

Streiflicht Ausgabe 5/2019

Register – Studien nach dem AMG?

Seit Jahrzehnten wird die Einführung von Krankheitsregistern diskutiert, z. B. das Krebsregister. Diese verdienstvollen Bemühungen sind jedoch nicht selten an datenschutzrechtlichen Bedenken gescheitert. Besondere Bedeutung haben sie in der Vergangenheit nicht gehabt.

Die Zeiten ändern sich: Insbesondere bei seltenen Erkrankungen, z. B. in der Onkologie, bei verschiedenen Formen der Leukämie oder in der Ophthalmologie, und bei Erkrankungen mit facettenreichem Spektrum, z. B. Urtikaria, ist die Durchführung von doppelblind randomisierten Studien mit der erforderlichen statistischen Power schwierig, weil die biometrisch geforderte Patientenzahl unter den erschwerten Bedingungen des Alltags nicht zu erreichen ist oder bei seltenen Erkrankungen auch objektiv nicht erreicht werden kann.

Der europäische Gesetzgeber hat für die Zulassung daraus bereits Konsequenzen gezogen und die Sonderregelungen für die sog. Orphan Drugs geschaffen. 50 % der orphan designierten Arzneimittel betreffen die Pädiatrie. Seltene Erkrankungen sind hier überrepräsentiert, weil die kranken Kinder oft das Erwachsenenalter nicht erreichen. Der Gesetzgeber lässt unter solchen Bedingungen Zulassungen „under exceptional circumstances“ zu, wenn die sonst üblicherweise geforderten Daten objektiv nicht erreicht werden können (vgl. Anhang I Teil II Nr. 6 Seite 153-154 der Richtlinie 2001/83/EG und die korrespondierende nationale Vorschrift in § 28 Abs. 3 AMG).

Der Gemeinsame Bundesausschuss beargwöhnt diese Zulassungspraxis und kritisiert, dass die europäische Zulassungsbehörde EMA zwar Zulassungen mit der Auflage erteilt, Studien nachzureichen, jedoch die Einforderung dieser Studien nicht konsequent genug verfolge. Die dadurch bedingte Verzögerung des Erkenntnisgewinns ist nach Auffassung des Vorsitzenden des G-BA Prof. Hecken nicht akzeptabel. Er fordert daher eine Ermächtigung für den G-BA, die Anordnung von weiteren Studien durchführen zu können, zumal die GKV in der Phase der Ungewissheit –

also vor Abschluss und Auswertung der Studien – die Kosten für die nicht selten teure Therapie tragen muss.

Neuregelungen nach dem GSAV

Wie ich in meinem letzten Streiflicht in Pharm. Ind. 81, Nr. 4, 447-449 (2019) auf Seite 3 bereits dargestellt habe, will der Gesetzgeber mit einer Neuregelung in § 35a Abs. 3b SGB V den G-BA ermächtigen, die Durchführung von „anwendungsbegleitender Datenerhebung“ anzuordnen. Dies gilt insbesondere für Arzneimittel mit unvollständigem Dossier, wie Orphans, bedingte Zulassungen und Zulassungen unter besonderen Umständen. Die Ärzte werden verpflichtet, an diesen Studien teilzunehmen. Wenn sie dies verweigern, können sie die Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nicht verordnen. Für die Patienten ist die Teilnahme an dieser Datenerhebung indes freiwillig. Man erwartet jedoch, dass sie sich aufgrund des durch die schwerwiegende Erkrankung verursachten Leidensdruckes beteiligen werden. Diese Datenerhebung wird ebenfalls als Register qualifiziert, zumal sie eine möglichst vollständige Dokumentation der gesamten Therapie anstrebt. Es finden sich jedoch keine Ausführungen dazu, wie diese Studien nach dem AMG zu beurteilen sind. Die Bundesoberbehörden sollen zwar beteiligt werden und werden daher ihr Knowhow einbringen können. Für den verpflichteten pharmazeutischen Unternehmer stellt sich jedoch die Frage, ob es sich dabei um klinische Prüfungen i. S. v. § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG oder um nicht-interventionelle Studien i. S. v. Satz 3 dieser Vorschrift handelt. Der Klärung bedarf auch die Frage, ob solche Studientypen überhaupt dem AMG unterfallen. Sie haben ihre Rechtsgrundlage letztendlich im SGB V. Die für die Genehmigung solcher Studien nach dem AMG zuständigen Bundesoberbehörden werden vom G-BA bereits vorab beteiligt.

