

Experimentelle Therapie versus EK-pflichtige Forschungsprojekte

Die folgenden Ausführungen ergänzen Kapitel 2 (Heilversuche versus EK-pflichtige Forschungsprojekte) der swissethics-Richtlinie „Zuständigkeitsabklärung“. Ihr Ziel ist, sowohl den Forschenden als auch den Ethikkommissionen eine Orientierung zu Abgrenzungsfragen zu geben; sie können jedoch nicht jeden Grenzfall abschliessend klären.

1. Begriffsklärung

In der finalen SAMW-Richtlinie „Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall“¹ wird der Begriff „Experimentelle Therapie“ an Stelle des Begriffs „Heilversuch“ gebraucht. In Anlehnung an die SAMW-Richtlinie wird nachfolgend ebenfalls der Begriff „Experimentelle Therapie“ verwendet.

2. Was ist eine experimentelle Therapie?

Eine experimentelle Therapie definiert sich über die Abgrenzung zur Standardtherapie (von einer Standardtherapie abweichende Therapie oder als Ersatz für eine fehlende Standardtherapie). «Standardtherapie» beinhaltet für diese Richtlinien alle medizinischen Behandlungen, die sich auf aktuell gültige fachliche Empfehlungen (vgl. SAMW Richtlinie, Kap. 2.2.) stützen oder – beim Fehlen solcher Empfehlungen – der allgemein geübten Praxis anerkannter Experten und Expertinnen entsprechen. Im Kontext der Standardtherapie ist auch der oftmals unumgängliche, therapeutisch ausgerichtete Off Label-Einsatz von Arzneimitteln in einzelnen Disziplinen (z.B. Pädiatrie, Onkologie u.a.) zu sehen.

Ein Arzt nimmt eine experimentelle Therapie im Rahmen seiner Therapiefreiheit vor, deren Zielsetzung jedoch unterschiedlich sein kann:

- a) Als Therapie im Einzelfall in ausschliesslich therapeutischer Absicht, individuell ausgerichtet, alternativlos und ohne eine wissenschaftliche Fragestellung, oftmals als medikamentöse Ultima Ratio-Therapie bei einem Patienten mit einer lebensbedrohenden oder invalidisierenden Erkrankung, darüber hinaus auch bei Patienten mit Erkrankungen, für die keine wirksame oder ausreichend wirksame Behandlung existiert.
Diese Form der experimentellen Therapie lässt sich von Forschung abgrenzen, insofern sich die Therapie auf die medizinischen Bedürfnisse einzelner, konkreter Patienten bezieht und nicht regelmässig bzw. systematisch, d.h. im Sinne von Behandlungsreihen, bei einer bestimmten Diagnosestellung eingesetzt wird. Anders ausgedrückt: Der Impuls zur Behandlung geht eindeutig vom Bedürfnis eines individuellen Patienten aus.
- b) Als Therapie, die – bis zu einem gewissen Grad - vom bisherigen Standard abweicht, ohne dass dafür eine zwingende therapeutische Notwendigkeit besteht, z.B. im Sinne einer Weiterentwicklung bestehender Verfahren oder die Etablierung neuartiger Verfahren. Ein Beispiel hierfür ist die Weiterentwicklung operativer Verfahren. Die Schwierigkeit liegt darin zu bestimmen, was exakt dem Standard entspricht und welches Ausmass der Abweichung von einer Standardtherapie eine Therapie zur experimentellen Therapie macht, insbesondere dann, wenn es keine offizielle Leitlinie gibt.

¹ SAMW: Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall (Medizin-ethische Richtlinie). Revidierte Version von Mai 2015.

Beschränkt sich die vom Standard abweichende Therapie auf einzelne Patienten, kann man nicht von Forschung sprechen, da ein wesentliches Kriterium von Forschung, nämlich die systematische Generierung und Verbreitung von verallgemeinerungs-fähigem Wissen, nicht erfüllt ist. Es ist nicht zielführend, jeglicher ärztlichen Handlung, die prinzipiell innovative Elemente beinhalten sollte, den Siegel von Forschung aufzudrücken. Auf der Basis von bereits verfügbarer Evidenz, z.B. aufgrund einzelner Publikationen mit wenigen Patienten, kann ein Arzt im Rahmen seiner Therapiefreiheit handeln, ohne dass seine Massnahmen bereits verallgemeinerbar werden und als Forschung zu betrachten sind. Man betritt in diesen Fällen jedoch eine „Grauzone“.

