

Berlin, 30. April 2024

Entwurf zum Medizinforschungsgesetz, Ihre E-Mail und unser Telefonat vom 16. April 2024

Gern geben wir Ihnen die gewünschten zusätzlichen Erläuterungen zu unserer Empfehlung, die Bedürfnisse der akademischen Forschung im Medizinforschungsgesetz zu verankern. Wir beziehen uns auf unser Schreiben vom 20. März 2024 an Herrn Müller.

Die akademischen Studiengruppen in der Hämatologie und Onkologie haben ihren Ursprung in der BMFT-Initiative der 80er Jahre. Die Studienergebnisse setzen international beachtete neue Standards und haben erheblichen Einfluss auf die Versorgung. Es geht hier nicht um die Zulassung neuer Medikamente, sondern um die Optimierung ihrer Anwendung, z. B. in Kombinationstherapien.

1. Risiko-adaptierte Bewertung der wissenschaftsgetriebenen klinischen Studien

Wissenschaftsgetriebene klinische Therapieoptimierungsstudien werden im Regelwerk den kommerziellen Zulassungsstudien gleichgesetzt, obwohl sie weitgehend klinische Standards ohne zusätzliches Risiko der Patientinnen und Patienten untersuchen.

Um die Finanzierung wissenschaftsgetriebener klinischer Studien auch weiterhin zu ermöglichen, ist eine risikoadaptierte Betrachtung des administrativen Aufwandes, insbesondere des Vor-Ort-Monitorings erforderlich.

Entsprechende Konzepte wurden wissenschaftlich untersucht und publiziert.

Dem Ausschuss ist das vorliegende Dokument
in nicht barrierefreier Form zugeleitet worden.

Die [ADAMON-Studie](#) hat prospektiv untersucht, ob ein studienspezifisches, risikoadaptiertes Monitoring in klinischen Studien ebenso effektiv ist wie eine intensive Monitoring-Strategie. In die Metastudie wurden ab 2008 mit Förderung durch das BMBF insgesamt 11 nicht-kommerzielle klinische Studien eingeschlossen. Die Prüfzentren dieser Studien wurden randomisiert und erhielten entweder ein intensives (Kontrollgruppe) oder ein risikoadaptiertes (Interventionsgruppe) Monitoring.

Zur Bewertung des Monitorings wurden in allen Prüfzentren Audits durchgeführt und alle Abweichungen vom Studienprotokoll bzw. alle Verstöße gegen Good Clinical Practice pro Patient dokumentiert. Die vorläufigen Ergebnisse konnten im Juni 2016 in einem Workshop mit eingeladenen Teilnehmern aus dem ADAMON-Team, den beteiligten Studien, Förderorganisationen und Experten aus Frankreich und dem United Kingdom intensiv diskutiert werden.

Die Ergebnisse wurden im August 2017 in der Zeitschrift „[Clinical Trials](#)“ veröffentlicht. Die ADAMON-Studie hat gezeigt, dass das risikoadaptierte Monitoring dem intensiven Monitoring vor Ort nicht unterlegen ist: Unter beiden Monitoring-Strategien war die Rate der Findings in unabhängig durchgeführten Audits ähnlich hoch. Die Studie konnte nachweisen, dass es ausreichend ist, eine Stichprobe von Patienten zu kontrollieren, um systematische Probleme in der Durchführung klinischer Studien zu identifizieren.

Für den risikobasierten Ansatz spricht dabei, dass er weniger als 50 Prozent der Ressourcen gegenüber der intensiven Monitoring-Strategie erfordert. Unabhängig von der Monitoring-Strategie legen die im ADAMON Projekt gefundenen Häufungen von Audit-Findings nahe, dass komplizierte, überspezifizierte oder unzureichend erklärte Studienvorgaben (Prüfplan) hohe Fehlerraten mitverursachen. Grundsätzlich kann keine Monitoring-Strategie Fehler beheben, die im Design und in der Implementation einer Studie gemacht wurden. Ein Vor-Ort-Monitoring ist einzubetten in ein umfassendes Qualitätsmanagement, welches den gesamten Lebenszyklus einer Studie begleitet (Brosteanu et al., [Clinical Trials](#) 2017;14:584–596).

