

Medizinforschungsgesetz (MFG)

Stellungnahme vom 22.02.2024 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Referentenentwurf für das MFG vom 17.01.2024

Das IQWiG begrüßt die Zielrichtung weiter Teile des vorgelegten Entwurfs des Medizinforschungsgesetzes (MFG). Insbesondere begrüßen und unterstützen wir Änderungen, die die Generierung hochwertiger Evidenz für Entscheidungen im Gesundheitssystem in Deutschland fördern. Ein wesentlicher Aufgabenbereich des IQWiG ist die Bewertung der Evidenz zu medizinischen Interventionen, insbesondere auch zu Arzneimitteln und Medizinprodukten, sodass Maßnahmen zur qualitativen Verbesserung der Studienlage auch unmittelbaren Einfluss auf diesen Aufgabenbereich des IQWiG haben. Darüber hinaus ist das IQWiG in den letzten Jahren, korrespondierend zum erweiterten Aufgabenbereich des G-BA, unterstützend zu Fragestellungen der Evidenzgenerierung tätig, insbesondere bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der Initiierung von Erprobungsstudien, und sieht hier auch zukünftig einen wichtigen Aufgabenbereich.

Dabei umfasst die Evidenzgenerierung die Planung, Genehmigung und Durchführung der Studie sowie die sachgerechte Auswertung und unverzerrte Veröffentlichung der Studienergebnisse. Unter diesem Verständnis gehen wir im folgenden insbesondere auf diejenigen Punkte ein, die nach unserer Einschätzung im Entwurf des MFG das Ziel einer hochwertigen Evidenzgenerierung nicht oder nicht ausreichend adressieren oder aufgrund möglicher unbeabsichtigter Wirkungen potenziell gefährden. Zusätzlich gehen wir auf die geplante Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge für neue Arzneimittel ein, die neben den Aspekten der Förderung der Evidenzgenerierung im MFG-Entwurf enthalten ist.

Bundesethikkommission: Unabhängigkeit und Transparenz sicherstellen

Wir unterstützen ausdrücklich die Maßnahmen zur Harmonisierung und Standardisierung im Bereich der ethischen Beurteilung einer geplanten Studie. Ebenfalls unterstützen wir Maßnahmen zur Bereitstellung von Ressourcen für diesen wichtigen Baustein der Studiendurchführung. Denn bei aller Wertschätzung für das Ehrenamt im Allgemeinen kann dieses keine tragende Säule für Genehmigungswegen von klinischen Studien sein oder bleiben. Die Beurteilung durch Ethikkommissionen benötigt professionelle Strukturen, die zeitnah und ohne unnötigen Aufwand für alle Beteiligten, sowie von Personen und einzelnen Kommissionen unabhängig, verlässliche Entscheidungen ermöglichen.

Dies kann durch eine bundesweite Ethikkommission prinzipiell unterstützt werden. Allerdings haben auch der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen (AKEK) sowie die Initiative Studienstandort Deutschland (ISD) bereits entsprechende Schritte eingeleitet, die sich auch nicht nur auf die im MFG betrachteten Studien zu Arzneimitteln und Medizinprodukten beziehen. Bei der Frage, ob die Stärkung des Studienstandorts Deutschland eher über eine Bundesethikkommission beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder über eine Stärkung der bestehenden Strukturen, verbunden mit verbindlichen Vorgaben, gelingt, sollte betrachtet werden, welche unbeabsichtigten Wirkungen bei Umsetzung der Regelungen des MFG-Entwurfs potenziell entstehen. Hier möchten wir insbesondere auf zwei Punkte eingehen:

- Die Einrichtung einer Bundesethikkommission wird unweigerlich zu einem geringeren Aufgabenbereich und zu einer geringeren Bedeutung des bestehenden Systems der Ethikkommissionen führen, sofern die Bundesethikkommission nicht aus dem bestehenden System selbst getragen wird. In der Folge werden Ressourcen und Expertise für die Beurteilung von Studien, die nicht im Aufgabenbereich der Bundesethikkommission liegen, potenziell nicht mehr in ausreichendem Maß zur Verfügung stehen. Dies umfasst alle Studien, in denen weder Arzneimittel noch Medizinprodukte untersucht werden (im Weiteren Non-Non-Studien genannt). In Verbindung mit den im MFG fehlenden Regelungen zu diesen Studien (siehe dazu auch in einem Folgepunkt der Stellungnahme) führt dies potenziell zu einer doppelten Schwächung dieser Studien und damit für diesen wichtigen Studienzweig gerade nicht zu einer Stärkung des Studienstandorts Deutschland.
- Die Ansiedlung einer Bundesethikkommission unter dem Dach der Institution, die die Studien auch genehmigt und, je nach Zielrichtung der Studie, ggf. auch in die Bewertung involviert ist (z.B. bei Zulassung eines neuen Arzneimittels), wirft Fragen der Unabhängigkeit einer solchen Bundesethikkommission auf. In einem über 2 Jahre dauernden Verfahren hat die europäische Ombudsfrau Aspekte der Transparenz und Objektivität der Europäischen Zulassungsbehörde EMA untersucht [1]. Dabei wurde auch die Frage betrachtet, welchen Einfluss die Durchführung von Beratung (scientific advice) und Bewertung einer Studie unter einem Dach haben kann. Eine wichtige Schlussfolgerung der Untersuchung war daher, dass Personen, die die Beratung durchgeführt haben, nicht in die Bewertung eingebunden werden sollten. Dies lässt sich prinzipiell durch entsprechende organisatorische Vorgaben lösen, wofür wir plädieren, sofern an der geplanten Ansiedlung einer Bundesethikkommission beim BfArM festgehalten werden soll. In diesem Zusammenhang wurde ein weiterer Aspekt von der Ombudsfrau thematisiert, der auch für die Einrichtung einer Bundesethikkommission relevant ist. Entsprechende organisatorische Vorgaben können ggf. die Wahrnehmung der (Fach-)Öffentlichkeit nur bedingt beeinflussen. Eine Bundesethikkommission, wo immer sie angesiedelt sein wird, sollte daher transparent ihre Aufgaben, Verfahren und

Methoden sowie Entscheidungen offenlegen müssen, was ebenfalls bereits im MFG verankert werden sollte.

Parallel Maßnahmen zur Vereinfachung auch von Non-Non-Studien in die Wege leiten (Studien, in denen weder Arzneimittel noch Medizinprodukte untersucht werden)

Mit dem MFG soll die Durchführung von Studien zu Arzneimitteln und Medizinprodukten erleichtert werden. Regelungen zu anderen Studien (Non-Non-Studien) finden sich im Referentenentwurf nicht.

In der Anhörung zum MFG am 20.02.2024 wurde deutlich, dass dies primär aus Zuständigkeitsgründen (Bundesrecht / Landesrecht) erfolgt, aber nicht, weil nicht auch für die Vereinfachung von Non-Non-Studien ein entsprechender Bedarf gesehen wird. Insofern ist nachvollziehbar, dass diese Studien im MFG trotz des Bedarfs nicht ebenfalls adressiert werden. Allerdings führt der Verzicht auf Regelungen zu Non-Non-Studien nicht nur zur Stagnation, sondern potenziell zur Schädigung dieses wichtigen Forschungsbereichs.

Wie oben angegeben wird die Professionalisierung im Bereich der ethischen Bewertung von Arzneimittel- und Medizinprodukt-Studien bei insgesamt begrenzten Ressourcen absehbar zu einer geringeren Kapazität und Expertise bei den Ethikkommissionen für die Bewertung der Non-Non-Studien führen. Zusätzlich ist anzunehmen, dass auch im Bereich der Studiendurchführung selbst durch die mit dem MFG verbundenen Maßnahmen Kapazitäten für die Non-Non-Studien zurückgehen werden. Denn wenn Studien zu Arzneimitteln und Medizinprodukten zukünftig einfacher durchgeführt werden können und dadurch, wie mit dem MFG beabsichtigt, häufiger durchgeführt werden, wird es für Studienzentren, Universitäten und Forschungsnetzwerke immer weniger möglich (Kapazitäten) und auch immer weniger attraktiv (Aufwand) sein, Non-Non-Studien zu planen und durchzuführen. Um diesen wichtigen Forschungszweig nicht nachhaltig durch das MFG zu schädigen, plädieren wir daher dafür, parallel zur Umsetzung des MFG auch entsprechende Maßnahmen zur Vereinfachung von Non-Non-Studien in die Wege zu leiten.

Maßnahmen im Zusammenhang mit dem Strahlenschutz

Nach Auffassung des IQWiG enthalten die neuen Regelungen erfreulicherweise keinen bürokratischen Mehraufwand durch zusätzliche Meldepflichten für insbesondere sonstige klinische Prüfungen im Sinne von § 3 Nummer 4 des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes (MPDG). Zwar sieht die Neufassung von § 32 Abs. 1 Satz 1 StrlSchG eine behördliche Meldepflicht auch für sonstige klinische Prüfungen vor. Hierunter fallen würden auch solche klinischen Prüfungen, die gemäß § 47 Abs. 3 MPDG für die

Prüfungsteilnehmer „über die normalen Verwendungsbedingungen des Produktes hinaus keine zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren“ bedingen. Für diese Untergruppe sonstiger klinischer Prüfungen, für die gemäß § 64 Abs. 4 MPDG viele Melde- und Mitteilungspflichten des Sponsors entfallen, weil die Behandlung der Studienteilnehmer sich (abgesehen vielleicht von der randomisierten Gruppenzuteilung) kaum von der regulären medizinischen Versorgung unterscheidet, wäre theoretisch zu prüfen, ob nicht auch die formale strahlenschutzrechtliche Anzeige bei der zuständigen Behörde entfallen könnte. Allerdings bedeutet die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung zum Zweck der medizinischen Forschung eben genau auch immer eine zusätzliche invasive oder belastende Maßnahme. Somit kann eine sonstige klinische Prüfung, die gemäß § 31 Strahlenschutzgesetz genehmigungsbedürftig ist, niemals in die Untergruppe der sonstigen klinischen Prüfungen ohne zusätzliche Belastung (gemäß § 47 Abs. 3 MPDG) fallen. Da alle weiteren sonstigen klinischen Prüfungen (d. h. solche mit zusätzlicher forschungsbedingter Belastung) ohnehin gemäß § 53 MPDG bei der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen sind, dürfte durch die zusätzliche Anzeige strahlenschutzrechtlicher Aspekte kein relevanter Mehraufwand entstehen. Das IQWiG erwartet, dass sowohl die strahlenschutz- als auch die medizinproduktrechtliche Anzeige einer klinischen Prüfung innerhalb eines einzigen Formulars technisch abgebildet wird. In gleicher Weise sollte der Single-Gate-Ansatz auch für arzneimittel- und strahlenschutz-rechtliche Anzeige- und Genehmigungsverfahren umgesetzt werden.

Veröffentlichung von Studienergebnissen als Kernelement effizienter Forschung gewährleisten

Wie einleitend beschrieben umfasst die Kette der Generierung hochwertiger Evidenz neben der Planung, Genehmigung, Durchführung und Auswertung der Studie auch die uneingeschränkte Veröffentlichung der Studienergebnisse. Es gibt zum einen kaum ineffizientere Forschung als solche, für die viele Ressourcen zur Durchführung aufgewendet und gebunden werden, deren Ergebnisse durch Nicht-Veröffentlichung nicht zum Erkenntnisgewinn beiträgt. Zum anderen kann nur die uneingeschränkte Veröffentlichung von Studienergebnissen dem Ziel gerecht werden, aufgrund dessen die Probandinnen und Probanden einer Studienteilnahme zustimmen: Einer Verbesserung der Versorgung für zukünftige Betroffene durch Erkenntnisgewinn. Das MFG bietet die Chance, hier einige wichtige Defizite zu beseitigen.

Generelle Registrierungs- und Publikationspflicht unabhängig von der Sponsorenschaft

Da Nicht-Registrierung und Nicht-Veröffentlichung klinischer Studien weiterhin ein Problem sind, empfiehlt das IQWiG, dass eine zukünftige Bundesethikkommission, je nach Aufhängung innerhalb oder in enger Abstimmung mit dem AKEK, beauftragt werden, die öffentliche

Registrierung und die Veröffentlichung klinischer Studien zentral zu überwachen und durch geeignete Maßnahmen zu verbessern. Denn weiterhin werden insbesondere Non-Non-Studien ohne arzneimittel- oder medizinerproduktrechtlichen Bezug vielfach nicht registriert und ergebnisabhängig publiziert, was als Publikations-Bias zu verzögerten oder verfälschten Behandlungsentscheidungen führt. Registrierung und Veröffentlichung aller klinischen Studie sind ethische Grundprinzipien gemäß Artikel 35 und 36 der Deklaration von Helsinki, die berufsrechtlich auch für die deutsche Ärzteschaft verbindlich ist, aber dennoch oft ignoriert wird [2]. Auch die WHO fordert dementsprechend eine bessere Transparenz der medizinischen Forschung [3]. Notwendig ist es daher, dass alle biomedizinischen Humanstudien, die in Deutschland von einer Ethikkommission auf Antrag genehmigt werden, in einem WHO-akkreditierten Studienregister eingetragen werden, damit diese Daten zentral zusammengeführt werden können. Zentral sollte dann für jede dieser Studien nachverfolgt werden, ob und wo Ergebnisse veröffentlicht werden und ob die Veröffentlichung gemäß Studienplanung vollständig ist. Auch die Studienplanung selber (Studienprotokoll und statistischer Analyseplan) sollte in diesem Zusammenhang der Veröffentlichungspflicht unterliegen und diese dementsprechend nachverfolgt werden. Eine niederschwellige, wenig aufwändige Möglichkeit für die notwendige Veröffentlichung kann die verpflichtende Eintragung aller Studienergebnisse in ein Studienregister sein, in dem zusätzlich das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan zur Verfügung gestellt werden müssen. Sollte ein Studienbericht vorliegen, sollte dieser ebenfalls im Studienregister zur Verfügung gestellt werden.

Standardvertragsklauseln

Das MFG sieht vor, in § 42d des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine rechtliche Grundlage für die Veröffentlichung von Standardvertragsklauseln zu schaffen. Die damit verbundene Transparenz begrüßen und unterstützen wir. Zwar ist das MFG nicht der Rahmen, um Inhalte der Standardvertragsklauseln zu definieren. Wir möchten jedoch die Gelegenheit für einen Hinweis nutzen, dass bei der Erarbeitung von Standardvertragsklauseln durch das Bundesministerium gemäß § 42d Abs. 1 AMG die Transparenz der Studienplanung (Studienprotokoll und statistischer Analyseplan) und der Studienergebnisse in diese Standardvertragsklauseln aufgenommen werden sollte. Dabei könnte auf die oben vorgeschlagene generelle Registrierungs- und Publikationspflicht in einem Studienregister als niederschwellige Möglichkeit Bezug genommen werden.