Ist ein neuartiger Ansatz mit einer wissenschaftlichen Fragestellung und einer systematischen Herangehensweise verbunden und besteht a priori eine Publikationsabsicht, überschreitet die experimentelle Therapie eine Grenze und wird zur Ethikkommissions-bewilligungspflichtigen Forschung. Der Impuls zur Behandlung geht dann nicht mehr vom individuellen Patienten, sondern primär vom behandelnden / forschenden Arzt aus.

Kennzeichen dafür, dass eine experimentelle Therapie als Forschung zu betrachten ist, sind u.a.:

- standardisiertes Vorgehen, nicht nach den individuellen Bedürfnissen eines einzelnen Patienten ausgerichtet;
- eine systematische Datensammlung;
- die Generierung von zusätzlichen Daten, die für rein therapeutische Zwecke nicht notwendig sind;
- zusätzliche Interventionen, z.B. Untersuchungen zur Pharmakokinetik oder nicht notwendige diagnostische Tests.

3. Prospektive Anforderungen

Für die experimentelle Therapie im Einzelfall von Typ a) besteht grundsätzlich keine Verpflichtung zum Einbezug einer Ethikkommission.

Handelt es sich bei der experimentellen Therapie im Einzelfall um ein in der Schweiz nicht zugelassenes Arzneimittel, sind die entsprechenden Ausnahmeregelungen des Heilmittelgesetzes wesentlich.² Diese gelten jeweils nur für einen konkreten Patienten, oftmals, aber nicht ausschliesslich im Zusammenhang mit einer lebensbedrohenden oder invalidisierenden Erkrankung und bei therapeutischer Alternativlosigkeit. Zu beachten sind die Regelungen bezüglich der Erteilung einer Sonderbewilligung.³ Analoge Regelungen zu denen für Arzneimittel gelten für nicht-konforme Medizinprodukte.⁴

In einigen Bereichen der klinischen Medizin sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt und daher rasch ausgeschöpft (z.B. in der Onkologie oder im Zusammenhang mit seltenen Erkrankungen). Bietet sich mit einer experimentellen Therapie ein erfolversprechender therapeutischer Ansatz, kann durchaus die Situation eintreten, dass die Anzahl von 5 Patienten überschritten wird, weil sich die Behandlungsindikation bei mehreren Patienten stellt. Damit wird der Einsatz der experimentellen Therapie jedoch nicht automatisch zu EK-bewilligungspflichtiger Forschung. Auch mehrere Fälle sind nicht zwangsläufig mit einer methodengeleiteten Suche nach verallgemeinerbaren Erkenntnissen gleichzusetzen.

² HMG Art. 20, Abs. 2

³ AMBV Art. 36

⁴ MepV Art. 9, Abs. 4

Grundsätzlich ändert sich die Situation dann, wenn sich der wiederholte, nicht bereits einem etablierten Standard (z.B. in der Pädiatrie) entsprechende "unlicensed use" bzw. "off label use" eines Arzneimittels bzw. Medizinprodukts oder die wiederholte Anwendung eines vom Standard abweichenden medizinischen Vorgehens zu einem standardmässigen Vorgehen entwickelt. Die sich daraus ergebenden Probleme sind einerseits heilmittelrechtlicher Natur, weil eine experimentelle Therapie mit einem Arzneimittel oder einem Medizinprodukt systematisch ohne behördliche Zulassung zum Einsatz kommt. Andererseits führt die systematische Verabreichung zur Überschreitung der Grenze in Richtung Forschung, die dann sowohl einer Bewilligungspflicht durch die Ethikkommission und bei Heilmitteln auch seitens der Swissmedic unterliegt. Die Swissmedic hält auf ihrer Homepage hierzu fest:⁵ „Heilversuchsreihen, worin mehrere Patienten mit der gleichen Methode behandelt werden, gelten als klinische Studien, da hier der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn treibende Kraft hinter der Versuchsreihe ist. Sie sind bewilligungspflichtig, nähere Angaben finden sich unter „Meldungen klinischer Versuche“. Die SAMW-Abgrenzungsrichtlinie führt Folgendes aus:⁶ „Werden experimentelle Therapien systematisch bei mehreren Patientinnen durchgeführt, kommen die Bestimmungen zu Forschung mit Menschen zur Anwendung.“

