

§1 Einleitung und Darstellung des Problems

Medizinischer Fortschritt beruht zu ganz wesentlichen Teilen auf medizinischer Forschung. Klinische Arzneimittelprüfungen am Menschen, die einen nicht geringen Teilbereich der medizinischen Forschung ausmachen, haben in dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln¹ aus dem Jahre 1976, welches am 1. Januar 1978 in Kraft getreten ist, eine ausdrückliche Regelung erfahren.

Das Arzneimittelgesetz ist durch seine im Juli 2004 ergangene 12. Gesetzesnovelle² umfassend modifiziert worden. Ziel der Novelle war im Wesentlichen die Umsetzung europäischen Rechts in das Arzneimittelgesetz³. Insbesondere der Richtlinie 2001/20/EG, die Bestimmungen zur Durchführung der klinischen Prüfung mit Arzneimitteln enthält, kommt im Hinblick auf die Gesetzesänderung maßgebliche Bedeutung zu. Entscheidende Modifikationen finden sich unter anderem im sechsten Abschnitt des Gesetzes, der sich mit dem Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung befaßt.

Klinische Prüfungen werden heute üblicherweise mit der Methode des kontrollierten klinischen Versuchs⁴ durchgeführt. Beim kontrollierten Versuch werden die Teilnehmer der klinischen Prüfung in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe, die als Testgruppe bezeichnet wird, bekommt das zu prüfende Arzneimittel verabreicht. Die andere, sogenannte Kontrollgruppe, kann eine Therapieform erhalten, die sich bewährt hat und als Standardmedikation anerkannt ist, wobei diese regelmäßig als "aktive Kontrollgruppe" bezeichnet wird. Der Versuch dient in derartigen Fällen dem Nachweis der Überlegenheit des neuen Medikaments ge-

¹ AMG.

² 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004, BGBl. I, S. 2031, in Kraft getreten am 6. August 2004.

³ Insbesondere die Regelungen zur Pharmakovigilanz bei Humanarzneimitteln und bei Tierarzneimitteln, Richtlinie 2001/83/EG und Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 sowie die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, ABl. EG Nr. L 121, 34.

⁴ Die grundlegende Idee für die Methode der kontrollierten klinischen Prüfung ist in Deutschland zum ersten Mal vor mehr als 70 Jahren von *Paul Martini* erarbeitet und in seinem Werk über die Methodenlehre ausführlich dokumentiert worden: *Martini/Oberhoffer/Welte*, Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.

genüber der Standardtherapie⁵.

Alternativ zur Standardtherapie kann das zu prüfende Arzneimittel auch gegen ein Placebopräparat⁶ getestet werden, wobei es sich dann nicht um einen Überlegenheitsnachweis, sondern um einen reinen Wirksamkeitsnachweis handelt⁷. Das Placebo ist ein pharmakologisch unwirksamen Stoff, der, beispielsweise als Tablette oder Infusion geboten, in Wirklichkeit eine körperverschträgliche Substanz, etwa Zucker oder Kochsalzlösung, enthält. Es ist mit dem zu prüfenden Arzneimittel in allen sinnlich wahrnehmbaren Erscheinungsformen wie Geschmack, Farbe, Form Geruch usw. identisch⁸. Äquivalente Bezeichnungen für das Placebopräparat sind Blindpräparat, Falsumpräparat, Leerpräparat, Placebo sowie Scheinarznei, um nur einige zu nennen⁹.

Bei der klinischen Prüfung sind verschiedene Gruppen von Prüfungsteilnehmern zu differenzieren: Als Proband wird die gesunde oder in Bezug auf das zu testende Präparat nicht einschlägig kranke Versuchsperson bezeichnet. Ein Patient hingegen ist der einschlägig Kranke, bei dem durch den Einsatz des zu prüfenden Arzneimittels ein therapeutischer Erfolg erzielt werden soll. Für die Zulässigkeit der klinischen Prüfung bestehen gemäß §§ 40, 41 AMG im Hinblick auf Probanden und Patienten unterschiedliche Voraussetzungen, wobei diese Termini im Gesetz nicht verwendet werden. Der kontrollierte klinische Versuch wird innerhalb des Arzneimittelgesetzes ebensowenig ausdrücklich angesprochen, und auch die Möglichkeit einer Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe hat mit der 12.

⁵ Dazu ausführlich *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 653.

⁶ Placebo=lat.: "Ich werde gefallen/zufriedenstellen." Martini hatte sich seit 1932 bemüht, Arzneimittelwirkungen zu objektivierbaren und brauchbaren Kriterien für die entsprechenden Prüfungen auszuarbeiten und dabei immer wieder die Wichtigkeit der Placebopräparate betont, die aber erst mehr als zehn Jahre später in größerem Ausmaße in Rahmen klinischer Arzneimittelprüfungen angewendet wurden. Dazu *Binz*, Das Placebo-Phänomen, S. 20.

