

Stellungnahme GAA zum Entwurf der Gemeinsamen Bekanntmachung des BfArM und PEI zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach §67 (6) des AMG und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63 f und g AMG vom 20.10.2014

Nichtinterventionelle Studien (NIS) an oder mit Arzneimitteln wurden vor und auch nach der letzten umfassenden Änderung des Arzneimittelgesetzes in 2012 definiert als:

...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; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung (§ 4 (23) AMG).

Eine Anwendungsbeobachtung (AWB) wurde vor 2012 als Untergruppe einer NIS lediglich im Kontext der Meldeverpflichtungen erwähnt und als eine vom pharmazeutischen Unternehmer bei verschiedenen Institutionen anzeigepflichtige Untersuchung bezeichnet:

§ 67 (6) [Alte Fassung.] Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen...

Zu Einzelheiten der Planung und Durchführung von AWB wurden 2010 seitens PEI und BfArM Empfehlungen konsentiert, die gemeinhin auch Grundlage für viele Ethik-Kommissionen bei Abgrenzungsfragen Klinische Prüfung – AWB , aber auch AWB – andere epidemiologische Studie im Kontext der Arzneimittelanwendung geworden sind.

Die Neufassung des AMG (2.Änderungsgesetz) hat in einer Reihe von Ergänzungen zum AMG neue Typen von Unbedenklichkeitsstudien in die deutsche Gesetzgebung eingeführt, die teilweise von behördlicher Seite dem Zulassungsinhaber angeordnet werden (§ 28 AMG). Im Zuge dieser Neudefinitionen wurde die Beschränkung der AWB-Definition mit den impliziten Meldeverpflichtungen auf den pharmazeutischen Unternehmer aufgehoben. §67 (6) setzt nunmehr fest,

„Wer Untersuchungen durchführt, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, hat dies der zuständigen Bundesoberbehörde, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. unverzüglich anzuzeigen.“

Somit fallen theoretisch auch z.B. akademische Studien, die Arzneimittel zum Forschungsgegenstand haben und die nichtinterventionell angelegt sind, unter diese Meldeverpflichtung. Ob dieses vom Gesetzgeber so intendiert war, ist nicht mehr in Frage zu stellen. Die jetzt zur Stellungnahme publizierten Empfehlungen des BfArM und PEI (Fassung vom 20.10.2014) legen aber einen Interpretationsspielraum fest (vgl. Zeilen 62-66), der den Wirkungsbereich dieses Paragraphen praktisch auf alles und jeden erstreckt, der epidemiologische Forschung auch im weiteren Sinne an Arzneimitteln betreibt. So werden nicht nur spezifische Präparate (die ursprünglich Gegenstand einer AWB waren), sondern auch allgemein Wirkstoffe sowie ganze Wirkstoffklassen bis hin zu allgemeinen Behandlungsstrategien (z.B. Schmerztherapie) explizit eingeschlossen (vgl. Zeile 165 ff der Entwurfes). Als Studienziele sollen nicht nur primäre, sondern bereits auch sekundäre Ziele der Erkenntnisgewinnung über Arzneimittel einen Einschluss in die Definition bedingen (Vergl. Zeile 34 des Entwurfes). Lediglich Register (bei denen die Forschungsfragen noch nicht formuliert sind) sind ausgenommen (Zeile 43-46). Studien z.B. zum Thema Gebrauch von Hypnotika und Sedativa in Altersheimen oder Evaluation von Behandlungsstrategien bei Blutungen unter neuen Antikoagulanzen würden somit unter den § 67 (6) fallen. Dieses ist im Hinblick auf den Umfang der Verpflichtungen nicht trivial, da es sich nicht nur um eine einfache „Anmeldung“ handelt. Die Ausführungen unter Abschnitt 2 beschreiben nicht nur die Anzeigepflichten, sondern auch das Format des Beobachtungsplanes sowie das Format sowie Fristen zur Erstellung zum obligaten Abschlussbericht, in Anlehnung an §42b (3) für Klinische Prüfungen an Arzneimitteln. Hierzu gehören dann die unter Abschnitt 2.1. des Entwurfes über 17 Unterpunkte erstreckenden Angaben (vgl. Zeile 138 – 209).

Aus dieser Sichtweise resultiert eine deutliche Erschwerung industrieunabhängiger Forschung im Bereich der Pharmakoepidemiologie

Das Format und der Umfang der einzureichenden Unterlagen sowie Berichtspflichten gehen weit über das hinaus, was bisher Grundlage für eine epidemiologische, nichtinterventionelle Studie mit dem Thema Arzneimittelgebrauch war. Es bleibt unklar warum z.B. ein Projekt wie die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Einnahme bestimmter Hypnotika auf geriatrischen Stationen einer Pflegeeinrichtung und dem Auftreten von Sturzereignissen es notwendig macht, dass die lebenslange Arztnummer beteiligter Ärzte den Spitzenverbänden mitgeteilt werden, der Beobachtungsplan an regulatorische Leitlinien angepasst werden muss und ein formal zu gestaltender Abschlussbericht spätestens 1 Jahr nach Ende der Datenerfassung eingereicht werden muss, wobei z.B. eine Publikation nicht als Abschlussbericht ausreicht. Die Hürde, die durch den daraus resultierenden Arbeitsaufwand erzeugt wird, wird die Evaluation wichtiger Forschungsfragen im Kontext des Arzneimittelgebrauches drastisch erschweren oder wenigstens zur Notwendigkeit einer zusätzlichen extramuralen Finanzierung führen. Diese beeinträchtigt in der Regel die Unabhängigkeit der Forschung und begünstigt Forschung seitens der pharmazeutischen Industrie. Heuristische, explorative Forschungsansätze dürften nur noch schwer durchführbar sein.

Es ist zweifelsfrei so, dass bereits die impliziten Konstruktionen des AMG bei der Neufassung des §67 (6) – Anzeigepflicht – dieses Problem geschaffen hat, weil industrieunabhängige Forschungsvorhaben mit Vorhaben eines Zulassungsinhabers zusammen eingeordnet werden. Die Empfehlungen könnten aber gerade dazu dienlich sein, den Umfang der notwendigen Anzeigeverpflichtungen im Hinblick auf akademische Forschungsvorhaben zu relativieren. So sollten Wirkstoffklassen nicht eingeschlossen werden (Kategorien unter 2.1.11 c und d), und der ohnehin nebulöse Verweis auf „sekundäre“ Studienziele sollte entfallen. Für die Fristen und das Format der Protokolle und Abschlussberichte müssen Ausnahmen aufgeführt werden (z.B. Hinweis auf akademische Projekte mit explorativem Charakter). Langfristig sollte die Definition der NIS/AWB hinsichtlich der Meldeverpflichtungen wieder den Bezug auf den pharmazeutischen Unternehmer (mit Erweiterung auf Initiierung und Finanzierung des Vorhabens) nehmen.