

Prof. Burkhard Sträter • Sträter Rechtsanwälte, Bonn

AWB und PASS als NIS oder klinische Prüfung?

Empfehlungen der Bundesoberbehörden – Bedeutung für AwDs nach dem SGB V

Nach langer Wartezeit haben das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 20.12.2019 „Gemeinsame Empfehlungen zu Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Abs. 6 AMG und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63f AMG“ vorgelegt. Die Empfehlungen haben für die praktische Durchführung von Studien erhebliche Bedeutung. Wenn eine nach § 67 Abs. 6 AMG gestartete Anwendungsbeobachtung (AWB) nach einem Jahr von der Bundesoberbehörde als klinische Prüfung qualifiziert wird, will sich das rechte Wohlbefinden nicht einstellen. Der Beginn einer Studie ohne die erforderliche Genehmigung der Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission ist bekanntlich eine Straftat nach § 96 Nr. 10 und 11 AMG.

Es ist daher sehr verdienstvoll, dass die Bundesoberbehörden – wenn auch sehr lange nach Vorlage des ersten Entwurfs – sich nunmehr auf eine einvernehmliche Empfehlung verständigt haben.

Zum Rechtscharakter der Studien

Die Empfehlungen stellen unter Nr. 1 klar, dass sowohl die Anwendungsbeobachtung (AWB) nach § 67 Abs. 6 AMG wie auch die nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien (Post-Authorisation Safety Studies, PASS) nach § 63f AMG nichtinterventionelle Studien (NIS)

im Sinne des § 4 Abs. 23 S. 3 AMG sind. Damit wird die entsprechende Vorgabe aus Art. 1 Abs. 1 S. 2 und Art. 2 Abs. 1 Buchstabe c) der Richtlinie 2000/20/EG umgesetzt. Die Behörden legen allerdings Wert darauf, dass es sich um reine Beobachtungsstudien handelt, die keine über die *übliche therapeutische Praxis* hinausgehende Diagnose- und Überwachungsverfahren bei Patienten vorsehen dürfen, insbesondere nicht durch therapieintervenierende Fragebögen. Bemerkenswert ist hier, dass die Bundesoberbehörden einen Begriff übernehmen, der sich in der neuen Verordnung (EU) 536/2014 in Art. 1 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe a) bei der Definition der klinischen Prüfung in Abgrenzung zur nichtinterventionellen Studie findet. Eine explizite Definition findet sich in derselben Regelung später unter Nr. 6. Als normale klinische Praxis wird danach ein Behandlungsregime definiert, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheit gefolgt wird. Es fehlt hier der in der noch geltenden Definition gebotene Bezug zum Status der jeweiligen Zulassung. Nicht die Zulassung, sondern die übliche Praxis, die von der Zulassung abweichen kann, ist also der entscheidende Maßstab!

Um einen interventionellen Charakter auszuschließen wird dringend empfohlen, zunächst die Entscheidung über die Therapie zu treffen und erst danach Patienten zu identifizieren, die in die Studie aufgenommen werden sollen. In der therapeutischen Praxis wird man diese Reihenfolge kaum immer

durchhalten können. Die Dokumentation des Geschehens hat daher besondere Bedeutung. Ferner wird klargestellt, dass eine *Randomisierung* mit dem nichtinterventionellen Charakter einer reinen Beobachtungsstudie nicht vereinbar ist. Dem wird man nicht widersprechen können. Ein grafischer *Entscheidungsbaum* zur Einordnung von Prüfungen erleichtert die Entscheidungsfindung. Sollte dies nicht zu klaren Ergebnissen führen, bietet § 21 Abs. 4 AMG den richtigen Weg. Auf Antrag der Landesbehörde entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde verbindlich über den Charakter der jeweiligen Studie.

