004), S. 175 ff.

5 DAZ aktuell 2000, S.29;

6 Witte/Schenk/Schwarz/Kori-Lindner, Ordnungsgemäße klinische Prüfung, S. 45; Schwarz, Pharm. Ind. 54 (1992), S. 11 ff.; Schwarz/Völle, Pharm. Ind. 59 (1997), S. 635 ff. (637)

7 Diese wird aus § 1 der (Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärzte abgeleitet.

8 Groß, VersR 1996, 657 ff.

9 Laufs, Artzrecht, 5. Auflage, 1993, Rdnr. 674

10 Der Begriff klinische Prüfung ist definiert in § 4 Abs. 23, S. 1 AMG.

11 Phase I der klinischen Prüfung der Substanz am Probanden wird dem Humanexperiment zugeordnet.

12 Vgl. hierzu Schwarz/Völle, Pharm. Ind. 59 (1997), S. 635 ff. (637) m. w. N.; Schwarz, Pharm. Ind. 61 (1999), S. 309 ff. (310); siehe auch Fn. 10.

13 [http://www.pei.de/downloads/2001\\_83\\_eg\\_human.pdf](http://www.pei.de/downloads/2001_83_eg_human.pdf); Umsetzungsfrist der Mitgliedstaaten: 30.10.2005.

14 <http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/VOGemVerfahrenEUArzneimittelAgentur.pdf>.

15 <http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/entwurfte/Entwurf14te-sAMG-AendG.pdf>.

nicht gerechtfertigten Eingriff in das Grundrecht der Patienten auf Leben und körperliche Unversehrtheit<sup>16</sup> dar. Dass die Regelung der Detailfragen aber noch weitere Abstimmungen erfordern werden, macht der Hinweis auf die noch ausstehende Rechtsverordnung nach § 80 Satz 1 Nr. 3a AMG deutlich.

Die Anwendung von Arzneimitteln, die von Ärzten selbst entwickelt und eingesetzt werden, stellt ebenfalls einen individuellen Therapieversuch dar. Diese ist jedoch Ausfluss seiner bereits im Grundgesetz verankerten ärztlichen Therapiefreiheit, wonach der Arzt lediglich an den aktuellen medizinischen Erkenntnisstand bzw. an medizinische Plausibilität gebunden ist.

Das Bundesverfassungsgericht hat mit seinem Frischzellen-Urteil<sup>17</sup> vom 16. März 2002 klargestellt, dass nur der Verkehr (nicht der Umgang) mit Arzneimitteln in die Gesetzgebungskompetenz des Bundes fällt, weshalb mit In-Kraft-Treten der 11. AMG-Novelle zum 1. November 2002 ein neuer § 4a in das AMG eingefügt wurde, der dieser Entscheidung Rechnung trägt und die besondere Verantwortung des Arztes betont. In § 4a wird deshalb festgelegt, dass das AMG keine Anwendung findet auf

*(...) 3. Arzneimittel, die ein Arzt, Tierarzt oder eine andere Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, bei Mensch oder Tier anwendet, soweit die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes, Tierarztes oder der anwendenden Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, hergestellt worden sind.*

Diese Form der Anwendung unterliegt folglich nicht dem Arzneimittelgesetz und ist als Ausprägung ärztlicher Therapiefreiheit nicht durch den Bundesgesetzgeber reglementierbar.

Allerdings gelten auch für Heilversuche die allgemeinen Grundsätze des Arzthaftungsrechts, woraus sich Legitimationsanforderungen, wie Nutzen/Risiko-Abwägung und Einwilligungserfordernis etc., ableiten. Mithin sind die allgemeinen zivil- und strafrechtlichen Regelungen ausreichend, die Heilversuche derart zu reglementieren, dass ein analoger Rückgriff auf das AMG entbehrlich wird, sofern der einzelne Arzt keine kommerzielle Verwertung seines Heilversuchs beabsichtigt.

#### 4. Legitimation der Behandlung mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel

Im Folgenden soll erörtert werden, welche rechtlichen Anforderungen an die Zulässigkeit und Durchführung eines individuellen Therapieversuches zu stellen sind. Ein besonderes Augenmerk soll dabei dem ärztlichen Handeln und der Rechtfertigung eines späteren Inverkehrbringens durch einen Hersteller gelten.