Der G-BA hat mitgeteilt, dass er beim IQWiG ein Methodenpapier angefordert hat, wie solche Register denn nun durchzuführen sind. Es bleibt abzuwarten, ob durch die Qualitätsanforderungen des IQWiG, z. B. Verblindung und Randomisierung, eine Einstufung als Studie nach dem AMG erforderlich wird.

Cannabis-Register nach § 31 Abs. 6 Satz 3-6 SGB V

In meinem Streiflicht in Pharm. Ind. 79, Nr. 9, 1186-1187 (2017) hatte ich unter der Überschrift „Cannabis in der Pharmazie und in der Medizin“ bereits dargelegt, dass der Gesetzgeber das

BfArM zwingt, eine „nicht-interventionelle Begleiterhebung“ zum Einsatz von Cannabis-Arzneimitteln durchzuführen, an der sich alle Patienten beteiligen müssen. Hier liegt also ein Unterschied zu den „anwendungsbegleitenden Datenerhebungen“ auf Anordnung des G-BA. Diese Studie wird das BfArM vor besondere Herausforderungen stellen. Die Art der Verarbeitung der Präparate in der Rezeptur – wenn es denn dann eine ist (vgl. Streiflicht in Pharm Ind. 80, Nr. 11, 1461-1462 (2018)) –, die Verabreichungswege durch die Patienten (Joint mit oder ohne Tabak, Cookies oder Inhalation nach Verdampfung) schaffen Herausforderungen. Dies ist ein Alptraum für Biometriker, die versuchen, homogene Subgruppen zu erstellen, um eine biometrisch vertretbare Aussage zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in gleich verschiedenen Indikationen zu treffen. Für die Beurteilung der Art der Studie kommt erschwerend hinzu, dass die vom Gesetzgeber angeordnete nicht-interventionelle Studie zu 100 % im Off-Label-Use stattfindet. Das BfArM vertritt die Auffassung, dass solche auf Erkenntnisgewinn im Off-Label-Bereich ausgerichtete Studien klinische Prüfungen der Phase III seien. Gilt dies auch, wenn der Gesetzgeber das BfArM zwingt, solche Studien durchzuführen, oder gilt hier das Prinzip: Quod licet Iovi, non licet bovi? Jedenfalls bestätigt der Gesetzgeber, dass die systematische Erfassung der Anwendung im Off-Label-Use als nicht-interventionelle Studie qualifiziert werden kann.

Disease Registries vs. Product Registries

Welche Kriterien gelten, wenn pharmazeutische Unternehmen als Zulassungsinhaber oder Universitäten solche Register im Rahmen von Forschungsvorhaben durchführen? Hier stellt sich zum einen die Frage, wie solche Register nach dem AMG zu bewerten sind und welche Konsequenzen sich für die jeweils Verantwortlichen nach dem AMG ergeben. Eine gesetzliche Definition der Register findet sich jedenfalls im AMG und in den korrespondierenden Vorschriften der EG-Richtlinie nicht. Allerdings enthalten die Guidelines zur Good Vigilance Practice – GVP – im Modul VIII im Appendix 1 unter „VIII.App1.1.1.3. Registries“ Ausführungen. Hier wird unterschieden zwischen Disease Registries und Register mit „Exposure zu Medicinal Products“. Letztere werden in einem Initiativpapier der Europäischen Union, Az. EMA/176050/2014, vom 15.09.2015 auch als Product Registries bezeichnet. Der Unterschied besteht darin, dass Krankheitsregister sich auf eine umfassende Dokumentation und Erfassung einer bestimmten Erkrankung in ihrer Entstehung, im Verlauf und in ihrem Ausgang befassen und alle Behandlungsformen bzw. das Absehen von einer Behandlung erfasst werden. Der Fokus liegt also auf der Art der Erkrankung. Product Registries zeichnen sich jedoch dadurch aus, dass sich der Fokus der Beobachtung auf

ein bestimmtes Arzneimittel ausrichtet. Pharmazeutische Unternehmen suchen ein „Anwendungsgebiet“ für ihr Arzneimittel, wie der gesetzliche deutsche Begriff für die Indikation sehr deutlich macht. Dieses Anwendungsgebiet erfasst häufig nur Teile des gesamten Spektrums der jeweiligen Erkrankung und wird häufig durch Kontraindikationen und Dosierungsvorgaben beschränkt. Diese Restriktionen für die Arzneimittel lassen häufig das Gesamtspektrum der Erkrankung „unerforscht“, was den Off-Label-Use erklärt.

Aber auch nach diesen Kriterien ist eine eindeutige Abgrenzung nicht immer möglich, weil eine Erkrankung, deren Entstehung, Behandlung und Verlauf erfasst wird, nicht selten mit Arzneimitteln behandelt wird, sich also ein gewisser Produktbezug auch bei einem Krankheitsregister findet. Dennoch lässt sich in der Regel eindeutig der Schwerpunkt eines solchen Registers ausmachen. Wenn danach der Fokus auf das Produkt ausgerichtet ist und ein pharmazeutischer Unternehmer eine solche Product Registry durchführt, wird man dies als eine Studie im Sinne des AMG qualifizieren müssen. Fraglich ist dann jedoch, ob es sich um eine interventionelle Studie nach § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG oder um eine nicht-interventionelle Studie nach § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG handelt. Für interventionelle Studien gelten die Regelungen über die klinische Prüfung nach § 40 ff. AMG und der GCP-Verordnung sowie demnächst nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.

Soweit der betroffene Unternehmer keine Interventionen veranlasst, wird man in der Regel bei der Annahme einer nicht-interventionellen Studie landen. In einem nächsten Schritt ist zu entscheiden: Ist Gegenstand der Untersuchung primär das Risiko von Arzneimitteln? Sollte dies der Fall sein, handelt es sich um eine Post Authorisation Safety Study – PASS –, die nach § 63f AMG der Anzeige an die zuständigen Institutionen der Aufsichtsbehörden und der Krankenkassen sowie der Kassenärztlichen Vereinigung bedarf. Handelt es sich um eine Non-PASS, also in der Regel um eine Post Authorisation Efficacy Study – PAES –, ist eine Anzeige nach § 67 Abs. 6 AMG gefordert.

Register im Off-Label-Use?

Das BfArM vertritt die Auffassung, dass die systematische Erfassung der Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der bestehenden Zulassung als interventionelle Studie qualifiziert werden müsse, also als eine klinische Prüfung der Phase III, die gemäß § 40 ff. AMG der Genehmigung

durch die Behörden und eines zustimmenden Votums der Ethikkommission bedarf. Für den Bereich der Erfassung von Nebenwirkungen und Risiken in der Anwendung von Arzneimitteln wird man dies nicht ohne weiteres akzeptieren können. Zu dieser Abgrenzung sei auf die Veröffentlichung von Taupitz in PharmR 12/2015 verwiesen, der maßgeblich letztendlich auf die Frage abstellt, ob die Patienten durch die Beobachtung einem Risiko für die körperliche Integrität ausgesetzt sind. Dies wird man bei rein deskriptiver Erfassung des tatsächlichen Gebrauchs nicht annehmen können. Nicht selten verlangen die Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde die Durchführung von Studien mit zugelassenen Arzneimitteln, die auch den möglichen Off-Label-Use als Risiko miterfassen. Ein typisches Beispiel sind die Drug Utilisation Studies – DUS –, mit denen im Rahmen eines Risk Management Systems – RMS – geprüft werden soll, ob die verschreibenden Ärzte sich an die Restriktionen einer Zulassung halten. Diese Studien sind gerade darauf ausgerichtet, ob und in welchem Ausmaß Off-Label-Use stattfindet. Hier ist die Annahme einer interventionellen Studie sicher nicht zu rechtfertigen, obwohl zentraler Gegenstand der Untersuchung der Off-Label-Use ist.

Krankheitsregister in der Verantwortung von Forschungseinrichtungen

Nicht selten nehmen medizinische Fakultäten von Universitäten ihre Verantwortung wahr, eine mangelnde Datenlage in der Behandlung von seltenen Erkrankungen genauer zu erforschen. Wie oben geschildert, ist Gegenstand der Untersuchung die Entstehung, der Verlauf, die Behandlungsmethoden und auch der Verzicht auf eine Therapie. Solche Register sind auf spezielle Krankheitsbilder ausgerichtet, Häufung bei seltenen Erkrankungen oder Krankheiten mit diffuser Symptomatik und schwer kalkulierbarem Verlauf, z. B. in der Ophthalmologie und Onkologie, aber auch bei Parkinson. Pharmazeutische Unternehmen begreifen diese Art der Forschung nicht als ihre Aufgabe. Sie suchen vielmehr „Anwendungsgebiete“ für ihre Arzneimittel. Sie wollen Produkte zulassen und nicht eine Erkrankung umfassend erforschen. Nicht selten beteiligt sich daher auch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) an der Finanzierung solcher Studien, die dann in der Verantwortung einer Universität oder einer Fakultät der Universität durchgeführt werden.

Diese Studien zeichnen sich dadurch aus, dass sie gerade nicht-interventioneller Natur sind. Sie wollen vielmehr erfassen, was tatsächlich geschieht und beteiligen die Institute für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der jeweiligen Universitäten, um eine auch statistisch

solide Auswertung der Studien zu gewährleisten. Ob und in welchem Umfang dies möglich ist, ist nicht selten Gegenstand heftiger Diskussionen.

Für die Universitäten stellt sich die Frage, ob solche Studien als klinische Prüfung interventioneller oder nicht-interventioneller Art i. S. d. § 4 Abs. 23 AMG einzustufen sind. Die Konsequenzen sind durchaus erheblich. Die Regelungen des AMG für klinische Prüfungen sind für Projekte dieser Art nicht geschaffen und setzen unsinnige Anforderungen. Besonders anschaulich wird dies aus der Verpflichtung, eine Probandenversicherung abzuschließen, die erhebliche Kosten verursacht. Aus Sicht der Versicherung ist dagegen nichts einzuwenden, zumal sich studienbedingte Risiken nicht ergeben. Die Sinnhaftigkeit wird man indes in Frage stellen müssen.

Nach Sinn und Zweck der Regelungen des AMG ist eine Anwendung der Vorgaben der klinischen Prüfung auf diese Art von Forschungsprojekten daher nicht sinnvoll. Sie begegnet aber auch erheblichen verfassungsrechtlichen Bedenken. Die Ermächtigung des Bundes für die Gesetzgebung im Bereich von Arzneimitteln stützt sich auf Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 des Grundgesetzes. Eine Kompetenz für die Regelung der Forschung von Universitäten findet sich hier nicht, sondern nur für „Arzneien und Medizinprodukte“. Es ist hier also ein klarer Produktbezug gegeben, der die grundsätzliche Kompetenz der Bundesländer für den Bereich der Forschung nicht tangieren darf. Die Anwendung des AMG auf solche Forschungsprojekte von Universitäten wäre daher auch als Eingriff in die Freiheit von Forschung und Lehre zu begreifen, weil es an einer gesetzlichen Ermächtigung fehlt. Das AMG orientiert sich an Produktrisiken in der Forschung und kann und darf sich daher nicht global auf die Durchführung von epidemiologischen Forschungsprojekten beziehen.