Regelungen zur Vertraulichkeit des Erstattungsbetrags streichen

Mit dem MFG soll neben Maßnahmen zur Förderung der Forschungslandschaft für die pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eingeführt werden, den gemäß §130 b SGB V festgelegten oder vereinbarten Erstattungsbetrag abweichend von § 131 Abs. 4 Satz 3 Nummer 2 nicht zu übermitteln. Das IQWiG sieht diese Regelung kritisch.

Auf die verschiedenen technischen Hürden und den entstehenden bürokratischen Mehraufwand im Zusammenhang mit rückwirkenden Abwicklung des Differenzbetrags, den mit einer Vertraulichkeit verbundenen Bruch der Wirtschaftlichkeitsvorgaben im SGB V bei Verordnung in Unkenntnis des Erstattungsbetrags sowie den Folgen für die Bewertungen neuer Arzneimittel gemäß § 35a SGB V wurde in der Anhörung zum MFG am 20.02.2024 sowie in verschiedenen bereits öffentlich zugänglichen schriftlichen Stellungnahmen hingewiesen, sodass wir hierauf in unserer Stellungnahme nicht weiter im Detail eingehen werden.

Wir möchten stattdessen insbesondere auf folgende Punkte hinweisen:

- Der im MFG verankerte Vorschlag vertraulicher Erstattungsbeträge ist aus Sicht des IQWiG bei Betrachtung der Rolle Deutschlands in Europa problematisch, da hierdurch europaweite Auswirkungen der deutschen Nutzenbewertung unterbunden und gemeinsame europäische Zielsetzungen gefährdet werden. Entsprechende Rückmeldungen erhalten wir im Rahmen der laufenden Arbeiten zur Vorbereitung der europäischen Nutzenbewertung. Dies schwächt zum einen potenziell die deutsche Position bei diesen Aufgaben auf europäischer Ebene. Langfristig konterkariert ein in Deutschland vertraulicher Erstattungsbetrag zum anderen auch ein wichtiges Ziel der ab 2025 beginnenden europäischen Nutzenbewertung, nämlich gleiche Chancen für die Versorgung mit Arzneimitteln für alle Menschen in Europa zu erreichen, indem neue Arzneimittel mit Zusatznutzen in den europäischen Ländern mit derzeit unzureichender Versorgung zukünftig verfügbar gemacht werden. Denn wenn auf den Erstattungsbetrag in Deutschland nicht mehr als Referenzpreis in anderen europäischen Ländern zurückgegriffen werden kann, wird die Hürde für weniger leistungsstarke Länder nicht niedriger, sondern höher werden, Arzneimittel mit Zusatznutzen in ihren Gesundheitssystem zu verankern. Und dadurch entsteht auch für die pharmazeutische Industrie ein negativer Effekt durch dauerhaft höheren Aufwand. Denn derzeit müssen aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den Mitgliedsstaaten oft mehrere Fragen im europäischen Nutzendossier adressiert werden. Je weiter sich der europäische Versorgungsstandard angleicht, umso geringer wird der Aufwand für eine europäische Nutzenbewertung sein, auch und insbesondere für die beteiligten pharmazeutischen Unternehmen. Aus Sicht des IQWiG werden daher über diesen Weg durch den vertraulichen Erstattungsbetrag die Rahmenbedingungen für die pharmazeutische Industrie zukünftig nicht gestärkt, sondern geschwächt
- Die Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge verhindert auch Forschung zu den Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf die Preisgestaltung im Allgemeinen sowie Zusammenhänge von Zusatznutzen und Preisgestaltung in spezifischen Indikationen. Beispiele hierzu sind das kürzlich veröffentlichte Arbeitspapier zur Preis- und Kostenentwicklung bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen [4] sowie die

Auswertung einer internationalen Arbeitsgruppe zum Zusammenhang von Preisen und Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung der Psoriasis [5].

Wir schlagen daher vor, alle Änderungen im Zusammenhang mit der Möglichkeit, Erstattungsbeträge vertraulich zu stellen, aus dem MFG zu streichen.