##### 4.1. Anforderungen an die Zulässigkeit individueller Heilversuche

Die Anwendung neuartiger Therapieformen durch den behandelnden Arzt führt nicht zwangsläufig zu einer Sorgfaltspflichtverletzung. In Einzelfällen kann sogar eine Verpflichtung des Arztes bestehen, neuartige Methoden und Verfahren, aber auch Arzneimittel anzuwenden, wenn die zugrunde liegende

Entscheidung beispielsweise durch die wissenschaftliche Literatur belegt ist. So hat das Oberlandesgericht Köln mit Urteil vom 30. Mai 1990 die Haftung eines Krankenhauses und der Ärzte bejaht, weil ein an Encephalitis erkranktes Kind nicht mit *Aciclovir* behandelt wurde. Die Behandlung mit dem damals nur zur Therapie von Herpes-Infektionen der Haut zugelassenen *Aciclovir* war nach Ansicht des Senates des Oberlandesgerichts aus Lebensrettungsgründen haftungsrechtlich geboten und es bestand eine Behandlungspflicht, nicht nur eine begründete Behandlungsmöglichkeit.<sup>18</sup>

##### 4.1.1. Allgemeine Voraussetzungen

Individuelle Therapieversuche mit bisher nicht zugelassenen Substanzen stehen jedoch am Ende aller medizinischen Möglichkeiten. Sie stellen vom medizinischen Standard abweichenden Heilversuche (v. a. zur Hypothesengenerierung) dar.<sup>19</sup> Juristisch ist ein solcher Therapieversuch ein individueller Heilversuch auf wissenschaftlich ungesicherter Basis - mit allen arzthaftungsrechtlichen (zivil- wie strafrechtlichen) Konsequenzen.

Anders als nach den Grundsätzen beim Off-Label Use<sup>20</sup> kann bei einem individuellen Heilversuch nicht gefordert werden, dass positive Forschungsergebnisse oder einem bestimmten Standard entsprechende Fachveröffentlichungen vorliegen. Zur Gewährleistung einer gewissen Mindestqualität müssen im Behandlungszeitpunkt jedoch verfügbare wissenschaftliche Erkenntnisse (z. B. aus Zufallsbeobachtungen, Analogieschlüssen oder Voruntersuchungen) die Annahme rechtfertigen, dass der voraussichtliche therapeutische Nutzen die möglichen Risiken der Maßnahme überwiegt. Deshalb müssen individuelle Therapieversuche grundsätzlich, wie jedes ärztliche Handeln, den Prinzipien der Deklaration von Helsinki<sup>21</sup>, den Regeln des Arztrechts sowie den GCP-Leitlinien<sup>22</sup> entsprechen. Demgemäß ist der Arzt nicht an eine Zulassung bzw. an den Zulassungsumfang gebunden, sondern lediglich an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit.<sup>23</sup> Hinsichtlich der (haftungs-)rechtlichen Anforderungen muss das von dem individuellen Heilversuch ausgehende Risikopotential für die betroffenen Patienten im Einzelfall Berücksichtigung finden. Zudem müssen weitere grundlegende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Ein Therapieversuch darf niemals die Durchführung einer klinischen Prüfung ersetzen. Es muss also ausgeschlossen sein, dass die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie erfolgt.
- Es muss sich um eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung handeln, wobei der Todeseintritt oder eine erhebliche Gesundheitsverletzung ohne Therapieversuch als wahrscheinlich erscheinen müssen.
- Eine Erfolg versprechende zugelassene Standardtherapie als Behandlungsalternative darf nicht zur Verfügung stehen,

18 OLG Köln, VersR 1991, 186 ff. („Aciclovir-Fall“). Das OLG ging hier von einer Standardbehandlung mit Aciclovir für Encephalitis-Patienten aus.

19 Schwarz/Völler, Pharm. Ind. 59 (1997), S. 635 ff. (637).

20 BSG, Urteil vom 19.03.2002, Az. B 1 KR 37/00 R.

21 <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Auslandsdienst/92Helsinki2002.pdf>

22 vgl. hierzu „Guideline for good clinical practice“ unter

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595.pdf>.

23 Deklaration von Helsinki (Tokyo, Version 2004), Nr. 32.

16 Art. 1 Abs. 2 Satz 1 GG.

17 BVerfGE 102, 26 ff.

muss medizinisch aussichtslos oder bereits erfolglos angewandt worden sein.

- Es muss eine begründete Aussicht bestehen, dass mit der neuartigen Substanz ein Behandlungserfolg (kurativ/palliativ) erzielt werden kann.<sup>24</sup>

Der individuelle Heilversuch ist daher geboten, wenn alle anderen Therapiemaßnahmen erfolglos ausgeschöpft sind, die von dem Arzt für den Heilversuch vorgesehene pharmazeutische Substanz aufgrund klinischer Wirksamkeit bzw. ihrer pharmakologischen Wirkung bekannt ist und schließlich die Gefährdung des Lebens des Patienten nicht anders abwendbar ist.

#### 4.1.2. Besondere Voraussetzungen

Bezüglich eines Therapieversuches gelten für den Arzt gesteigerte Sorgfaltsanforderungen. Besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang einer allgemeinen sowie einer individuellen Risiko/Nutzen-Bewertung und der Einwilligung durch den Patienten nach erfolgter Aufklärung zu:

- Der Arzt, der einen individuellen Therapieversuch in Betracht zieht, hat zunächst grundsätzlich eine allgemeine prognostische Nutzen/Risiko-Abwägung bezüglich des therapeutischen Nutzens und eine umfassende Abwägung des individuellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses für den einzelnen Patienten vorzunehmen, wobei der Arzt nachvollziehbare Gründe für eine Abweichung vom Standard darlegen können und diese schriftlich festhalten sollte.

- Das verfassungsrechtlich verankerte Selbstbestimmungsrecht des Patienten (Art. 1 und 2 GG) bildet auch bei Therapieversuchen die Rechtsgrundlage der ärztlichen Verpflichtung zur Aufklärung. Der Einwilligung des Patienten und seiner Aufklärung ist beim individuellen Therapieversuch besondere Bedeutung beizumessen, da sich beide, Arzt und Patient, außerhalb des medizinischen Standards bewegen.

Die Patienteneinverständniserklärung sollte grundsätzlich schriftlich vorliegen und auf einer umfassenden Aufklärung beruhen. Insbesondere sollte der Arzt prüfen, ob der Patient in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite des Eingriffes zu erfassen und danach zu entscheiden. Dem Patienten muss sich zweifelsfrei der Charakter der Maßnahme als individueller Heilversuch erschließen. Außerdem muss dem Patienten bewusst sein, dass keine Therapiealternative existiert und mit unbekanntem Risiken und Nebenwirkungen zu rechnen ist. Idealerweise sollten vor Beginn der Behandlung, unter Umständen auch erst therapiebegleitend mehrere Fachmeinungen sowie das Votum einer Ethik-Kommission eingeholt werden.<sup>25</sup>

Der individuelle Therapieversuch sollte anhand eines vom behandelnden Arzt ausgearbeiteten Therapieplanes erfolgen. Dessen Verlauf ist ausführlich in der Patientenakte und idealerweise separat analog der Dokumentation einer klinischen Prüfung zu dokumentieren; die Auswertung hat in Form einer Epikrise zu erfolgen.

<sup>24</sup> Schwarz, Pharm. Ind. 54 (1992), S. 11 ff. (12).

<sup>25</sup> Schwarz, Pharm. Ind. 54 (1992), S. 11 ff. (13).

Der Arzt hat im Rahmen des individuellen Therapieversuches eine Beobachtungs- und Dokumentationspflicht.<sup>26</sup> Der prinzipiell mit unerwarteten Risiken verbundene individuelle Therapieversuch bewegt sich dabei jedoch nur so lange im legitimierte Umfang der ärztlichen Therapiefreiheit, wie sich ein erkennbarer Nutzen abzeichnet. Dies heißt im Umkehrschluss, dass der Arzt den individuellen Therapieversuch aus berufsethischen wie auch aus haftungsrechtlichen Gründen abbrechen hat, wenn der erwartete Nutzen beim Patienten ausbleibt.

#### 4.2. Legitimation des Inverkehrbringens eines nicht zugelassenen Arzneimittels durch den Hersteller und Verordnung durch den Arzt?