Die Befürchtung, dass damit ein zu großer Freiraum für die Universitäten geschaffen würde, ist zum einen aus rechtlicher, aber auch aus fachlicher Sicht nicht zu rechtfertigen. Analog zu den Regeln über die gute klinische Praxis – GCP – gelten für die epidemiologische Forschung die „International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies“ der CIOMS-Gruppe. In Deutschland sind insbesondere von Interesse die „Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter epidemiologischer Praxis – GEP – der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)“. Würden also Krankheitsregister, die von Forschungseinrichtungen in eigener Verantwortung durchgeführt, entwickelt, kontrolliert und publiziert werden, den Regelungen des AMG unterstellt, so begegnet dies erheblichen verfassungsrechtlichen Bedenken.

Produktregister durch Forschungseinrichtungen?

Eine andere Bewertung ist geboten, wenn Universitäten bezogen und fokussiert auf bestimmte Arzneimittel im Rahmen von Studien die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit untersuchen. Hier sind die Definitionskriterien für eine klinische Prüfung i. S. v. § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG erfüllt. Durch die 12. AMG-Novelle hat der Gesetzgeber klargestellt, dass die Regelungen über die klinische Prüfung auch für wissenschaftliche Institutionen, also Universitäten, gelten. Dies ist plausibel für reine Produktregister, nicht jedoch für Krankheitsregister, deren Schwerpunkt die epidemiologische Erforschung von Krankheiten ist.

Ergebnis

Wir stehen erst am Anfang einer Diskussion zu dieser Art der Forschung. Die Ermächtigung des G-BA zur Anordnung von „anwendungsbegleitenden Datenerhebungen“ gem. § 35a Abs. 3b SGB V in der Fassung des Entwurfs des GSAV wird die Diskussion bereichern. Das vom G-BA angeforderte Methodenpapier des IQWiG wird sich anhand der Kriterien der evidenzbasierten Medizin zur Tauglichkeit der Register für den Erkenntnisgewinn äußern. Die Frage wird hier sein, ob die Fülle der umfassenden Daten bei der Erfassung der Behandlung von seltenen Erkrankungen tatsächlich doppelblind randomisierte Studien kompensieren kann. Ich fürchte, die Antwort des IQWiG zu kennen. Wenn danach RCTs gefordert sind, wird man wohl die Anwendung der §§ 40 ff. AMG fordern müssen?

Die Beteiligung der Bundesoberbehörden wird die Anwendung des AMG thematisieren müssen. Der G-BA wird auch auf die Erfassung des Off-Label-Use großen Wert legen, weil er Auswirkungen auf die Kosten hat. Die Frage wird sein, ob dies jedenfalls für pharmazeutische Unternehmen die Geltung der §§ 40 ff. AMG zur Folge hat. Sollten es nicht-interventionelle Studien sein, ist zu klären, ob die Anwendung der Regelungen in § 67 Abs. 6 AMG gefordert ist. Die aus Gründen der Korruptionsprävention geschaffenen Restriktionen sind obsolet, wenn die Unternehmen die Studien auf Anordnung des G-BA durchführen. Der dadurch verursachte zusätzliche bürokratische Aufwand sollte im Interesse der Evidenz der Forschung vermieden werden.

Für Forschungseinrichtungen, insbesondere der deutschen Universitäten, darf das Recht der Freiheit von Forschung und Lehre nicht unangemessen beschränkt werden. Daraus folgt, dass für krankheitsbezogene Register in der Verantwortung von Forschungseinrichtungen das AMG keine Anwendung finden kann. Etwas anderes gilt nur dann, wenn Gegenstand einer solchen Studie die Untersuchung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Einsatzes von Arzneimitteln ist und sich die Studie entweder darauf beschränkt oder jedenfalls im Schwerpunkt fokussiert. Empfehlungen des Bundesministeriums für Gesundheit sowie der Bundesoberbehörden können hier Klärung schaffen. Akzeptanz würden sie vor allen Dingen dann finden, wenn auch die Vertreter der Universitäten und Fachgesellschaften beteiligt werden.

Bonn, den 13.05.2019/ Prof. B. Sträter