„Investigator initiierte Studien“ sind klinische Studien, die von einem nicht-pharmazeutischen Unternehmen oder Forschern initiiert und verwaltet werden, bei denen es sich um einen einzelnen Forscher, eine Institution (privat oder öffentlich) oder eine Gruppe von Institutionen oder eine kollaborative Studiengruppe handeln kann. ([Perspect Clin Res.](#) 2018; 9:179–183)

In die EU-Verordnung 536/2014 (CTR) neu eingeführt wurde das Konzept der minimalinterventionellen klinischen Prüfung („low interventional clinical trial“), das gerade im Rahmen von wissenschaftsinitiierten klinischen Prüfungen („investigator-initiated trials“ – IIT) zutreffen kann. Mit der Einstufung einer klinischen Studie als minimalinterventionelle klinische Prüfung soll dank des risikobasierten Ansatzes eine Reduzierung des Aufwands bei der Planung und Durchführung ermöglicht werden ([Bundesgesundheitsblatt](#) 2023;66:38–44).

Diese neue Möglichkeit wird in Deutschland insbesondere von einigen Landesbehörden nicht gewürdigt. Es besteht eine starke Heterogenität der Auslegung der EU-Verordnung bei der Planung und Durchführung von Studien; insbesondere multizentrische Studien leiden darunter.

Die von uns vorgeschlagene Ermächtigung der Bundesoberbehörden gegenüber den Landesbehörden soll die Harmonisierung der risiko-adaptierten Bewertung sicherstellen.

Regelungsvorschlag:

Zur Unterstützung der zuständigen Behörden der Länder bei der Harmonisierung der Auslegungspraxis für die Regularien der Durchführung klinischer Studien, insbesondere der risikobasierten Studienplanung einschließlich risikoadaptierter Monitoring-Modelle wird die zuständige Bundesbehörde ermächtigt, Empfehlungen zur Auslegung der EU-Grundsätze und der entsprechenden Leitlinien der guten klinischen Praxis (GCP/ICH) zu veröffentlichen. Der bürokratische und der finanzielle Aufwand bei der Durchführung multizentrischer wissenschaftsgetriebener versorgungsnaher Studien soll damit bei Beachtung der Patientensicherheit auf das entsprechend der Risikobewertung der geplanten Intervention erforderliche Maß gesenkt werden. Für multizentrische Studien, die in mehreren Bundesländern durchgeführt werden, soll dadurch die Rechtssicherheit des Sponsors nach AMG sowie der Studienteilnehmer gesichert und harmonisiert werden.

2. Probandenversicherung

Auch bei nicht-kommerziellen klinischen Studien wird nach dem AMG heute eine Versicherung der Probanden verlangt. Dies führte zu einer deutlichen Kostensteigerung. Es wird zunehmend schwer, nicht-kommerzielle Studien zu angemessenen Prämien zu versichern. Den Patienten wird der Eindruck vermittelt, sie würden einen kompletten Versicherungsschutz für die gesamte Therapie genießen. Bisher wurden aber keine Fälle bekannt, in denen rechtsbegründete Schadenersatzzahlungen geleistet wurden.

Wir schlagen vor, dass bei Studien mit bereits zugelassenen Medikamenten die Probandenversicherung entfallen kann. Darauf soll in der Patienteninformation, ähnlich wie beim MRC in England, hingewiesen werden. Der reale Schutz für den Patienten wird sich dadurch in keiner Weise verändern, da die Versicherungsbedingungen bisher eine Haftung in den meisten Fällen ausgeschlossen haben.

Regelungsvorschlag:

Bezug AMG, § 40a: Eine Probandenversicherung entfällt bei wissenschaftsgetriebenen (nicht-kommerziellen) Studien mit bereits zugelassenen Medikamenten.

3. Genehmigungsverfahren durch die Bundesoberbehörden

Das AMG stellt für die Genehmigungsverfahren Zulassungsstudien und nicht-kommerzielle klinische Studien gleich. So ist der Aufwand immens und durch die Gebühren kostenintensiv. Wir schlagen vor für nicht-kommerzielle klinische Studien ein gebührenfreies, implizites Genehmigungsverfahren zu entwickeln. Dafür sollen die Voraussetzungen gemäß der Risikostruktur der angestrebten Studien erleichtert werden. Entsprechende Regelungen müssen auch für das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) eingeführt werden. Insgesamt sollte hier die Genehmigungspflicht auf den Einsatz von

Radionukliden und therapeutischen Bestrahlungen begrenzt werden. Die Genehmigungspflicht für Röntgen-, CT- und PET-Untersuchungen, die im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt werden, sollte wegfallen.