Eine öffentlich wirksame Kampagne zum Wert von Studien und der Teilnahme an Studien starten

Die im Entwurf des MFG beschriebenen Maßnahmen tragen zum Abbau von Hürden bei der Durchführung von Studien zu Arzneimitteln und Medizinprodukten bei. Wir schlagen vor, die Chance des MFG zu nutzen und mit diesem auch Maßnahmen zur Kommunikation des Wertes von Studien als solchen und einer damit verbundenen Teilnahme an Studien zu verbinden. Sofern hierzu eine Erarbeitung und Bereitstellung entsprechender Informationsmaterialien erwogen wird, z.B. zentral über die Website gesund.bund.de und/oder mittels einer Informationskampagne über vielfältige Kanäle, bietet das IQWiG an, dies mit seiner Expertise zur Erstellung von Informationen sowohl in einfacher Sprache wie Leichter Sprache als auch der Frage der Adressierung schwer erreichbarer Zielgruppen zu unterstützen.

Ergänzung in §139 a SGB V (Aufgaben des IQWiG): Unterstützung des G-BA bei Fragen zur Studienplanung

Das Aufgabenspektrum des G-BA wurde in den letzten Jahren zunehmend auf Fragen zur Studienplanung ausgeweitet, insbesondere im Zusammenhang mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß §35 a Abs. 3b SGB V sowie der Planung von Erprobungsstudien gemäß §137 e SGB V. Das IQWiG wird hierbei regelhaft zur Unterstützung vom G-BA zu dessen Unterstützung beauftragt, z. B. mit der Erstellung von Konzepten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung oder der Prüfung von Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen. Wir schlagen vor, diese Aufgabe mit Bezug zur Evidenzgenerierung anlässlich des MFG explizit im Aufgabenspektrum des IQWiG in § 139a Abs. 3 abzubilden, und zwar durch einen neuen Unterpunkt 9 wie folgt (Änderungen kursiv):

(3) Das Institut wird zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen insbesondere auf folgenden Gebieten tätig:

1. Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei ausgewählten Krankheiten,
2. Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen, Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen unter Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten,

3. Recherche des aktuellen medizinischen Wissensstandes als Grundlage für die Entwicklung oder Weiterentwicklung von Leitlinien,
4. Bewertungen evidenzbasierter Leitlinien für die epidemiologisch wichtigsten Krankheiten,
5. Abgabe von Empfehlungen zu Disease-Management-Programmen,
6. Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln,
7. Bereitstellung von für alle Bürgerinnen und Bürger verständlichen allgemeinen Informationen zur Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung sowie zu Diagnostik und Therapie von Krankheiten mit erheblicher epidemiologischer Bedeutung,
8. Beteiligung an internationalen Projekten zur Zusammenarbeit und Weiterentwicklung im Bereich der evidenzbasierten Medizin,⁸
9. Unterstützung bei der Studienplanung, insbesondere Erstellung von Konzepten zur Studienplanung und Bewertung von Studienplanungsdokumenten.

Literatur

- 1) Ombudsman inquiry strengthens transparency and objectivity of EMA's assessment of new medicines. Case OI/7/2017/KR. Entscheidung vom 17.07.2019. URL: <https://www.ombudsman.europa.eu/en/case/en/49999>
- 2) BIH QUEST Center for Responsible Research. Dashboard for clinical transparency. URL: <https://quest-cttd.bihealth.org/>
- 3) World Health Organization. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. URL: <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>
- 4) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Preis- und Kostenentwicklung von Orphan Drugs; Arbeitspapier [online]. 2024 [Zugriff: 20.02.2024]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/GA22-01>
- 5) Egilman AC, Kesselheim AS, Avorn J, et al. Use of Efficiency Frontiers to Align Prices and Clinical Benefits of Biologic Therapies for Plaque Psoriasis. JAMA Dermatol. Published online February 21, 2024. doi:10.1001/jamadermatol.2023.6236