Zusammenfassend betrachtet, lässt sich der Übergang von experimenteller Therapie zu Forschung nicht an einer arbiträren Zahl von Patienten definieren. Eine experimentelle Therapie wird unabhängig von der Fallzahl dann zu Forschung und somit EK-bewilligungspflichtig, wenn sie über eine therapeutische Intention hinaus mit einer wissenschaftlichen Fragestellung verbunden ist, nach festen Vorgaben bzw. einem festen Schema eingesetzt wird und sie systematisch nach einer bestimmten Diagnosestellung zur Anwendung kommt. Das gleiche gilt, wenn die Daten von mehreren Fällen systematisch gesammelt, zusammengeführt und mit dem Ziel ausgewertet werden, verallgemeinerbare Aussagen zum Ansprechen oder zur Therapiesicherheit zu treffen. Es ist daher seitens der Behandelnden von vornherein zu prüfen, ob die Therapie im Rahmen einer Studie vorgenommen werden muss. Die auf Therapiefreiheit des Arztes beruhende Möglichkeit zur Verabreichung einer experimentellen Therapie darf nicht dazu genutzt werden, gesetzliche Regelungen der Forschung zu unterlaufen bzw. ungeprüfte Forschung „durch die Hintertür“ zu ermöglichen.

4. Retrospektive Anforderungen

Retrospektiv ergeben sich Abgrenzungsfragen dann, wenn bezüglich Verabreichung einer experimentellen Therapie keine Bewilligung einer Ethikkommission vorliegt und ein medizinisches Fachjournal als Bedingung für eine Veröffentlichung die Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission einfordert.

- Qualifiziert die Verabreichung einer experimentellen Therapie eindeutig als Forschung, kann nachträglich keine positive Stellungnahme bzw. keine Nichtzuständigkeitserklärung ausgestellt werden – und zwar unabhängig von der Versuchspersonenanzahl. Zuerst müssen die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt werden.
- Die Zahl von 5 Fällen als Abgrenzungskriterium - so wie aktuell in der swissethics-Richtlinie – ist ein pragmatischer Ansatz in Bezug auf Zweifelsfälle, ohne eine vertiefte inhaltliche Überprüfung vornehmen zu müssen. Dieses Vorgehen betrifft Fälle, bei denen keine einfache Abgrenzung von experimenteller Therapie und Forschung vorgenommen werden kann.

⁵ <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=de>

⁶ Siehe Fussnote 1

- Bei einer experimentellen Therapie können, wie oben ausgeführt, mehr als 5 Fälle vorliegen, ohne dass diese unmittelbar als Forschung einzustufen sind. Es sind daher weitere Kriterien für die Beurteilung und als Voraussetzung für eine positive Stellungnahme zu Grunde zu legen:
 1. In Bezug auf Arzneimittel / Medizinprodukte: Es liegen für jeden Patienten schriftliche Sonderbewilligungen der Swissmedic vor (unlicensed use)

oder

die Anwendung erfolgte im Rahmen der Sonderbewilligungsregelung, ohne dass Swissmedic diese schriftlich bestätigen musste (1. unlicensed use, aber es besteht eine Zulassung in einem anderen Land, dessen Zulassungsstandards als gleichwertig betrachtet werden; 2. off label use). In diesen Fällen muss der behandelnde Arzt Folgendes bestätigen bzw. anhand der Dokumentation belegen:

- a. Alternativloser Einsatz;
- b. die Indikation wurde jeweils individuell gestellt und die Therapie erfolgte jeweils individuell ausgerichtet - ohne standardisierte Vorgaben;
- c. die Therapie wurde nur bei einem Teil der Patienten mit gleicher Diagnose eingesetzt (d.h., es erfolgte kein systematischer Einsatz)

oder

in Bezug auf Verfahren ausserhalb des Heilmittelbereichs: die Therapie erfolgte als von der Standardtherapie geringfügig abweichende Therapie, wobei Folgendes analog zu Punkt 2 zu belegen ist:

- a. Die Indikation wurde jeweils individuell gestellt und die Therapie erfolgte jeweils individuell ausgerichtet - ohne standardisierte Vorgaben;
- b. Die Therapie wurde nur bei einem Teil der Patienten mit gleicher Diagnose eingesetzt (d.h., es erfolgte kein systematischer Einsatz)

und

2. die Publikation ist als Fallserie oder als zusammenfassende qualitative Beschreibung von Beobachtungen vorgesehen, insbesondere in Bezug auf die Sicherheit der Anwendung. Berechtigten Forderungen nach Transparenz ist nachzukommen, die Information darf jedoch nicht wie eine Studie präsentiert werden.

Das Positionspapier beruht auf Vorarbeiten von Dr. med. Peter Kleist
Mitglied Ausschuss swissethics und Geschäftsführer KEK-ZH