Bei Off-label Verordnungen befindet sich das Arzneimittel bereits auf dem Markt, der Arzt hat in diesem Rahmen also die Möglichkeit, das Arzneimittel in dem nicht zugelassenen Indikationsbereich unter den rechtlichen Voraussetzungen des Heilversuches zu verordnen. Ebenso hat er die Möglichkeit, Arzneimittel mit einer ausländischen Zulassung über die Apotheke zu importieren. Rechtlich problematisch wird es für den Arzt immer dann, wenn das Arzneimittel über (noch) keine Zulassung verfügt. Hier bleibt ihm, außerhalb der Voraussetzungen des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG<sup>27</sup> lediglich die Möglichkeit, sich das ohne Zulassung nicht verkehrsfähige Arzneimittel beim Hersteller zu beschaffen. Grundsätzlich ist der Hersteller nicht verpflichtet, ein solches Arzneimittel abzugeben, praktisch besteht diese Möglichkeit nur unter den engen Voraussetzungen des rechtfertigenden Notstandes (§ 34 StGB).

Ein Hersteller macht sich nach §§ 96 Nr. 5; 21 Abs. 1 AMG strafbar, wenn er, bereits verfügbare, aber noch nicht zugelassene Arzneimittel zum Zwecke individueller Heilversuche abgibt. In der juristischen Literatur<sup>28</sup> wird argumentiert, dass der Hersteller das nicht zugelassene Arzneimittel gemäß § 34 StGB<sup>29</sup> abgeben darf, sofern die Abgabe bei Vorliegen eines rechtfertigenden Notstandes gemäß § 34 StGB gerechtfertigt ist.

Ein rechtfertigender Notstand in Form einer Gefahr für Leib und Leben dürfte dann vorliegen, wenn der Patient an einer schweren bzw. lebensbedrohlichen Erkrankung leidet bzw. die Krankheit einen lebensgefährlichen Verlauf oder schwerwiegende Gesundheitsschäden erwarten lässt und im konkreten Fall keine Erfolg versprechende Therapie mit einem zugelassenen Arzneimittel existiert. Von großer Bedeutung ist dabei die sorgfältige Interessensabwägung, die sowohl das beeinträchtigte Interesse bezüglich der Arzneimittelsicherheit (Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit)

<sup>26</sup> Hart, MedR 1994, S. 94 ff. (96).

<sup>27</sup> Die 14. AMG-Novelle berücksichtigt lediglich Arzneimittel, die sich in laufenden klinischen Studien befinden bzw. bei denen ein Antrag auf zentrale Zulassung gestellt ist, so dass für Einzelfälle weiterhin der Rückgriff auf die allgemeinen gesetzlichen Regelungen erforderlich bleibt.

<sup>28</sup> Hart, MedR 1994, S. 94 ff. (103); Schwarz/Schenk, Pharm. Ind. 54 (1992), S. 11 ff.

<sup>29</sup> § 34 StGB lautet: „Wer in einer gegenwärtigen, nicht anders abwendbaren Gefahr für Leben, Leib, Freiheit, Ehre, Eigentum oder ein anderes Rechtsgut eine Tat begeht, um die Gefahr von sich oder einem anderen abzuwenden, handelt nicht rechtswidrig, wenn bei Abwägung der widerstrebenden Interessen, namentlich der betroffenen Rechtsgüter und des Grades der ihnen drohenden Gefahren, das geschützte Interesse das beeinträchtigte wesentlich überwiegt. Dies gilt jedoch nur, soweit die Tat ein angemessenes Mittel ist, die Gefahr abzuwenden.“

als auch das geschützte Gesundheitsinteresse des einzelnen Patienten (Schutz des Lebens und der Gesundheit) in Betracht ziehen muss. Damit § 34 StGB einschlägig ist, bedarf es hierfür einer Einzelfallprüfung und einer individuellen Nutzen/Risiko-Analyse, bei der das Gesundheitsinteresse des Patienten überwiegen muss und die Risiken, die sich aus der noch nicht erfolgten Zulassung ableiten können im Vergleich zum individuellen Patientennutzen vertretbar sein müssen.<sup>30</sup>

Die fehlende Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels beinhaltet nicht zugleich ein Anwendungsverbot für den Arzt.<sup>31</sup> Allerdings könnte in diesem Zusammenhang an eine Beihilfe (§ 27 Abs. 1 StGB)<sup>32</sup> des Arztes zu der Straftat des Herstellers nach § 96 Nr. 5 i. V. m. § 21 Abs. 1 AMG (Inverkehrbringen eines nicht zugelassenen Fertigarzneimittels durch Abgabe an einen Arzt) gedacht werden. Diese würde jedoch eine vorsätzliche, rechtswidrige Haupttat des Herstellers voraussetzen. Ist die Handlung des Herstellers wie oben geschildert nach § 34 StGB gerechtfertigt, scheidet eine Anklage wegen Beihilfe bereits am Fehlen des Tatbestandsmerkmals „vorsätzliche rechtswidrige Haupttat“.<sup>33</sup>

### 5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Der individuelle Heilversuch ist eine besondere Form der Heilbehandlung, der dem Arzt eine gewisse therapeutische Freiheit im Rahmen medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse verfassungsrechtlich wie auch berufsrechtlich zubilligt. Die haftungsrechtlich gestützte ärztliche Therapiefreiheit ermöglicht daher dem Arzt auch eine erkenntnissuchende Therapie, die mit einem nicht exakt zu kalkulierenden Risiko verbunden ist, und nicht nur eine standardgemäße Behandlung. Grundsätzlich erfolgt der individuelle Heilversuch wie die Heilbehandlung (Standardbehandlung) ausschließlich im individuellen Interesse des Patienten.

Dabei bestehen zwischen beiden Maßnahmen keine generellen Unterschiede in der rechtlichen Bewertung, allerdings ergeben sich aus dem Versuchscharakter des individuellen Heilversuchs im Vergleich zur Heilbehandlung mit Standardmethoden inhaltlich variierende Sorgfaltspflichten, was zum Beispiel die Aufklärung der betroffenen Patienten sowie die Qualität und den Umfang der Dokumentation betrifft.

Mit einem umfassend dokumentierten Heilversuch lassen sich darüber hinaus Behandlungsempfehlungen innerhalb der Ärzteschaft generieren, welche sich für andere Kollegen als nützlich erweisen können; insbesondere mindern gut dokumentierte Erkenntnisse das Risiko unerwünschter bzw. unvorhersehbarer Ereignisse in ähnlichen Fällen.

Beabsichtigt ein Arzt, einen Therapieversuch durchzuführen, sollte er jedoch im Rahmen seiner therapeutischen Freiheit unter Berücksichtigung der ihn treffenden Sorgfaltspflichten stets eine wohlüberlegte Entscheidung treffen, da auch für ihn das Risiko nicht oder nur bedingt abschätzbar ist.

Von einer wissenschaftlichen Aussagekraft der Ergebnisse kann bei einem individuellen Therapieversuch auf Grund der unkontrollierten und eher zufälligen Bedingungen nicht ausgegangen werden. Deshalb sollte der individuelle Therapieversuch eine Ausnahme bleiben. Er kann klinische Studien nicht ersetzen, zumal beim individuellen Therapieversuch der Therapieerfolg beim Patienten im Vordergrund steht und nicht die Erlangung neuer medizinischer Erkenntnisse.

Wenn überhaupt, können derartige Erkenntnisse aus gut dokumentierten Therapieversuchen deshalb vor allem dazu dienen, eine klinische Prüfung erfolgsversprechender neuer Substanzen voranzutreiben, um eine ordnungsgemäße Zulassung zu erlangen.

Die Arzneimittelhersteller sollten deshalb stets bemüht sein, schnellstmöglich eine Arzneimittelzulassung durch klinische Studien zu erwirken oder gesetzlich normierte Sachverhalte, wie die Eilzulassung oder die möglichen Vorteile eines Arzneimittels mit Orphan-Drug-Status zu nutzen.<sup>34</sup>

#### *Anschrift der Verfasserinnen:*

Prof. Dr. Marion Schaefer,  
Michaela Schreiber  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Invalidenstr. 115  
10115 Berlin

30 Hart, MedR 1994, S. 94 ff. (97).

31 Zu den Gründen vgl. oben 3.); BVerfGE 102,26 ff.

32 § 27 Abs. 1 StGB lautet: „Als Gehilfe wird bestraft, wer vorsätzlich einem anderen zu dessen vorsätzlich begangener rechtswidriger Tat Hilfe geleistet hat.“

33 Hart, MedR 1994, S. 94 ff. (97 f.).

34 Der Artikel geht auf eine Projektarbeit zurück, die im Rahmen des postgradualen Masterstudiengangs Consumer Health Care an der Charité Universitätsmedizin Berlin entstanden ist.