AUTOR



Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn (Germany)
e-mail: straeter@straeterlawyers.de

Beobachtung von Off-Label-Use

Die Behörden stellen klar, dass eine solche Erfassung keine NIS sein kann, sondern als klinische Prüfung i. d. R. der Phase III zu bewerten ist. Hier wäre allerdings eine Klarstellung hinsichtlich der Beobachtung von Off-Label-Use aus Sicherheitsgründen geboten gewesen. Die Zulassungsbehörden verlangen nicht selten die Beobachtung des Risikos einer nicht zulassungskonformen Anwendung. Diese verfolgt nicht das Ziel, Erkenntnisse über die Wirksamkeit in diesem Off-Label-Use zu gewinnen. Ziel ist vielmehr, aus Gründen der Arzneimittelsicherheit zu beobachten, ob und ab wann eine Intervention notwendig wird, um eine zulassungskonforme Anwendung zu gewährleisten. Dies wird man nicht als klinische Prüfung der Phase III qualifizieren können.

Anzeige von AWBs

In einem gesonderten Kapitel befassen sich die Bundesoberbehörden eingehend mit dem Inhalt der Anzeige, die nach § 67 Abs. 6 AMG zu erstatten ist. Die Anzeige charakterisiert das Projekt. Nach Beginn können sich aber Änderungen ergeben. Daher wird ein Katalog von anzeigepflichtigen Änderungen dargestellt. Diese Anzeigepflicht ist reduziert auf wesentliche Änderungen – also analog dem System von „essential amendments“ bei klinischen Prüfungen.

Ein wichtiger Abschnitt findet sich unter 2.3., in dem die *Ausnahmen von der Anzeigepflicht* nach § 67 Abs. 6 AMG definiert werden. Dabei wird klargestellt, dass rein *retrospektive Studien* nicht erfasst sind, die ausschließlich rückwirkend Daten erfassen, die bei Beginn der Studie bereits vorlagen. Das Gleiche gilt für *Sekundärdatenanalysen*, welche die Auswertung von Daten zum Gegenstand haben, die nicht primär zur Beantwortung der Studienfrage er-

hoben wurden. Als Beispiele werden die Analysen von Krankenkassendaten oder die retrospektive Auswertung von Patientenakten genannt. Ferner werden ausgenommen reine *Krankheitsregister*, die ohne spezifische Vorgaben zur Medikation Daten zu bestimmten Krankheiten erfassen, z. B. Krebsregister. Dies ist eine sehr erfreuliche Klarstellung, weil sie die Projekte epidemiologischer Forschung deutlich erleichtert und von bürokratischen Hemmnissen befreit, welche insbesondere aus anti-korruptionsrechtlichen Gründen in § 67 Abs. 6 AMG aufgenommen wurden. Die Anwendung solcher Normen macht keinen Sinn, wenn die Entscheidung über die Therapie eines Patienten lange in der Vergangenheit zurückliegt und daher erkennbar keinen Bezug zu der retrospektiven Analyse der lange zuvor getroffenen Therapieentscheidung hat.

Bemerkenswert ist der Hinweis, dass die Regelungen in § 67 Abs. 6 AMG nicht für nichtinterventionelle *Unbedenklichkeitsprüfungen* gelten, die vom Inhaber der Zulassung initiiert, durchgeführt oder finanziert werden. Es wird klargestellt, dass diese Studien der Anzeigepflicht nach § 63f AMG oder der Genehmigungspflicht nach § 63g AMG unterliegen. Dabei wird auf die insoweit einschlägigen Ausführungen im dritten Kapitel verwiesen. Hier findet sich dann aber unter 3.2. auf Seite 16 der Hinweis, dass die gerade für die AWBs definierten Ausnahmen für die *Unbedenklichkeitsprüfungen* nicht gelten sollen. Hier wird eine Verpflichtung zur Anzeige auch für Register, retrospektive Studien, Sekundäranalysen und Querschnittstudien angenommen. Dieser Bruch ist auf den ersten Blick nicht nachvollziehbar, da beide Studientypen, die AWB und auch die PASS, als nichtinterventionelle Studien im Sinne von § 4 Abs. 23 S. 3 AMG zu bewerten sind und dies von beiden Behörden zu Beginn der Empfehlungen auch ausdrücklich klargestellt wird. Wahrscheinlich erklärt sich

