Gesichtspunkte der Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von NIS und AWB

BPI-INFOTAG Beobachtungsstudien: Ziel und Sinn von AWB und NIS, 11. Februar 2021

Prof. Dr. Joerg Hasford

Vorsitzender, Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.

Email: has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de
Web: www.akek.de

Vorbemerkung

- Keine Interessenskonflikte zu deklarieren.
- Die Ausführungen entsprechen nicht notwendiger Weise der Meinung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, da es zu AWB und NIS keine Beschlusslage des Arbeitskreises gibt.

Inhalt - Gliederung

- Rechtlicher Rahmen und Ziele
- Grundlagen der Ethik-Kommissionen bei der Bewertung medizinischer Forschungsvorhaben
- Inkompatibilitäten und Zielkonflikte von PASS/PAES, AbD und AMG
- Einschätzung der Lage
- Zusammenfassung

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- Der gesellschaftliche Nutzen des angestrebten Erkenntnisgewinns (z.B. Bedeutung für die Heilkunde)
- die wissenschaftliche und methodische Qualität des Forschungsvorhabens
- die rechtliche Zulässigkeit
- die ethische Vertretbarkeit
- die ärztliche Vertretbarkeit

Grundposition einer Ethikkommission

- Forschungsstand
- Forschungslogik
- Wahl des aussagestärksten Designs
- Empfehlungen „Gute epidemiologische Praxis“
- Keine Wiederholungsforschung

Arzneimittelrechtliche Einordnung

Definition einer NIS gemäß Art 4. (23) AMG: „Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; **dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan**, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“

Anwendungsbeobachtungen/NIS -Limitationen

- Keine Vorgaben zu Diagnostik und Nachbeobachtung erlaubt → keine Beobachtungsgleichheit,

- Biase (Störfaktoren) jeglicher Art und i.d.R. nicht kontrollierbar,

- Keine strukturgleiche Vergleichsgruppe.

→ **keine validen Aussagen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit.**

Vorgehensweise zur Herstellung der Beobachtungsgleichheit

- Standardisierung der Untersuchungen (zeitlich etc.)
- Standardisierung der Messverfahren
- Gleiche Untersucher
- Untersucherschulung
- Blindversuche

Evidenz-Stufen nach AMNOG

- I a System. Review von RKS der Stufe I b
- I b Randomisierte klinische Studie
- II a System. Review von Kohortenstudien der Stufe II b
- II b Prospektive vergleichende Kohortenstudie
- III Retrospektive vergleichende Studie
- IV ***Fallserien und andere nicht-vergleichende Studien (z.B. NIS)***

Der Antragsteller muss seine Erkenntnisquellen selbst einstufen.

Anwendungsbeobachtung

Adäquate Fragestellungen

- alle Anwendungsaspekte wie Indikationen, Dosierungen, Behandlungsdauer
- ärztlicher Umgang mit dem Arzneimittel, wie Patientenselektion, Berücksichtigung von Kontraindikationen und Warnhinweisen, Komedikationen, Intensität der Nachbeobachtung, ggf. der Laborkontrollen, Persistenz mit der Behandlung

AWB – Adäquate Fragestellungen

- Patientenaspekte, wie Akzeptanz, Compliance, Lebensqualität
- Ressourcenutilisation

➢ Es gibt m.W. keinen Beleg, dass AWB im Bereich Wirksamkeit und Verträglichkeit einen relevanten Erkenntnisgewinn erbracht hätten.

Am 26. Juni 2020 erschien in PLOS Medicine die Veröffentlichung einer aus Deutschland, die deutliche Belege liefert, dass nichtinterventionelle Studien (NIS) und Anwendungsbeobachtungen (AWB) bei den teilnehmenden Ärzten dazu führt, **dass diese Arzneimittel häufiger verordnet werden.** Nun heißt es im hier einschlägigem § 63f AMG „(3) Die Durchführung von Unbedenklichkeitsprüfungen.....ist nicht zulässig, wenn 1.durch sie die Anwendung eines Arzneimittels gefördert werden soll,..3.ein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht."

AkdÄ: „Obwohl sie *(die AWB)* die relevanten Fragen nicht beantworten, die nach der Zulassung eines Arzneimittels offenbleiben, sind Anwendungsbeobachtungen weit verbreitet. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft **rät** Ärzten deshalb, an **keinen** Anwendungsbeobachtungen teilzunehmen."