⁷ Alternativ kann in der Kontrollgruppe auch die Standardmedikation plus Placebo oder das Verumpräparat in unterschiedlichen Dosen gegeben werden. Besteht das Studienziel in einem Nachweis der Gleichwertigkeit eines Novums und einer Standardtherapie, kann die Einführung eines Placebos in einem zusätzlichen dritten, gegebenenfalls fallreduzierten Behandlungsarm als eine Maßnahme der Qualitätssicherung eingesetzt werden, um auf diese Weise die Aussagefähigkeit der Studie anhand eines Placebo-Standard-Vergleiches beurteilen zu können. *Staub*, Klinische Prüfung – Methodik und Planung, in: Hasford/Staub, Arzneimittelprüfungen und Good Clinical Practice, S. 161.

⁸ *Staub*, Klinische Prüfung – Methodik und Planung, in: Hasford/Staub, Arzneimittelprüfungen und Good Clinical Practice, S. 161.

⁹ Der Einheitlichkeit halber werden im Folgenden ausschließlich die Bezeichnungen "Placebo" bzw. "Placebopräparat" verwendet.

Gesetzesnovelle nach wie vor keinerlei explizite Regelungen erfahren.

Mit der nachstehenden Untersuchung soll geklärt werden, inwieweit eine Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe einer klinischen Prüfung als rechtlich zulässig erachtet werden kann. Vorangehend wird ermittelt, ob die Zuführung eines Placebopräparates in der Kontrollgruppe grundsätzlich dem Regelungsbereich des Arzneimittelgesetzes unterfällt oder vielmehr die allgemeinen Regeln heranzuziehen sind. Die Bearbeitung dieses Problemkreises wird vorrangig an der Bestimmung des Arzneimittelbegriffs sowie an der Definition der "Klinischen Prüfung" ausgerichtet sein.

Nach der Klärung dieser entscheidenden Vorfrage werden die potentiellen Rechtsgrundlagen für eine Placebogabe in der Kontrollgruppe erörtert. In Betracht kommen §§ 40, 41 AMG, die die allgemeinen und besonderen Voraussetzungen klinischer Prüfungen detailliert regeln. Diese Vorschriften sind bezüglich der Möglichkeit einer Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe bei klinischen Prüfungen bislang noch nicht umfassend interpretiert worden.

Die vorliegende Arbeit will einen Beitrag zur dahingehenden Auslegung von §§ 40, 41 AMG n. F. leisten: Auf der Basis einer Norminterpretation soll die Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen nach dem deutschen Arzneimittelrecht bestimmt werden. Darüber hinaus wird die derzeitige praktische Handhabung dieser Prüfmethode analysiert, im Hinblick auf die bestehende Rechtslage problematisiert und die rechtliche Zulässigkeit des Entzugs einer vorhandenen Standardmedikation bei reiner Placebokontrolle erläutert. Zudem erfolgt eine Überprüfung der Verfassungsmäßigkeit der als verfassungsrechtlich problematisch einzustufenden §§ 41 II, III AMG.

Die Bearbeitungsbedürftigkeit der Placeboproblematik ist bereits darin zu sehen, daß aufgrund der durch die 12. AMG-Novelle eingeführten Formulierungen erhebliche Rechtsunsicherheiten bezüglich der Zulässigkeit placebokontrollierter Forschung bestehen. Bei der klinischen Prüfung am Menschen, die sich stets im Spannungsfeld des Interessenausgleichs zwischen medizinischem Fortschritt und der Wahrung von Individualinteressen der Prüfungsteilnehmer bewegt, sind derar-

tige Unklarheiten zu vermeiden. Hier besteht ein nicht zu unterschätzender Klärungsbedarf.

Für die praktische Handhabung placebokontrollierter Forschungsvorhaben und den damit verbundenen juristischen, medizinischen und ethischen Aspekten sind eindeutig formulierte gesetzliche Vorgaben unerlässlich. Als Mindestanforderung muß gelten, daß die als Rechtsgrundlagen in Betracht kommenden Normen des Arzneimittelgesetzes trotz des Mangels einer ausdrücklichen Erwähnung von Placebogaben durch entsprechende Auslegung hinreichend präzise angewendet werden können. Diesem Aspekt kommt maßgebliche Bedeutung zu, so daß zunächst die in Betracht kommenden Rechtsgrundlagen für eine Placebogabe in der Kontrollgruppe ermittelt werden sollen.