diese Inkonsistenz daraus, dass sich in dem Glossar der Good Vigilance Practices (GVP) in den Modulen VIII und XVI Definitionen finden, die diese Art von Studien als „non-interventional trials“ einstufen. Hier wollen sich die Bundesoberbehörden offensichtlich nicht in Widerspruch zu diesen Definitionen der EU-Kommission setzen. Aus fachlicher und epidemiologischer Sicht ist indes diese Differenzierung nicht zu rechtfertigen. Eine Lösung dieses Problems wird man auf europäischer Ebene durch eine entsprechende Modifizierung der GVP-Module anstreben müssen. Dies kann allerdings dauern und schafft beträchtliche Unsicherheiten für die betroffenen Unternehmen, wenn sie Studien mit dem Ziel durchführen, Erkenntnisse in Fragen der Arzneimittelsicherheit zu gewinnen. Für solche Studien sollte man keine nutzlosen bürokratischen Hürden errichten!

Beteiligung von Ethik-Kommissionen

Eine solche ist durch das Gesetz nicht vorgeschrieben, sie wird jedoch von den Bundesoberbehörden empfohlen, und zwar wegen der möglichen Interessenkonflikte speziell im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten und dem Schutz der Angehörigen der Gesundheitsfachberufe. Den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sollte dies nicht schwerfallen, zumal der Kodex der Verbände eine solche Beteiligung der Ethik-Kommission vorsieht. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass die Beteiligung nur einer Ethik-Kommission ausreichend ist. Gerade in der problematischen Abgrenzung zwischen den verschiedenen Studientypen können Probleme auftreten, wenn für jedes neu einzuschließende Prüfzentrum das Votum einer anderen Ethik-Kommission einzuholen ist. Abweichende spätere Voten schaffen beträchtliche Unsicherheit für die be-

reits erhobenen Daten und die Fortführung der Studie in den anderen Zentren.

Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AwD) nach dem SGB V

Das Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat zu diesem neuen Studientyp eine Regelung in § 35a Abs. 3b des SGB V geschaffen. Danach soll für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder mit Zulassung unter besonderen Umständen, wie z. B. Orphan-Arzneimittel eine anwendungsbegleitende Datenerhebung vom G-BA angeordnet werden können. Im Einzelfall bestimmt der G-BA Art, Dauer und Umfang der Auswertung. Das PEI und das BfArM sind zu beteiligen. Die oben genannten Empfehlungen der beiden Bundesbehörden vom 20.12.2019 beziehen sich nicht auf diesen neuen Studientyp. Es ist also nach wie vor

offen, wie solche Studien nach dem AMG zu bewerten sind. Die Bundesoberbehörden werden sicher die in ihrer Bekanntmachung geschriebenen Prinzipien auch auf diesem Studientyp anwenden. Aber das Ergebnis ist offen; weil der G-BA Details noch in der Verfahrensordnung regeln will. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, ein Methodenpapier zur Durchführung solcher Studien zu erarbeiten. Inzwischen wurde ein rund 130 Seiten umfassender langer Bericht publiziert, der vor allem doppelblind randomisierte Studien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin favorisiert. Sie können im Rahmen solcher Studien kaum erstellt werden. Selbst wenn eine Erfassung der gesamten Therapie zu 100 % erfolgt, lassen sich Nutzen und Risiko der betroffenen Arzneimittel mangels Kontrollgruppe nur schwer ermitteln. Wenn dem so ist, stellt sich die Frage, welchen Nutzen die

Durchführung von AwDs dann bieten kann. Hier steht uns eine spannende Diskussion bevor, die erhebliche Auswirkungen für die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen haben wird.

Als *Ergebnis* ist festzuhalten: Die Veröffentlichung der gemeinsamen Empfehlungen der Bundesoberbehörden ist zu begrüßen, weil sie in der Vergangenheit kontrovers diskutierte Fragen klärt. Unverändert ein Ärgernis ist die inkonsistente Behandlung von Registern, retrospektiven Studien, Sekundäranalysen und Querschnittsstudien bei Anwendungsbeobachtungen einerseits und Post-Authorisation Safety Studies andererseits. Erfreulich ist, dass für alle Studien dieser Art eine Anzeigepflicht ausgeschlossen ist, wenn sie im primären Endpunkt die Frage der Arzneimittelsicherheit aussparen. Für diese sog. PASS-Studien muss auf europäischer Ebene eine Klarstellung und Korrektur auf den Weg gebracht werden.