Handreichung des AKEK

- Da es gilt Ärztinnen und Ärzte zügig im Rahmen der Beratung nach § 15 der Berufsordnungen vor der Teilnahme an möglicherweise rechtswidrigen Vorhaben zu warnen, wird den Ethik-Kommissionen geraten:
- Als erstes gilt es zu prüfen ob, es sich um eine behördlich angeordnete PASS oder PAES handelt. Diese sind in § 63g AMG geregelt.
- Da sich das Studiendesign nach der Fragestellung richtet, sind Erkenntnisziele wie Wirksamkeit oder Verträglichkeit/Sicherheit nicht zulässig, weil dafür eine NIS/AWB (s. § 4 (23) AMG) nicht das Design der Wahl ist.

Handreichung des AKEK

- Viele der üblichen Fragestellungen von AWB/NIS lassen sich alternativ auch mit der Analyse von Routinedaten, wie sie bei Krankenkassen, Kassenärztlichen Vereinigungen und Apotheken-rechenzentren vorliegen beantworten, ohne dass dies Auswirkungen auf die Verordnungshäufigkeit hat.

Rechtlicher Rahmen für Anwendungsbegleitende Datenerhebungen - G-BA

Festgelegt werden sollen auch **gegebenenfalls notwendige anwendungsbegleitende Interventionen wie bestimmte diagnostische Maßnahmen,** die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wichtig sind.

Ziel der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen.

BT-Drucksache 19/10681, S.85

Arzneimittelrechtliche Schlussfolgerungen

Die AbD erfüllt somit in aller Regel nicht die Definition einer NIS gemäß Art 4. (23) AMG: „Nichtinterventionelle Prüfung... **dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan**, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis“. → ***sondern ist als Klinische Prüfung zu behandeln.*** → ***Es sind die Anforderungen des AMG Art. 40-42 und der GCP-V zu befolgen.***

Persönliche Einschätzung der gegenwärtigen Situation

- ✓ Der Wunsch zusätzliche Evidenz zu Wirksamkeit und Verträglichkeit zu gewinnen ist nachvollziehbar. Dafür gibt es PASS und PAES.
- ✓ PASS/PAES und AMG sind oft nicht kompatibel, z.B.
  - Sicherheit und Wirksamkeit sollen methodisch lege artis in der Routineversorgung untersucht werden→ in Deutschland meist klinische Prüfung, inkl. AMG-Versicherung, Prüfung der Qualifikation der Prüfer und der Eignung der Prüfstellen, kostenfreie zur Verfügungstellung des Arzneimittels, etc. = Absurd und kontraintentional.

Persönliche Einschätzung der gegenwärtigen Situation

- ✓ Die in DE vorherrschende sehr restriktive Interpretation der NIS beeinträchtigt massiv die lege artis durchgeführte Erforschung der Sicherheit von Arzneimitteln, weil man sich dann sofort im Rechtsrahmen der klinischen Prüfung bewegt. → Covid-19-Impfung. Die Empfehlungen der BOB widersprechen beim Off-label Use sogar zum Teil der Deklaration von Helsinki (Art.37).

Die Ethik-Kommissionen sind an das Recht gebunden, und können die Mängel der Gesetzgebung nicht kompensieren.

Deklaration von Helsinki Art. 37

- Bei der Behandlung eines einzelnen Patienten, für den es keine nachgewiesenen Maßnahmen gibt oder andere bekannte Maßnahmen unwirksam waren, kann der Arzt.....eine nicht nachgewiesene Maßnahme anwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes hoffen lässt, das Leben zu retten, die Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu lindern. **Diese Maßnahme sollte anschließend Gegenstand von Forschung werden, die so konzipiert ist, dass ihre Sicherheit und Wirksamkeit bewertet werden können. In allen Fällen müssen neue Informationen aufgezeichnet und, sofern angemessen, öffentlich verfügbar gemacht werden.**

Off-Label use!

Zusammenfassung

- ✓ AWB lichtern seit gut 30 Jahren im Graubereich der mangelnden Seriosität. Der Nachweis, dass AWB einen Erkenntnisgewinn bei Wirksamkeit und Sicherheit(UAW) zu schaffen vermögen, fehlt.
- ✓ Ethik-Kommissionen legen seit langem bekannte Kriterien bei der Bewertung von Forschungsvorhaben an.
- ✓ Die deutsche Rechtslage und deren Interpretation erschwert vor allem die Beforschung der Arzneimittelsicherheit.