Regelungsvorschlag:

Bezug AMG, § 40: Die Gebühren der Genehmigungsverfahren für wissenschaftsgetriebene klinische Studien mit zugelassenen Medikamenten werden (wie vor Jahren üblich) deutlich reduziert. Eine Genehmigungspflicht für diagnostische Röntgen-, CT- und PET-Untersuchungen entfällt.

4. Unterstützung wissenschaftsgetriebener Register im Rahmen der Versorgungsforschung durch Nutzung der Daten durch den G-BA

Die Beratungsmöglichkeiten des G-BA sind auf den Beratungsanspruch zu konkreten Produkten oder Methoden und somit auf die entsprechenden antragsberechtigten pharmazeutischen Unternehmer und Medizinproduktehersteller begrenzt. Darüber hinaus besteht jedoch indikationsbezogener bzw. indikationsübergreifender Beratungsbedarf zur Generierung wertvoller Evidenz, die zu einem späteren Zeitpunkt hohe Relevanz für Fragestellungen des G-BA im Arzneimittelbereich haben könnte. Da sich der G-BA für die einzelnen Arzneimittelbewertungsverfahren grundsätzlich einen Überblick über die vorhandene Evidenzlage zu verschaffen hat, können solche indikationsbezogenen Studienergebnisse in die Bewertung einfließen und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sofern jedoch bestimmte Mindestanforderungen an methodische Güte und Aussagekraft nicht erfüllt werden, besteht das Risiko, dass potentiell irreführende Resultate aus diesen Studien und Registern das Ergebnis verzerren könnten und deshalb nicht zur Beantwortung der Fragestellungen des G-BA eingeschlossen werden. Durch Beratung bei der Studienplanung unter Einbeziehung der Expertise des G-BA – inklusive der von erfahrenen Methodikerinnen und Methodikern – könnten Studienqualität, Relevanz der Fragestellungen und Aussagekraft der Studien und Register im Sinne der evidenzbasierten Medizin für das Gesundheitssystem derart gestärkt werden, dass die Daten in die Evidenzgrundlage und damit in die Entscheidungsfindung einfließen können.

Regelungsvorschlag:

Wir schlagen vor, nach § 92 Absatz 2a folgenden Absatz 2b einzufügen:

Zur Weiterentwicklung der Richtlinien nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 besteht Anspruch auf frühe wissenschaftliche Beratung zur Verbesserung der Evidenzlage in Bezug auf die in die Arzneimittelversorgung einbezogenen Produkte. Der Beratungsanspruch beinhaltet indikationsbezogen administrative, methodische und fachliche Fragestellungen, die bereits vor formaler Einleitung eines Zulassungsverfahrens im Vorfeld der Studienplanung von erheblicher Relevanz sind. Hierzu hat der G-BA eine Beratungsstelle einzurichten, die bei methodischen Fragestellungen das IQWiG hinzuziehen kann. Ausgenommen sind Beratungen, auf die ein anderweitiger Anspruch nach diesem Gesetz besteht. Die Beratung ist gebührenpflichtig.

Registerbetreiber können zur Förderung der Forschung in Bezug auf die Versorgung mit Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes oder vergleichbaren Wirkstoffklassen mit hoher patientenindividueller Personalisierung oder bei kleinen Patientengruppen

unterstützt werden. Diese Unterstützung bezieht sich auf Hilfestellungen und Beratungen für den Aufbau und die Entwicklung von Strukturen für die versorgungsnahe Datenerhebung, insbesondere hinsichtlich der Erfassung von patientenrelevanten Endpunkten und der Patientenpopulation. Der Gemeinsame Bundesausschuss arbeitet hierbei mit den zuständigen Zulassungsbehörden und einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zusammen. Eine finanzielle Beteiligung am Registerbetrieb sowie die Förderung von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen nach § 35a Abs. 3b SGB V ist ausgeschlossen. Das Nähere zu den Anforderungen der Beratungen und zur Unterstützung beim Registeraufbau regelt der G-BA in seiner Verfahrensordnung.

Im Anhang finden Sie Dokumente zur Bedeutung wissenschaftsgetriebener Studien und zur Risikobewertung. Unsere Frühjahrstagung 2022 widmete sich diesem Thema; der entsprechende Band liegt ebenfalls bei.

Wir danken für Ihr Interesse an unseren Vorschlägen und stehen für den weiteren Austausch im Gesetzgebungsprozess gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Claudia Baldus
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Bentz
Mitglied im Vorstand

Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand