



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Stellenwert der Anwendungsbeobachtung im Rahmen der Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelzulassung - Möglichkeiten und Grenzen

Dr. med. Claus **Kori-Lindner**, München

Einleitung

Anwendungsbeobachtungen (AWB) werden bezüglich Notwendigkeit, Zweckmäßigkeit, Stellenwert, Qualität und Bedarf aus völlig unterschiedlicher Sicht diskutiert, bewertet, eingeordnet und akzeptiert.

Das **AMG** erfordert ein Drug Monitoring bzw. „Post Marketing Surveillance“ für die 2- und 5- Jahresberichte zur Verlängerung der Zulassung insbesondere zu Arzneimittelrisiken, deren Häufigkeiten, Schweregrade und Inzidenzen. Diese Informationen sind auch für die Pharmakovigilanz von Bedeutung.

Das **BfArM** akzeptiert grundsätzlich „Beobachtungsstudien“ im Rahmen der vorgeschriebenen Berichte nach § 49 Abs. 6 AMG zur Überprüfung von Arzneimittelwirkungen nach der Markteinführung und als weiters wissenschaftliches Erkenntnismaterial insbes. aus der praktischen Anwendung. Der „Entwurf zur Planung und Durchführung von AWBs“ (1997) bestätigt diese Akzeptanz und gibt Handlungsleitlinien zur Durchführung und Qualität der AWB.

Die **Arzneittelsicherheit** und **Pharmakovigilanz** erfordern weitere, aktuelle Daten nach der Zulassung an größeren Patientenpopulationen, Subgruppen (Alter, Geschlecht etc.), insbes. aber aus der Arzneimittelanwendung in der Praxis des Kassenarztes z.B. bei Patienten mit Multimorbidität, auch Informationen über Fehlanwendung etc..

Die **Med.-Wiss. und Klinische Forschung** benötigen nach der Zulassung weitere qualifizierte Patientendokumentationen zur Beantwortung von Fragen aus Praxis der Anwendung, die in den Zulassungsdokumentationen nicht beantwortet sind.

Marketing und **Produktmanagement** wollen den Produktbekanntheitswert (Marktpenetration des Arzneimittels) steigern und Verordnungen induzieren. Hierdurch kamen die AWB bei Ärzten, KVen, wissenschaftlichen Experten und Behörden in Misskredit.

Ärzte in der Praxis benötigen Praxisrelevante Informationen über neue Arzneimittel, die über die Erkenntnisse aus der kontrollierten klinischen Prüfung weithinausgehen. **Klinische Pharmakologen** lehnen AWB jedoch als unwissenschaftlich ab, sie präferieren hingegen klinische Prüfungen der Phase IV.

KVen, Kassen, BÄK möchten die AWB kontrollieren oder gar abschaffen, da sie angeblich keinen Aussagewert hätten und nur ein Marketinginstrument wären.

Verschiedene **Arbeitsgruppen** erstellten deshalb in den letzten Jahren für Planung und Durchführung qualifizierter AWB diverse Merkblätter und/oder Empfehlungen so z.B. der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI), Qualitätszirkel von Kassenärztlichen Vereinigungen (z.B. KV Schleswig Holstein), die Bundes-KV, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzte bei der Bundesärztekammer (AkdÄ) mit ihren Anforderungen bzgl. der Einschaltung von Ethikkommissionen, die Gesellschaft



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

für Phytotherapie, die Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der klinischen Prüfung der AGAH sowie die Gesellschaft für Psychotherapie mit ihren Leitlinien und die Gesellschaft für Biometrie (GMDS).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass gewisse Teile der Ärzteschaft eine AWB als unnötig, unqualifiziert, fehlerhaft mit angeblich zu geringer Aussagekraft ablehnen. Jedoch bestimmte Fachgesellschaften, die verantwortungsvolle **Arzneimittelsicherheit** in Unternehmen und Behörden und die qualifizierte **Arzneimittelinformation** aus den Unternehmen benötigen ein effektives Instrument des Drug Monitoring und des Erkenntnisgewinnes nach der Zulassung eines Arzneimittels aus der **therapeutischen Anwendung unter Alltagsbedingungen**.

Abgrenzung kontrollierter klinischer Versuch zur AWB.

Der **kontrollierte klinische Versuch** (K.K.V.) ist eine **wissenschaftliche Methode** (Versuchsanordnung mit Kontrollgruppe), um medizinische **Sachverhalte** auf systematischer **Grundlage zu objektivieren**.

Die **Anwendungsbeobachtung** (AWB) dagegen ist eine **beschreibende Methode** (offene Therapiebeobachtung), um medizinische, therapeutische **Erfahrungen** auf biometrischer **Grundlage zu verifizieren**.

Bestimmte **Voraussetzungen** müssen bei einem **kontrollierten Klinischen Versuch** bezüglich seiner Aussagekraft und Verbindlichkeit grundsätzlich erfüllt sein. Diese Voraussetzungen treffen in gleiche Weise auch für eine qualifizierte **Anwendungsbeobachtung** zu:

- Die Stichprobe muss die Wirklichkeit darstellen (**Praktische Relevanz**),
- die Messgrößen müssen die Krankheit beschreiben (**Klinische Relevanz**),
- die Kontrollgruppen müssen vergleichbar sein (**Aussagekraft**),
- die zu behandelnde Krankheit oder Symptomatik müssen eine nosologische Einheit sein (**Homogenität**),
- der therapeutische Ansatz muss der Heilverpflichtung Rechnung tragen (**Benefit** für den einzelnen Menschen),
- die Erfassung der Messgrößen muss medizinisch vertretbar sein (**Vertretbarkeit des Risikos**) und
- die Nutzen-Risiko-Bewertung des Studienplans muss für den Patienten positiv sein (**Ethische Vertretbarkeit**).
- Bei Nicht-Erfüllbarkeit dieser Voraussetzungen ist ein K. K. V. abzulehnen, da er dann **nicht zu vertreten** ist (**Juristische Vertretbarkeit**).

Die **Versuchsanordnung** eines kontrollierten klinischen Versuches muss bestimmten **Anforderungen** und **Kriterien** genügen.

- zur **Objektivierung** und **Verifizierung** exakt definierte, intervenierende Parameter, bestimmte zusätzliche Ergebniskriterien, definierte Systematik der Untersuchungen mit teils plazebokontrollierten Kontrollgruppen, doppelblinder Versuchsanordnung und im Einzelfall Cross-Over-Verfahren,



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- zur Vermeidung von **Einseitigkeit** (Bias) die Konstituierung der Behandlungsgruppen mit Stratifizierung,
- zur Vermeidung von **Unausgewogenheit** (Imbalance) die Randomisierung,
- zur Vermeidung einer ungerechtfertigten **Belastung** der Versuchspersonen definierte Abbruchkriterien,
- zur Wahrung der **Rechte** der Menschen (Würde, Eigenbestimmung) die dokumentierte Aufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung mit Rücktrittsklausel,
- zur **Verallgemeinerungsfähigkeit** definierte Auswahlkriterien im Selektionsprozess und der Versuchsansatz selbst.

In einer Anwendungsbeobachtung können jedoch die Kriterien eines Klinischen Versuches nicht angewendet werden. Das Design d. h. der **Beobachtungsplan** einer **Anwendungsbeobachtung** unterscheidet sich in vielen wesentlichen Punkten. Insbesondere sind eine Randomisierung, Stratifizierung, doppelblinde Versuchsanordnung, feste Parameter mit intervenierenden Untersuchungen und Zeitvorgaben sowie ein Cross-Over-Verfahren **nicht möglich**.

Dies macht deutlich, dass Ergebnisse eines kontrollierten klinischen Versuches kaum den Situationen und Bedingungen in der therapeutischen Anwendung entsprechen können.

Die klinischen Prüfungen der Phasen I – IV, d. h. die „artifiziellen, klassischen Zulassungsstudien“, die „randomisiert, doppelblind, stratifiziert, Plazebokontrolliert“ mit strikten Ein- und Ausschlusskriterien, „surrogate endprints“ unter rigider Begrenzung aller Störfaktoren durchgeführt werden (z.B. junge und alte Menschen, Schwangere, Multimorbidität, Begleitfaktoren, Mehrfachmedikationen und diagnostisch unklarer Fälle) beweisen wohl, dass eine Therapie wirksamer ist als nichts, aber sie reichen häufig nicht bzw. selten aus, um daraus sinnvolle therapeutische Entscheidungen für die Praxis abzuleiten (New Engl. Med. 1993).

Der kontrollierte klinische Versuch widerspricht dem normalen Ablauf, dem üblichen Handeln und Patientenbezogenen Denken in der Praxis.

Dem **ärztlichen Denken** in der **Praxis widersprechen**: die Kriterien des kontrollierten Klinischen Versuches: Standardisierung, Normierung, Kontrollgruppenbildung (teils Plazebokontrolliert), Randomisierung, Stratifizierung, doppelblinde Durchführung und ggf. Cross-Over-Verfahren.

Der **allgemeinen Patientenversorgung widersprechen**: die Selektion, Datenerhebung, häufige, intervenierende Kontrollen mit rigiden Einschluss-, Ausschluss-, Abbruch-Kriterien sowie intervenierende Datenerhebung und schriftliche Patienteneinwilligung **widersprechen**

Der **üblichen Krankendokumentation** (insbesondere für die Honorar-Abrechnung der KVen und Kassen) **widersprechen**: Art und Umfang der Dokumentationen, umfangreiche, praxisferne, computergerechte Datenbögen, Zusatzinformationen, Zusatzbefunde und Zusatzkontrollen.

Zusammenfassend ist festzustellen:



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Je enger die Einschlusskriterien, je zahlreicher die Ausschlusskriterien, je häufiger Kontrollen / Dokumentationen im kontrollierten klinischen Versuch erfolgen, desto „praxisferner“ ist der potentielle Studienpatient. Diagnose, Therapie und Patientenbetreuung entsprechen nicht bzw. kaum mehr der therapeutischen Praxis. Eine krankheits- und Patientenorientierte AWB jedoch spiegelt die Praxisrealitäten und klinische Relevanz wieder, sie gibt Aufschluss über das „Normalverhalten“ von Ärzten und Patienten und entspricht sehr exakt der therapeutischen Anwendung. Sie liefert zusätzliche neue Erkenntnisse über das Arzneimittel aus der Anwendungspraxis.

Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln

Die **Nutzen-Risiko-Bewertung** von Arzneimitteln erfolgt je nach Zweckbestimmung unter divergierenden Betrachtungsweisen nach unterschiedlichen Kriterien und definierter persönlicher Verantwortung.

Im Rahmen der **Arzneimittelprüfung** (Phase I-IV) steht die Zulassung und Marktfähigkeit nach den Kriterien Wirksamkeit versus Unbedenklichkeit im Vordergrund und unterliegt der Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung (LKP nach §§ 40, 41, 29 AMG).

Das **Arzneimittelmarketing** ist an der breiten Anwendung des Arzneimittels, der Marktdurchdringung interessiert. Seine Kriterien sind die Vor- und Nachteile des Arzneimittels. Verantwortlich für die korrekten Arzneimittelinformationen auf der Basis der Zulassungsunterlagen ist der Informationsbeauftragte (§§ 74a, 75 AMG).

Die **Arzneimittelsicherheit** wägt die Chancen und Risiken eines Arzneimittels ab. Der Stufenplanbeauftragte sorgt für die Verlängerung der Zulassung durch seine periodisch abzugebenden Berichte und somit für die weitere Marktpräsenz des Arzneimittels (§§ 63a, 64, 25, 29 AMG).

Die tatsächliche **Arzneimittelanwendung** erfolgt nach den zugelassenen Indikationen und Anwendungsgebieten sowie den definierten Kontraindikationen, Gegenanzeigen, Warnhinweisen bezüglich Nebenwirkungen, Wechselwirkungen etc.. Der Arzt in der Patientenversorgung unterliegt hier einerseits seiner Berufsordnung, andererseits dem Wirtschaftlichkeitsgebot (§ 12 SGB V), Vorgaben aus dem SGBV und Arzneimittelrichtlinien des Bundesausschusses Ärzte und Krankenkassen (Tabelle 1).

Patientenerfassung

Patientenerfassung, Art Schweregrad der Erkrankungen sowie die Befindlichkeiten der Patienten sind in den einzelnen Phasen der klinischen Prüfung (I - IV) und in einer Anwendungsbeobachtung bzw. der therapeutischen Patientenversorgung unterschiedlich. Dies betrifft die Selektion, Diagnostik, die Indikationen bzw. Einschluss-/Ausschlusskriterien, Dosierung, Kontrollen, Patientenaufklärung / -Einwilligung und Patientencompliance.



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Gemeinsamkeiten der Klinischen Prüfung und AWB

Klinische Prüfungen und **AWB** haben einige Gemeinsamkeiten wie z.B. die prospektive Durchführung, einen Prüf- bzw. Beobachtungsplan und festgelegte Dokumentations- bzw. Beobachtungsbögen. Weiterhin ist bei beiden Prüfungstypen das Monitoring, eine Datenverifizierung, die biometrische Auswertung sowie ein Abschlußbericht bzw. eine Publikation sinnvoll und erforderlich. Klinische Prüfungen und AWBs müssen beide bei der Bundesoberbehörde gemeldet werden. In einer AWB sind Vergleichspräparate, Randomisierungen, Patientenselektionen und Indikationsdefinitionen mit entsprechender Eingrenzung durchaus möglich .

Klinische Prüfung versus AWB	Klin.Prüf.	AWB
Prospektiv	ja	ja
Prüf- bzw. Beobachtungsplan	ja	ja
Dokumentations- bzw. Beobachtungsbogen	ja	ja
Monitoring / Datenverifizierung	ja	ja
Biometrische Auswertung	ja	ja
Abschlußbericht / Publikation	ja	ja
Meldung bei der Bundesoberbehörde	ja	ja
Vergleichspräparat	ja	möglich
Randomisierung	ja	möglich
Patientenselektion	ja	möglich
Indikationsdefinition (Eingrenzungen)	ja	möglich

Unterschiede der Klinischen Prüfung und AWB

Die **Klinische Prüfung** ist ein **wissenschaftliches Experiment**, mit einer **systematischen, kontrollierten Untersuchung** bei definierten Patienten / Probanden mit definierter, selektierter Erkrankung. Es geht bei ihr um die Nachweise von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Verträglichkeit der Substanz / Arzneimittels mit einer Hypothesenüberprüfung. Sie kann durchgeführt werden mit zugelassenen Arzneimitteln und nicht zugelassenen Substanzen. Es müssen ein Prüfplan und Prüfbogen (CRF) vorliegen und die Prüfmuster können nur gemäß § 10 AMG abgegeben werden. Ein Prüferhonorar ist obligat. Die Patientenzahl ist aber aus Kosten- und Zeitgründen relativ klein.

Klinische Prüfung	AWB
Wissenschaftliches Experiment	Beobachtung, Berichte und Dokumentation über die zulassungskonforme Anwendung von Arzneimitteln in der Praxis



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Systematische, kontrollierte Untersuchung bei definierten Patienten / Probanden mit definierter Erkrankung	Dokumentation der zulassungskonformen Anwendung an dafür geeigneten Patienten in der Praxis
Nachweis von Wirksamkeit Unbedenklichkeit und Verträglichkeit	Sammeln von Erkenntnissen bei der zulassungskonformen Anwendung des Arzneimittels in der Praxis
Hypothesenüberprüfung	Hypothesengenerierung
§§ 40- 42 AMG	§ 67,6 u. a. AMG
Zugelassene Arzneimittel nicht zugelassene Substanzen	Nur zugelassene, fiktiv zugelassene, registrierte Arzneimittel
Prüfplan	Beobachtungsplan
Patientenzahl relativ klein	Patientenzahl relativ groß
Prüfmuster gem. § 10 AMG	Arzneimittel (auf Rezept)
Prüferhonorar	Honorar für zusätzlichen Dokumentationsaufwand

Die **AWB** dagegen ist eine Beobachtung des ärztlichen Handelns mit dem **Berichten** und dokumentieren der **zulassungskonformen Anwendung** an dafür **geeigneten Patienten** in der Praxis. Sie ist das Sammeln von Erkenntnissen bei der Anwendung unter normalen Praxisbedingungen und dient gegebenenfalls einer Hypothesengenerierung, aber nicht ihrer Überprüfung.

Bei der AWB dürfen nur zugelassene, fiktiv zugelassene, bzw. registrierte Arzneimittel eingesetzt werden. Ein Beobachtungsplan und Beobachtungsbogen müssen vorliegen. Das Arzneimittel darf nur auf Rezept vom Apotheker abgegeben werden. Das Honorar soll nach der Berufsordnung angemessen sein und dient dem zusätzlichen Dokumentationsaufwand. Die Patientenzahl ist absolut und relativ groß

Im Gegensatz zu **klinischen Prüfungen** dürfen **in einer AWB keine** intervenierende Befunderhebung, GCP-Vorgaben und keine von der Zulassung abweichende Definitionen von Ein-/Anschlusskriterien vorgegeben werden. Eine dokumentierte Patientenaufklärung und ein Votum einer Ethikkommission sind ebenso wenig wie eine schriftlich dokumentierte Patienteneinwilligung, Probandenversicherung, „Informed consent“ und Meldung bei der Landesbehörde erforderlich. Hingegen muss die Meldung bei der KBV erfolgen. Das Auftreten seltener UAWs ist wahrscheinlich und ihre



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Erfassung ist für die Arzneimittelsicherheit essentiell. Eine AWB ist repräsentativ für den Arzneimittelgebrauch in der Praxis mit allen seinen Facetten (Tabelle 4a, 4b).

AWB - Erlaubte Vorgaben

Generell

Indikationen

- nur gemäß Zulassung
- Eingrenzung möglich

Patientenkollektiv

- nur gemäß Zulassung

Arzneimittel

gemäß der Zulassung, fiktiven Zulassung, Registrierung.

Galenische Zubereitungen

Nur wenn hierfür die Zulassung besteht.

Einschluß-/ Ausschlußkriterien

- nur gemäß Zulassung

Erster und weitere Beobachtungszeitpunkte

Letzter Beobachtungszeitpunkt

Aufbewahrung / Sicherstellung von Unterlagen

Behandlungsalternative(n)

Vorgaben für Einzelfälle

Erläuterungen / Begründungen

Beobachtungsziele (Indikationen, Dosierungen, Begleiterkrankungen, Gegenanzeigen) müssen definiert sein, nicht zugelassene, jedoch sinnvolle Indikationen müssen ausdrücklich ausgeschlossen werden.

Patienten, für die das Medikament nicht zugelassen ist (z.B. Kinder, Schwangere) müssen ausdrücklich ausgeschlossen sein.

Arzneimittel muß definiert sein. Auftraggeber sollte nur an Erkenntnissen „seines“ Arzneimittels befragen ggf. zulässig offene Fragen.

neue Darreichungsformen sind Neuzulassungen

Begleiterkrankungen, Vorerkrankungen können Kontraindikationen gegenanzeigen müssen als Ausschlußkriterien aufgeführt werden

Zu Behandlungsbeginn, übliche oder empfohlene Zeitpunkte / nach Akutphase der Behandlung Genaue Datumsvorgabe (z.B. nach bzw. alle „4 Wochen“) **wenn** üblicherweise empfohlen.

Wenn Arzt die Behandlung abschließt / Therapie umstellt.

Z. B. Blutproben (Einfrieren) / Röntgenaufnahmen / EKG, ggf. auf Kosten des Sponsors sicherstellen, vorausgesetzt Datenschutz ist gewährleistet.

Wenn Arzt frei entscheiden kann, und diese „gleichwertig“ ist.

Beispiele



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Untersuchungen / Messungen

Zulässig, wenn:

wegen Qualitätskontrolle bzw. Arzneimittelsicherheit empfohlen und durchgeführt. Weitergehende Untersuchungen nur wenn: keine zusätzlichen Kosten, Risiken und Datenschutz gewährleistet.

Zusatzuntersuchungen

Zulässige Hinweise auf:

definierte Zusatzuntersuchungen, die im allgem. empfohlen sind (z.B. von Qualitätszirkel Fachgesellschaften etc.)

Kontrollzeitpunkte

Zulässige Hinweise wenn:

in bestimmten Zeitabschnitten bestimmte Kontrollen üblich bzw. empfohlen sind (z.B. von Fachgesellschaften etc.).

Therapiemaßnahmen

Zulässige Hinweise auf:

Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften, der Qualitätszirkel um Arzt an Kontroll- und Dokumentationspflichten zu erinnern.

AWB - verbotene Vorgaben

Vorgaben

Erläuterungen

Prüfplan, Prüfbogen

Nur **Beobachtungsplan** bzw. **Beobachtungsbogen** zur korrekten vollständigen Erfassung der Therapiemaßnahmen und – Ergebnisse incl. von Nebenwirkungen, Risiken

Nicht zugelassene:

- * Indikationen
- * Patientengruppen
- * Dosierungen
- * Begleiterkrankungen

Nur als **nicht induzierte Einzelfallberichte** retrospektiv erfaßbar / dokumentierbar, wenn **keine spezifische Fragen** im Beobachtungsbogen gestellt sind.

zusätzliche (therapieunübliche) Insbesondere **intervenierende** Untersuchungsverfahren

Wenn für den Patienten **zusätzliche Risiken / Beschwerden** entstehen

Randomisierung mit unüblicher „anderswirkender“ Alternativmedikation / -therapie, (auch bei zugelassenen AM).

Wenn der Patient über beide Therapieformen aufgeklärt und um sein Einverständnis gebeten werden müsste, **dann Phase IV**

Definierte, unübliche **Zeitpunkte** von

Wenn dem Patienten erhöhter **Aufwand**,



K O L I

**Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

Kontrollen bzw. Zwischenuntersuchungen.

Kosten und ggf. **Risiken** entstehen könnten.

Kosten zur Lasten der GKV

Wenn im Rahmen der AWB und für die gesetzlichen Kassen keine Kosten entstehen könnten

Schutz der Patienten, Probanden in der klinischen Prüfung und AWB

Der Schutz der Probanden und Patienten ist in allen Phasen der klinischen Prüfung gesetzlich vorgegeben und sichergestellt (s. Tab. 5).

Post Marketing Surveillance-Studien

Der deutschen Anwendungsbeobachtung ähnlich sind nach Zielsetzung Durchführung und Abschluss, die Post-Authorisation Safety-Studies (PASS) nach der Notice to Applicants.

Den AWB in Deutschland vergleichbare Zielsetzungen haben die so genannten **Post-Authorisation Safety Studies (PASS)** im Rahmen der post marketing Surveillance:

- Identifizierung unbekannter, seltener **Sicherheitsprobleme**,
- Entdeckung **neuer** unbekannter **Nebenwirkungen** (Quantifizierung / Qualifizierung),
- Untersuchung möglicher Risiken bei **bestimmten Populationen**,
- Bestätigung des erwarteten **Nebenwirkungsprofils** eines Arzneimittels in der **Anwendungspraxis** und
- die **Quantifizierung** von bekannten UAWs in der therapeutischer Anwendung.

Das **Prüfungsdesign** der **PASS - Observational Cohort Studies** - sollte wie eine AWB - berücksichtigen, dass die Population so **repräsentativ** wie möglich ist, die Arztgruppen **ohne Selektion** (regional, Fachgruppen) erfolgen, die Indikationen nur **gemäß der Zulassung** ausgewählt werden und die Ausschlusskriterien gemäß **Kontraindikationen, Gegenanzeigen** definiert sind. Das Medikament erhält der Patient nur auf Rezept (Verordnung). Es dürfen keine „gekauften Verschreibungen“ induziert werden. Zur Dokumentation zählt auch die **Verschreibungsnotwendigkeit**. Eine Vergleichsgruppe ist möglich. Die maximale Patientenzahl sollte pro Arzt im Prüfplan festgelegt sein und die Beobachtungsbögen sollten mit durchgehender **Pa-ginierung** (mit Dokumentation / Vergleich von Abgabe / Rücklauf) versehen werden.

Bei der **Durchführung** der **Pass - Observational Cohort Studies** ist zu berücksichtigen, dass die **Verantwortung** beim **Sponsor** (z.B. Medizinische Abteilung) liegt und die Monitore (auch Pharmaberater) namentlich festgelegt sind. Ein unabhängiges Beratergremium* sollte benannt sein. Ein Beobachtungs- bzw. Prüfplan ist not-



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

wendig *). Schwerwiegende UAWs sind innerhalb von 15 Tagen zu melden, nicht-schwerwiegende UAWs und unerwünschte Ereignisse können im Abschlußbericht dokumentiert werden. Der Prüfplan sollte mindestens 1 Monat vor Studienbeginn*) der Zulassungsbehörde*) eingereicht werden und es soll eine Mitteilung an die Zulassungsbehörde erfolgen sobald die Studie begonnen hat *). Ein Statusbericht an Zulassungsbehörde ist alle sechs Monate *) erwünscht, der Abschlußbericht soll innerhalb von drei Monaten nach Studienende, Resultate sind zu publizieren*) an die Zulassungsbehörde erfolgen. Ein Missbrauch für Promotionszwecke ist zu unterbinden, der Pharma-Außendienst darf nur „nicht-promotional“ involviert werden. Der Zeitaufwand des Arztes soll/kann angemessen entschädigt werden, jedoch soll dies kein übermäßiger Anreiz für den Arzt sein. Der höchstmögliche Standard ist immer anzulegen und die Vertraulichkeit der Daten muss gewährleistet sein (Patientendaten anonymisieren). Ein Votum der Ethikkommission ist nur nötig, wenn die Einwilligung des Patienten benötigt wird, d.h. zusätzliche Untersuchungen nötig sind und eine Randomisierung vorgesehen ist*).

Der Inhalt des Prüfplanes*) und des Abschlußberichtes soll gem. GCP*) angelegt sein.

**) nach deutscher Gesetzgebung (AMG) sind diese Punkte nicht erforderlich bzw. keine Pflicht. Bei einer AWB in Deutschland ist zu beachten: Beobachtungsplan statt Prüfplan, kein Ethikvotum, Veröffentlichung ist keine Pflicht, jedoch je nach AWB-Zielsetzung im Einzelfall empfehlenswert und sinnvoll.*

Rechtliche Abgrenzung von klinischen Prüfungen zur AWB.

Die rechtliche Abgrenzung von klinischen Prüfungen der Phasen I – III und IV sowie AWB erfolgt in Deutschland nach dem AMG, den „Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen“ und den Arzneimittelprüfrichtlinien.

Zulässige Vorgaben und Hinweise bei einer AWB

Vorgaben und Hinweise bei AWB können grundsätzlich und zahlreich gemacht auch können spezielle Hinweise zu Ablauf, Dokumentation und Durchführung der Beobachtungen gegeben werden. Es ist dabei zu unterscheiden von grundsätzlich erlaubten Vorgaben und Hinweisen (Tabelle 7), zulässigen Vorgaben und Hinweisen (Tabelle 8) und generell verbotenen Vorgaben (Tabelle 9).

Es ist zu berücksichtigen, dass für den **Arzt** grundsätzlich eine **Therapiefreiheit** besteht. Er kann sich im Einzelfall und auf eigene Verantwortung hin über die in den Zulassungsunterlagen (Fach-/ Gebrauchsinformation) vorgegebenen Indikationen, Kontraindikationen, Warnhinweise, Dosierungen etc. hinwegsetzen. Er unterliegt seiner Heilverpflichtung nach der Berufsordnung und nicht dem AMG. Eine Verordnung des Arztes bzw. die Anwendung ist kein „Inverkehrbringen“ im Sinne des AMG. Für den **Unternehmer** besteht jedoch die grundsätzliche **Bindung** an zugelassene Anwendungsgebiete etc. für das „Inverkehrbringen“, d. h. auch für seine Vorgaben bei einer AWB. Indikationsgebiete können für eine bestimmte AWB wohl eingeschränkt, Kontraindikationen, Warnhinweise etc. aber in keiner Weise überschritten



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

werden. Darüber hinaus ist für beide Seiten der aktuelle wissenschaftliche **Erkenntnisstand** eine **Verpflichtung** (nach § 276 BGB „erforderliche Sorgfalt“). Dies bedeutet, dass nicht der Zulassungsstatus sondern auch neue wissenschaftliche Erkenntnisse z. B. aus Stufenplanverfahren, neuerer relevanter Literatur, berücksichtigt werden müssen.

Weiterhin soll beachtet werden, dass der Begriff „**Intervention**“ in seiner Auslegung häufig problematisiert und überinterpretiert wird.

Keine „Intervention“ liegt z.B. vor, wenn die Realität der Praxis wiedergegeben, die Eigenverantwortung des Arztes gewährleistet, der Handlungsablauf in der Praxis ungestört und üblich ist, insbesondere bzgl. der Diagnostik, Behandlung, Therapiekontrollen, -dauer, -abbruch. Alle Maßnahmen und Untersuchungen müssen üblich und empfohlen sein (ggf. durch internationale, nationale Leitlinien, Empfehlungen der Fachgesellschaften oder Konsensuskonferenzen). Kosten zu Lasten der GKV dürfen nur im üblichen, begründeten gesetzlichen Rahmen anfallen.

Eine **mögliche** „Intervention“ könnte z.B. sein, wenn Hinweise erfolgen auf: neue empfohlene Diagnostik, neu empfohlene Kontrolluntersuchungen auch bezüglich Häufigkeiten, Zeiträumen und der Nachuntersuchungen, speziellen Empfehlungen von Fachgesellschaften zur Qualitätssicherung, Therapieoptimierung, Diagnostik.

Jedoch sei gewarnt vor überzogenen „**Interpretationen**“ **besonders** bei den Begriffsinhalten von: „Intervention“, „Beobachtungsgleichheit“, „Vollständigkeit der Daten“, „Repräsentativität“, „Systematische methodische Beobachtung“, „Vergleichstherapie“, „Vergleichsgruppen“ und „Kontrollgruppen“.

AWB – Beobachtungsplan

Die Anforderungen an einen AWB-Beobachtungsplan sind die Gewährleistung des **Datenschutzes** durch Anonymisierung der Patienten und mit Re-Identifikation durch den Arzt, sowie die Definition von **Ziel** und **Fragestellung** der AWB.

Festgelegt sollen werden z.B.

Beobachtungszeitraum (Behandlungszeit, Nachbeobachtung), Dokumentationszeitpunkte (Zeitfenster), Dokumentationsende und (Zeitrahmen), Gesamtzeitrahmen der AWB sowie Ablauf und Organisation der AWB durch den Sponsor.

Zulässige Selektionen oder Subgruppenbildungen sind z.B.:

Geschlecht, Alter, definierte Indikation(en), sowie mögliche Begleiterkrankung(en) aber nur als Beispiel(e).

Die **Untersucher-** „Beobachter“ sind zu definieren z.B. Allgemeinarzt, Facharzt in Praxis / Klinik. Es sollen unbedingt die **Verantwortlichkeiten** festgelegt sein bezüglich Planung, Leitung, Meldung an KBV, der Durchführung, Anzeige von UAWs, Arzneimittelsicherheit (Stufenplanbeauftragter), Biometrie und Qualitätssicherung.

Weiterhin soll vorab ein Bericht über die Studie ggf. mit regionaler Auswertung beschlossen sein und dies den Ärzten mitgeteilt werden.

Die **Therapie** soll die klinische **Relevanz** widerspiegeln d.h. sie soll Krankheits-/Therapie-/ Patienten- und Praxisorientiert sein und insbesondere auf der Basis der Zu-



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

lassung (Indikationen, Gegenanzeigen, Kontraindikationen und Warnhinweise) stehen. Alternative Maßnahmen müssen zulässig sein sollten aber dokumentiert werden. Diagnose, Therapie/Therapieverlauf, Kontrollen, Beobachtungsbogen und Realität in Klinik / Praxis sollen kongruent sein.

Eine **Numerierung/Paginierung** der AWB-Bögen ist unbedingt erforderlich, nicht nur bezüglich tatsächlicher Patientenzahl sondern auch für Abgabe- / Rücklaufkontrolle der Beobachtungsbögen (Eine Datenbank ist zu führen).

Die **Maßeinheiten** der Laborwerte sollen nur die üblichen sein, die Kontrollen nur krankheits-, therapierelevant. Hier sind auch die KV-Abrechnung und aktuellen KV-Vorgaben zu beachten!

Auf die **Vollständigkeit** der **Daten** (klinisch-relevante) ist zu achten, bzgl. Anamnese, Diagnose / Begleitdiagnose, Vortherapie, Begleitmedikation, sowie die Gründe und Dauer der Weiterbehandlung.

In die **Dokumentation** sollen Applikation, Dosierung, Dosisänderungen, Fehlanwendung etc. aufgenommen sein. Bei einem **Therapieabbruch** sollen Zeitpunkt und Gründe genannt werden.

Abschließend soll eine standardisierte **Therapie – Beurteilung** (objektiv und subjektiv) von Arzt und Patient erfolgen und diese dokumentiert werden. Die **UE/UAW – Dokumentation** als wichtigster Grund für eine AWB soll standardisiert vorgegeben werden incl. der Meldebögen.

Anlässe, Möglichkeiten und Begründungen für AWB

Anwendungsbeobachtungen sind ein wichtiges Instrument für die vom Arzneimittelgesetz vorgeschriebenen Berichte über das Arzneimittel nach der Zulassung. Sie sind unerlässlich, da sie wichtige Informationen zur Nutzen / Risiko-Bewertung eines Arzneimittels liefern. Das BfArM kann nach § 28 Abs. 3a AMG anordnen, dass nach der Zulassung eines Arzneimittels Erkenntnisse bei der Anwendung systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden. Nach § 67 Abs. 6 AMG sind **Anwendungsbeobachtungen „Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener Arzneimittel zu sammeln“**. Hierzu wurde vom BfArM ein Entwurf zu „Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen“ am 26. 5. 1997 veröffentlicht. Diese basieren auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS, 1996).

Die **Arzneimittelprüfrichtlinien** nach § 26 AMG geben die Möglichkeit, auch Anwendungsbeobachtungen als **wissenschaftliches Erkenntnismaterial** zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit bekannter Stoffe heranziehen zu können. Leider sind AWB durch „Missbrauch“ aus Marketinggesichtspunkten in Misskredit gekommen, deshalb sind vor und bei der Planung bzw. Durchführung einer AWB vorab die Zielsetzungen wie bei einer klinischen Prüfung zu definieren. Die glaubwürdigsten sachlich-/ fachlich korrekten Begründungen ergeben sich zumeist aus dem AMG und nicht aus den Bedürfnissen oder Wünschen des Produktmanagements. Sie sind von der Med.-Wiss., Zulassungsabteilung, dem Stufenplanbeauftragten oder Informationsbeauftragten in ihrer Zielsetzung zu formulieren. Insbesondere geht es zumeist darum fehlendes / unzureichendes Erkenntnismaterial zur Wirksam-



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

keit zu ergänzen / aktualisieren oder einen Verdacht, eine Bedenklichkeit durch eine überzeugende Datenlage aus der therapeutischen Anwendung auszuräumen. Bei einer fundierten, qualifiziert durchgeführten AWB geht es um die Marktfähigkeit und Sicherheit des Arzneimittels, nicht um seine Marktpenetranz.

Anlässe, Möglichkeiten und Begründungen aus und nach AMG

§ 4 „Sonstige Begriffsbestimmungen“

(13) Nebenwirkungen sind die **beim bestimmungsgemäßen Gebrauch** eines Arzneimittels auftretenden unerwünschten Begleiterscheinungen.

➤ **Bestimmungsgemäßen Gebrauch in der Anwendungspraxis ermitteln.**

§ 5 „Verbot bedenklicher Arzneimittel“

(1) Es ist verboten, **bedenkliche** Arzneimittel in den Verkehr zu bringen

(2) **Bedenklich** sind Arzneimittel, bei denen nach dem **jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse** der begründete Verdacht besteht, dass sie bei **bestimmungsgemäßen** Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

➤ **Bedenklichkeiten und Zweifel ausräumen, bestimmungsgemäßen Gebrauch in der Anwendungspraxis ermitteln, neue Erkenntnisse sammeln.**

§ 22 „Zulassungsunterlagen“

(2) Es sind ferner vorzulegen:

1. die Ergebnisse physikalischer, chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Versuche und die zu ihrer Ermittlung angewandten Methoden (analytische Prüfung),
2. die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche (pharmakologisch-toxikologische Prüfung),

3. die **Ergebnisse** der klinischen oder **sonstigen ärztlichen**, zahnärztlichen oder tierärztlichen **Erprobung (klinische Prüfung)**.

Die Ergebnisse sind durch Unterlagen so zu belegen, dass aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Prüfungen hervorgehen. An Stelle der Ergebnisse nach Absatz 2 Nr. 2 und 3 kann **anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial** vorgelegt werden, und zwar

(3) 1. bei einem Arzneimittel, dessen Wirkungen und Nebenwirkungen bereits bekannt und aus den wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind,

2. bei einem Arzneimittel, das in seiner **Zusammensetzung** bereits einem Arzneimittel nach Nr. 1 **vergleichbar** ist.

3. bei einem Arzneimittel, das eine neue Kombination bekannter Bestandteile ist, für diese Bestandteile; es kann jedoch auch für die Kombination als solche **anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial** vorgelegt werden, wenn die **Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** des Arzneimittels nach Zusammensetzung, Dosierung, Darreichungsform und Anwendungsgebieten auf Grund dieser Unterlagen bestimmbar sind.

➤ **Nachzulassungsunterlagen ergänzen, wissenschaftliches Erkenntnismaterial erweitern und dokumentieren.**

§ 24 „Sachverständigengutachten“



K O L I

**Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

3. aus dem klinischen Gutachten muss hervorgehen, ob das Arzneimittel bei den angegebenen Anwendungsgebieten angemessen wirksam ist, ob es verträglich ist, ob die vorgesehene Dosierung zweckmäßig ist und welche Gegenanzeigen und Nebenwirkungen bestehen,

(2) Soweit **wissenschaftliches Erkenntnismaterial** nach § 22 Abs. 3 und § 23 Abs. 3 Satz 2 vorgelegt wird, muss aus den **Gutachten hervorgehen**, dass das **wissenschaftliche Erkenntnismaterial** in **sinngemäßer Anwendung** der Arzneimittelprüfrichtlinien erarbeitet wurde.

➤ **Erkenntnis- und Daten-Basis für Gutachten aus der Anwendung in der Praxis, nach den Vorgaben der Arzneimittelprüfrichtlinie ergänzen.**

§ 25 „Entscheidung über die Zulassung“

(2) Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn

4. dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene **therapeutische Wirksamkeit fehlt** oder diese nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller **unzureichend begründet** ist,

5. bei dem Arzneimittel der begründete Verdacht besteht, dass es bei **bestimmungsgemäßen Gebrauch schädliche Wirkungen** hat, die über ein nach Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

➤ **Nachzulassungsunterlagen und Wirksamkeitsbelege ergänzen, Bedenklichkeiten / Zweifel bei bestimmungsgemäßen Gebrauch ausräumen.**

§ 26 „Arzneimittelprüfrichtlinien“

(2) Die zuständige Bundesoberbehörde und die Kommissionen nach § 25 Abs. 7 haben die Arzneimittelprüfrichtlinien **sinngemäß auf das wissenschaftliche Erkenntnismaterial** nach § 22 Abs. 3 und § 23 Abs. 3 Satz 2 anzuwenden, wobei die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen sind. Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden **aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial**.

(siehe „Arzneimittelprüfrichtlinien“- BAnZ 1995, Jg. 47, Nr. 96a vom 20. 5. 1995 unter Abschnitt 5.1.- Nach den Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff „... soll das Erkenntnismaterial ... eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der angegebenen Dosierung unter Berücksichtigung der vorgegebenen Anwendungsbedingungen ermöglichen. ... „Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzugeben in Form von kontrollierten und nicht kontrollierten Studien, **Anwendungsbeobachtungen** (vgl. § 67 Abs. 6 AMG), Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen“. Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach **wissenschaftlichen Methoden** aufbereitete **Erfahrungsmaterial**, z. B. in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften

➤ **Datenlage zur wissenschaftlichen Erkenntnis qualifiziert ergänzen/erweitern, aufbereiten und dokumentieren, Publikationen von AWB als wissenschaftliches Erfahrungsmaterial.**

§ 28 „Auflagenbefugnis“

(1) Die zuständige Bundesbehörde kann die Zulassung mit Auflagen verbinden.

(3 a) Die zuständige Bundesoberbehörde kann, wenn dies im **Interesse der Arznei-**



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

mittelsicherheit erforderlich ist, durch Auflagen ferner anordnen, **dass nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden** und ihr über die Ergebnisse dieser Untersuchung innerhalb einer bestimmten Frist berichtet wird.

(3 b) Bei Auflagen nach den Absätzen 3 und 3a kann die zuständige Bundesoberbehörde Art und Umfang der Untersuchung oder Prüfungen bestimmen. Die Ergebnisse sind durch Unterlagen so zu belegen, dass aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Untersuchung oder Prüfungen hervorgehen.

(3 c) Die zuständige Bundesoberbehörde kann durch **Auflage** ferner **anordnen**, dass bei der Herstellung und Kontrolle solcher Arzneimittel und ihrer Ausgangsstoffe die biologischer Herkunft sind oder auf biotechnischem Wege hergestellt werden,

1. bestimmte Anforderungen eingehalten und bestimmte Maßnahmen und Verfahren angewendet werden,

2. Unterlagen vorgelegt werden, die die Eignung bestimmter Maßnahmen und Verfahren begründen, einschließlich von Unterlagen über die Validierung,

3. die Einführung oder Änderung bestimmter Anforderungen, Maßnahmen und Verfahren der vorherigen Zustimmung der zuständigen Bundesbehörde bedarf, soweit es zur **Gewährleistung** angemessener Qualität und **zur Risikoversorgung** geboten ist. Die angeordneten Auflagen sind sofort vollziehbar. Widerspruch und Anfechtungsklage haben keine aufschiebende Wirkung.

➤ **Angeordnete AWB, Studien durchführen und Datenlage qualifiziert ergänzen, Risiken erfassen, qualifizieren und quantifizieren.**

§ 29 „Anzeigepflicht, Neuzulassung“

... Der zuständigen Bundesoberbehörde sind alle zur Beurteilung von Verdachtsfällen oder beobachteten Missbrauchs vorliegenden Unterlagen sowie eine wissenschaftliche Bewertung vorzulegen.

Die Anzeigepflicht von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen **Mitteln**, Missbrauch etc. sowie die Verpflichtung zur Aufzeichnung, und Vorlage mit einer **wissenschaftlichen Bewertung** ist in der 3. Bekanntmachung zur Meldung von **Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Missbrauch** (Fehlgebrauch) von Arzneimitteln (nach § 29 Abs. 1 Satz 2 - 8 AMG, BfArM vom 15. 5. 1996, BAnZ. Nr. 97 vom 25. 5. 1996, S. 5929 – 5933) ausgeführt u. a.: Bewertung von relativen Häufigkeiten (bestimmter Nebenwirkungen aus Spontanberichten, gleichartige Nebenwirkungen in definiertem Zeitraum (z. B. 6 Monate), absolute Zahl und relative Häufigkeiten, Diskussion der Ursachen möglicher Veränderungen. Sowie: Bewertung von Studien (syst. Erhebungen) und ihren Ergebnissen mit genereller Aussagefähigkeit der Studie oder **Anwendungsbeobachtung**, biometrische Bewertung, medizinische Bewertung, Auswirkungen auf bisherige Bewertung und Nutzen-Risikoabwägung.

➤ **Dokumentationen für periodische Berichte erstellen,**

➤ **Datenlage zur Arzneimittelsicherheit quantifizieren und qualifizieren,**

➤ **Missbrauch und Fehlgebrauch erkennen, quantifizieren, qualifizieren.**

§ 30 „Rücknahme, Widerruf, Ruhen“ (der Zulassung)

(1) Die Zulassung ist ferner zurückzunehmen oder zu widerrufen, wenn

1. sich herausstellt, dass dem Arzneimittel die **therapeutische Wirksamkeit fehlt**,
2. in den Fällen des § 28 Abs. 3 die **therapeutische Wirksamkeit** nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse **unzureichend begründet** ist.



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- **Begründung der Wirksamkeit ergänzen, Unbedenklichkeit dokumentieren, Zweifel ausräumen.**

§ 31 „Erlöschen“ (der Zulassung)

Die Zulassung erlischt...

4. wenn die **Verlängerung der Zulassung versagt** wird.

(2) Mit dem Antrag auf **Verlängerung ist nachzuweisen**, dass sich das Arzneimittel im Verkehr befindet und anzuzeigen, dass es weiter in den Verkehr gebracht werden soll. Der Antrag auf Verlängerung ist durch einen **Bericht** zu ergänzen, der Angaben darüber enthält, ob und in welchem Umfang sich die Beurteilungsmerkmale für das Arzneimittel innerhalb der **letzten fünf Jahre** geändert haben.

- **Daten für 5 Jahresbericht generieren und Datenlage zur Arzneimittelsicherheit quantifizieren / qualifizieren.**

§ 49 „Automatische Verschreibungspflicht“

(6) Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet für ein Arzneimittel das einen Stoff oder eine Zubereitung nach Absatz 4 Nr. 1 enthält, nach **Ablauf von zwei Jahren** nach Zulassung des Arzneimittels und im Falle des Absatzes 5 zwei Jahre nach Bestimmung des Stoffes oder der Zubereitung in der Rechtsverordnung nach Absatz 4 Nr. 1 der zuständigen Bundesoberbehörde einen **Erfahrungsbericht** vorzulegen. Der Erfahrungsbericht muss Angaben über die in der Berichtszeit abgegebenen Mengen enthalten; ferner sind **neue Erkenntnisse über Wirkungen, Art und Häufigkeit** von Nebenwirkungen, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, eine Gewöhnung, eine Abhängigkeit oder einen **nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch** mitzuteilen.

- **Daten für 2 Jahresbericht generieren und Datenlage zur Arzneimittelsicherheit quantifizieren / qualifizieren.**

§ 67 „Allgemeine Anzeigepflicht“

(6) Der pharmazeutische Unternehmer hat **Untersuchungen**, die dazu **bestimmt** sind, **Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln**, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

- **„Klassische AWB-Begründung“ und definitiver Hinweis im AMG auf die Rechtmäßigkeit von Anwendungsbeobachtungen.**

§ 69 „Maßnahmen der zuständigen Behörden“

Die zuständigen Behörden ... können insbesondere das Inverkehrbringen von Arzneimitteln untersagen ..., wenn

3. dem Arzneimittel die **therapeutische Wirkung fehlt**,

4. der **begründete Verdacht** besteht, dass das Arzneimittel bei **bestimmungsgemäßen Gebrauch** schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft **vertretbares Maß** hinausgehen.

- **Erkenntnisstand zum bestimmungsgemäßen Gebrauch erfassen, erweitern, dokumentieren.**

- **Bedenklichkeit, Zweifel ausräumen, medizinischen Erkenntnisstand aus der praktischen Anwendung aktualisieren,**



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

§ 105 „Überleitungsvorschriften“ („Verlängerung der Zulassung“)

(4 c) Die nach Absatz 3 Satz 1 beantragte Verlängerung ist außer aus den in § 31 Abs. 3 genannten Gründen auch dann zu versagen, wenn die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene **therapeutische Wirksamkeit** nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse **unzureichend begründet** ist.

(5) Abweichend vom § 25 Abs. 4 hat der Antragsteller bei **Beanstandungen** innerhalb von 18 Monaten nach der Beanstandung den Mängeln abzuhelpen; die **Mängelbeseitigung** ist in einem Schriftsatz darzulegen. Wird den Mängeln nicht innerhalb dieser Frist abgeholfen, so ist die Zulassung zu versagen.

- **Daten zur Mängelbeseitigung generieren,**
- **Zweifel ausräumen und Mängel in den Unterlagen beseitigen.**

Weitere Anlässe, Möglichkeiten und Begründungen für AWB

ProdHaftG (1.1.1990, BGBl. I, S. 2198)

§ 3 „Das Produkt hat einen Fehler, wenn es nicht die Sicherheit bietet, die berechtigterweise erwartet werden kann, unter Berücksichtigung aller Umstände bei: seiner Darbietung, des Gebrauches (mit dem gerechnet werden muss), dem Zeitpunkt des Inverkehrbringens. Das Produkt hat nicht deshalb einen Fehler weil später ein verbessertes Produkt in den Verkehr gebracht wurde. Fehlanwendung nach BGH-Urteil (vom 24. 1. 1989; VI ZR 112/88): „In die Gebrauchsinformationen sind aufzunehmen alle vom BfArM vorgeschriebenen Warnhinweise. Es genügt nicht alle Risiken des bestimmungsgemäßen Gebrauches aufzunehmen, es besteht die Pflicht, alle notwendigen Warnhinweise aufzunehmen, die sich aus einem **nicht fernliegendem bestimmungswidrigen** Gebrauch ergeben können.“ (z.B.: falsche Selbstmedikation, falsche Dosierung, Abhängigkeiten).

- **Bestimmungsgemäßen, bestimmungswidrigen Gebrauch, Fehl- Missbrauch Abhängigkeiten, erkennen, quantifizieren, qualifizieren.**

Arzneimittelrichtlinien nach **SGB V** (Bundesausschuss Ärzte - Kassen)

„Allgemeine Verordnungsmöglichkeiten“

Für die Verordnung von Arzneimitteln ist der therapeutische Nutzen gewichtiger als die Kosten. Dabei ist auch die für die Erzielung des Heilerfolgs maßgebliche Zeit zu berücksichtigen. **Erprobungen von Arzneimitteln auf Kosten des Versicherungsträgers sind unzulässig. Dies gilt auch für Erprobungen nach der Zulassung des Arzneimittels.**

- **Daten aus der Verordnungspraxis ergänzen Datenlage quantifizieren, qualifizieren AWB sind grundsätzlich nach dem SGBV möglich.**

BfArM-Antrag auf Zulassung

Erfahrungen mit wirkstoffgleichen Präparaten nach Markteinführung

„Sind wirkstoffgleiche Arzneimittel (z.B. in anderen Ländern) bereits im Verkehr, so sollen die dort aufgetretenen **unerwünschten Wirkungen** angegeben werden. Die Aufgliederung orientiert sich an dem zum klinischen Gutachten gegebenen Anwei-



K O L I

**Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

sungen. Die Daten zu den unerwünschten Wirkungen sollen so aufbereitet werden, dass zwischen gezielten Erhebungen (Phase IV Studien, **Beobachtungsstudien**) und Spontanberichten unterschieden wird“.

- **Akzeptanz der AWB bei Ärzteschaft steigern,**
- **Verordnungspraxis und Praxisrealität dokumentieren**

Notice to Applicants for marketing authorisations for medicinal products for human use in European Community (NTA)

(Commission of the European Communities - III / 5944 / 94) Chapter V: Pharmacovigilance of medicinal products for human use: 4. **Company sponsored post authorisation safety studies (PASS)**. Sog. „Post marketing surveillance –Studien“ (PMS) und drug monitoring.

- **Post marketing surveillance (PMS), Drug monitoring, Nutzen-Risiko-Bewertung, der breiten Anwendung unter Praxisbedingungen, Erfassung seltener / unbekannter UAW, Nutzung der Erfahrung von Arzt / Patient mit dem Arzneimittel, Erkenntnisgewinn und -Erkenntnisgenericum für Anwendungsprobleme.**

BfArM-Bekanntmachung (Entwurf vom 26. Mai 1997)

„**Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen**“

- *Dokumentiert die positive Einstellung des BfArM zu Anwendungsbeobachtungen und gibt Handlungsanweisungen zur Durchführung.*

Erkenntnisgewinn aus AWB

Der Erkenntnisgewinn aus einer AWB kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen, der **Arzneimittelwirksamkeit**, der **Arzneimittelsicherheit** und der **Arzneimittelanwendung**.

1. Arzneimittelwirksamkeit

Die Bestätigung der Arzneimittelwirksamkeit beinhaltet u.a. die Hypothesengenerierung für weitere klinische Studien der Phase IV (Dosierung, Darreichungsform, Zusatzindikationen etc.). Ein praxisnahes, „back-up“ für bestehende Ergebnisse aus klinischen Studien ist das Ziel. Die Subgruppen-spezifischen Behandlungsergebnisse können Hinweise geben auf die Wirkungen bei Patienten mit Organschädigungen (Nieren- / Leberinsuffizienz), bei Alterspatienten, Schwangeren, Multimorbiden, die in klinischen Prüfungen wegen der vorgegebenen Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfasst wurden. Auch die Erfassung der Indikatoren zur Lebensqualität und der Vergleich mit einem Kontrollkollektiv sind möglich.

Von besonderem Interesse sind nationale / regional Besonderheiten aus Klinik und Praxis. Die Gründe, Zeitpunkte und Art von Therapiebeendigungen oder spontanem Arzneimittelwechsel, sind wichtige Informationen, ebenso wie Gründe, Zeitpunkte, Art, Dauer von Weiterbehandlungen und generellen Therapiewechseln. Auch der alternative Einsatz anderer Therapiemethoden kann erfasst werden sowie die Grün-



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

de und Anlässe hierfür.

2. Arzneimittelsicherheit

Aus der therapeutischen Praxis werden **unerwünschte Arzneimittelwirkungen** in der Anwendung exakt nicht nach „Spontanmeldungen“ der Ärzte dokumentiert und **bekannte Nebenwirkungen** werden nach Art, Schweregrad, Häufigkeit und den speziellen Bedingungen dokumentiert unter denen sie auftreten. **Unbekannte** werden für eine neue wissenschaftliche Bewertung mit einer neuen Nutzen-Risiko-Relation, mit Informationen für „Labelling“ oder Änderung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes erfasst.

Besondere und seltene **UAW's** werden beobachtet aus der Langzeitanwendung, bei bestimmte Patientengruppen z.B. Alter, Organinsuffizienzen, Multimorbidität. **Unbekannte Interaktionen** mit Nahrungs-, Genuss-, Suchtmittel, Alkohol oder anderen Arzneimittel insbesondere bei Multimorbidität können erfasst werden.

Die praktische **Handhabung** des Arzneimittels bzgl. Fehlverordnungen / Missbrauch oder Fehler bei therapeutischen Systemen werden erkannt.

Nicht zuletzt erhält man Informationen über die **Compliance** der Patienten z.B. Akzeptanz des Arzneimittels, der Arzneimittelinformationen oder auch des Risikoanstieges bei Nichttherapie (Non-Compliance).

3. Arzneimittelanwendung

Neue, praxisnahe, und relevante Informationen sind für neue, qualifizierte Arzneimittelinformationen an Arzt, Apotheker und Patienten wichtig. Die Verordnungsepidemiologie gibt Auskunft über die Arzt- und Patientenstrukturen. Der bevorzugte Einsatz bei bestimmten Patientengruppen / Anamnesen, Therapie-Einstellung / -Umstellung bestätigt nicht nur das Produktprofil. Der Einfluss von / auf Schulungs- / Informationsmaßnahmen kann festgestellt werden. Das Complianceverhalten schließt sowohl das Arzt- / als auch Patientenverhalten und die gegebenen Arzneimittelinformationen ein. Eine qualitative Marktforschung mit Arzttypisierung, Typologie des Erstanwenders oder Spätanwenders ist möglich, nationale / regionale Besonderheiten werden aufgezeigt. Der Einfluss von gesetzlichen Einflüssen („umstrittene Arzneimittel“), KV-Nachrichten, Veröffentlichungen etc. können erfasst werden. Der zusätzliche oder eingesparte Ressourcenverbrauch bzgl. Zeit, Diagnostik, Material kann eruiert werden. Die typischen / untypischen Behandlungs- / Diagnostik-Maßnahmen und Behandlungsschemata werden erkannt. Auch sind die häufigsten Indikationen, Behandlungsdauer, Dosierungen wichtige Informationen für Marketing und weitere Arzneimittelinformationen.

Von großer Bedeutung ist die Kenntnis über die Anwendung des Arzneimittels außerhalb des Zulassungsrahmens wie andere neue Indikation, Behandlungsdauer, Dosierung, Applikation. Für die Pharmakoökonomie (Kosten-Nutzen-Bewertung bzgl. Diagnose, Therapie, Folgen) werden Informationen generiert und dokumentiert.

Wichtig ist, dass der nicht zulassungskonforme Einsatz des Arzneimittels durch ein AWB nicht induziert oder forciert werden darf.

Die Grenzen des Erkenntnisgewinns liegen insbesondere in der eingeschränkten Vollständigkeit und Qualität der Daten, diese sind zumeist unkontrolliert, weil selten ein Monitoring stattfindet. Die Datenlage gilt deshalb „unwissenschaftlich“, da noma-



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

lerweise keine kontrollierte Kontrollgruppen gebildet werden. Es liegt wohl kein konfirmatorischer Ansatz vor, aber die großen Fallzahlen aus der therapeutischen Praxis und die Analogien zu klinischen Studien sind trotzdem wichtige Erkenntnisse. Der Erkenntnisgewinn wird auch eingeschränkt durch die vorgegebene Indikationsbezogene, zulassungskonforme Anwendung, bezüglich definierter Kontraindikationen, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Hinweise auf Wechselwirkungen etc.. Weiterhin sind keine zusätzliche diagnostische Maßnahmen, zusätzliche Kontrollen / Nachkontrollen und kaum ein Therapie- / Arzneimittelvergleich, da nicht kontrolliert und selten mit Vergleichsgruppen gewonnen, möglich. Es erfolgt in der Praxis auch keine echte Differenzierung von UE zu UAW.

Interessenten für AWB - Ergebnisse

Der Erkenntnisgewinn aus AWB kommt letztendlich allen d.h. Unternehmen, Ärzten und Patienten zugute.

Das **Unternehmen** erhält neue Informationen zum / über seine Arzneimittel und zur Ermittlung von Fortbildungsbedarf der Ärzte, Apotheker und Patienten (Patientengruppen z.B. Rheumaliga).

Die **Med. Wiss. Abt.** erhält die Erfahrungen aus der Anwendung aus der therapeutischen Praxis zu Nutzen, Risiken, Akzeptanz, Informationsbedarf, Probleme sowie Antworten auf Fragen aus der Praxis. Die klinische Forschung erhält Hinweise für abzuklärende Fragen.

Für das **Marketing** gibt die AWB wichtige Informationen über das regionale Verteilungsmuster von Erkrankungen, Verordnungen, Einfluss von Landesorganisationen, Akzeptanz der Substanz der Arzneimittel und der Darreichungsformen. Das feedback zur Argumentation, Produktprofilierung, dem ärztlichen Therapieverhalten und der Nutzenformulierung dient weiteren Produkt-Strategien, Informationen und Argumentationen.

Der **Arzt** hat einen persönlicheren Erkenntnisgewinn, wenn er den Auswertungsbericht mit regionaler Auswertung vom Unternehmen oder aus einer Publikation erhält und seine Fragen aus der Praxis mit den Erfahrungen anderer Kollegen beantwortet werden können.

Fachgesellschaften können Therapieschemata, Qualitätssicherungssystem und Therapieempfehlung für die Praxis überprüfen.

Dem **Patienten** kommen die neuen Erkenntnisse aus der Praxis direkt zugute, da der Erkenntnisgewinn in die ärztliche Behandlung eingeht.

Der Erkenntnisgewinn generell

(Nach der AG „Pharmazeutische Forschung“, Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft 1994)

- Der Einsatz des Arzneimittels kann in der Praxis gut verfolgt werden. So z.B. die Dokumentation von Wirksamkeit und Verträglichkeit in speziellen Patientengruppen, die in klinischen Prüfungen durch Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Schwangere, Kinder, Ältere, Multimorbide) unberücksichtigt bleiben.
- Die Erfassung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Populationen mit geringerer Compliance als in klinische Prüfungen ist ein wesentlicher Faktor.



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- Die Nutzen-Risiko-Bewertung bei Subpopulationen und die Erhebung des therapeutischen Langzeitnutzens können nur in einer qualifizierten AWB erfolgen.
- Die Untersuchung zur Praktikabilität der Therapie mit der Identifikation von Faktoren, die die Compliance beeinflussen z.B. Aufmachung, Farbe und Packungsbeilage können die Anwendung verbessern. Die Ermittlung von weiterem Schulungsbedarf von Ärzten / Apothekern / Patienten sind bei neuen Arzneimitteln und ihren Anwendungen ebenso ein Gewinn, wie neue Erfahrungen für die interne ärztliche Qualitäts- und Effizienz-sicherung.
- Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter Alltagsbedingungen verbessert die Arzneimittelsicherheit aus kontrollierten klinischen Prüfungen. In die Beantwortung von Fragen nach Arzneimittelanwendung z.B. zum bestimmungsgemäßen Gebrauch, Fehl-, Missbrauch ist erst nach den Erfahrungen aus der praktischen Anwendung möglich.
- Die Charakterisierung von Einflussgrößen und Risikofaktoren z.B. Alter, Geschlecht, Behandlungsindikation können in klinischen Prüfungen nicht voll erfasst werden.
- Die Abschätzung und Überprüfung, Quantifizierung und Qualifizierung bestimmter unerwünschter Ereignisse (UE's) aus der therapeutischen Anwendung ist ebenso ein Ziel der AWB wie die Entdeckung neuer Arzneimittelinduzierter Nebenwirkungen / Wechselwirkungen.
- Die Überprüfung der Anwendungssicherheit gemäß der Zulassung und die Dokumentation von therapeutischen Abweichungen gegenüber der Zulassung und Standortbestimmung des aktuellen Standes der Wissenschaft und Technik ist oft erst in der AWB möglich.

Akzeptanz der AWB

Zur Akzeptanz von AWB bei Behörden, Ärzten und KVen ist eine hohe Qualität der AWB in Planung, Durchführung und Abschluss erforderlich. Der Förderkreis Qualitätssicherung e.V. der KV Schleswig-Holstein hat hierzu eine Checkliste erstellt, die auf alle AWB angewendet werden sollte. (Tabelle 10).

Checkliste zur Qualität von Anwendungsbeobachtungen

A. Allgemeine Kriterien

1. Wurde bei einem Einführungskontakt hinreichend über Ziele, Hintergründe und Verfahrensweisen der AWB informiert?
2. Erscheint Fragestellung medizinisch sinnvoll?
3. Wurde eine die AWB betreuende Person benannt?
4. Ist Arzneimittel für die zu beobachtende Indikation zugelassen?



K O L I

**Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

5. Liegt aktuelle Fachinformation des Arzneimittels vor?
6. Wurde über Vorgehensweisen zur Meldung von schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen informiert?
7. Bemißt sich das Honorar für die AWB an dem für das Übertragen der Daten erforderlichen Zeitaufwand? Wurde darüber eine schriftliche Vereinbarung getroffen?

B. Beobachtungsplan

1. Trägt Beobachtungsplan eine Nummer und/oder ein Datum?
2. Sind Projektverantwortliche (Projektleiter, Mediziner, Biometriker) benannt?
3. Sind Zielkriterien der AWB definiert?
4. Ist Zeitrahmen der AWB definiert?
5. Ist Untersucherkollektiv sinnvoll beschrieben?
6. Ist das Patientenkollektiv eindeutig beschrieben?
7. Werden Zeitfenster für Untersuchungszeiträume beschrieben?
8. Wird eine biometrische Auswertung beschrieben?
9. Werden Kriterien schwerwiegender unerwünschter Ereignisse benannt?
10. Ist ein abschließender Bericht vorgesehen?

C. Dokumentationsbogen

1. Sind die Bögen paginiert und/oder fortlaufend nummeriert?
2. Sind alle Dokumentationsparameter im Beobachtungsplan beschrieben?
3. Werden alle Angaben zur Demographie des Patienten in anonymisierter Form erhoben?



K O L I

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

4. Ist für den behandelnden Arzt eine Reidentifikation des Patienten anhand der dokumentierten demographischen Daten möglich?
5. Werden alle klinisch relevanten Daten zur Erkrankung abgefragt?
6. Entsprechen erfragte Parameter medizinischen Gepflogenheiten?
7. Werden Dosierung / Applikation sowie Änderungen abgefragt?
8. Ist eine standardisierte Beurteilung der Therapie möglich?
9. Werden Gründe für vorzeitigen Therapieabbruch abgefragt?
10. Erfolgt standardisierte Dokumentation von UEs?

Anforderungen an Publikationen

Nach dem Entwurf der 7. AMG – Novelle sollen alle klinischen Studien und AWB erfasst, dokumentiert und die Abschlußberichte erstellt werden. Diese lassen sich in geeigneter wissenschaftlicher Form veröffentlichen. Von Interesse ist deshalb was die Fachpresse und ihre Leser von einer AWB – Dokumentation erwarten und welchen Anforderungen diese erfüllen müssen. Die Fachpresse hat hier zu eine eigene Checkliste erstellt (Tabelle 11).

Tabelle 11

Checkliste für Publikationen einer AWB.

- **Anzeige** der AWB (wann? wo?)
- Besondere **Fragestellung** der AWB z.B. spezielle Indikation, Darreichungsform, Therapieverhalten
- **Stand der Wissenschaft** z.B. Zahl / Art von vorliegenden Studien (Phase III und IV) bekannte Ergebnisse zu diesem Arzneimittel.
- Schriftliche formulierter **Beobachtungsplan** und angestrebte **Dosierung** empfohlene/erfolgte Dosierung in der Praxis.
- **Beobachtungsfenster** Behandlungs-/ Beobachtungszeitraum.
- **Art** und **Zahl** der **Prüforte** (Praxis, Klinik, Zentren), Begründung der Planzahl, Feststellung der Teilnahme.
- **Zeitraum** der AWB und **Prüforte**, Durchführung von wann bis wann, wo?
- **Patientenzahl** Patienten pro Prüfort (Plan und Realität) mit Begründung.
- **Einschlusskriterien** Symptome, Diagnose, Indikationen, Begleiterkrankungen.
- **Patientenvorbehandlung** Arzneimittel, alternative Therapie.



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- **Patientenversorgung ohne Selektion**, Sicherstellung, dass **alle Patienten** die im Beobachtungszeitraum, den Einschlusskriterien entsprachen, das Arzneimittel erhielten
- **Nebenwirkungen** - Erfassung und Dokumentation, Information, Dokumentation, bei (Arzt, Patient), Trennung zwischen objektiven / subjektiv beeinflussbaren Befunden (unerwarteten Ereignissen).
- **Zusatztherapien** und **Begleiterkrankungen** Dokumentation, Auswertung, Interpretation.
- **Datenqualität** Repräsentativität der Patienten, Patientenausfälle, fehlende Daten, Datenverifizierung, Monitoring.
- **Auswertung** statistische Testverfahren, Vertrauensbereiche Prozent /Mittelwerte, Irrtumswahrscheinlichkeit, Untergruppenanalysen (z.B. differenziert nach Vorbehandlung, Begleiterkrankungen u.ä.).
- **Interpretation / Diskussion** Vergleich der AWB-Ergebnisse mit Erkenntnissen aus kontrollierten Studien (Phasen III, IV), Begründung der Abweichungen.

AWB Ärzte-Erwartungen

Die Erwartungen der Leser sollten in einer qualifizierten AWB-Veröffentlichung erfüllt sein, damit auch eine Akzeptanz gegeben ist. Diese sind:

- **Neue Informationen / Erfahrungen / Erkenntnisse**
z.B. zur Akzeptanz der Therapieform, Praxisrealität der Vorgaben, Übertragbarkeit von Studienergebnissen (Phasen II – IV), spezielle Patientenpopulationen (Alter, Organschädigungen, Multimorbidität).
- **Aussagekraft der AWB**
Angaben zur Bewertung und Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse.
- **Statistische Auswertung**
Angaben von p-Werten für alle durchgeführten statistischen Tests:
Angabe von absoluten Fallzahlen (bei Prozentsätzen absolute Zahlen des Nenners), Erklärung der angegebenen Bereiche: Mittelwerte; konsistente Daten im Manuskript.
- **Interpretation der Ergebnisse**
Nicht überzogene Darstellung (Art und Umfang), Schlussfolgerungen müssen aus Studienergebnissen unmittelbar ableitbar sein.
- **Keine Signifikanz bedeutet** dass kein Unterschied, kein Trend vorhanden ist, sondern dass **kein Unterschied** gesehen wurde!

Zusammenfassung

Qualifizierte, nach wissenschaftlichen Kriterien erstellte Anwendungsbeobachtungen sind notwendig, nützlich, zweckmäßig für eine Standortbestimmung des aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes für Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels unter den Bedingungen der allgemeinen, therapeutisch-praktischen Anwendung.

Es gibt kein anderes Instrument diese Erkenntnisse zu sammeln.



K O L I

**Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service**

Es ist notwendig die Qualität und das Image der Anwendungsbeobachtungen zu auf ein wissenschaftliches Niveau anzuheben zur Akzeptanz bei Ärzten, Fachgesellschaften und Behörden. Hierzu sind die Unternehmen aufgerufen nicht nur die erforderlichen Mittel bereitzustellen sondern die Anwendungsbeobachtung in die Hände zu geben, die den Qualitätsstandard garantieren können, ihren Ärzten, Informationsbeauftragten und Stufenplanbeauftragten.

Literatur beim Verfasser.

Nachdruck aus

Anwendungsbeobachtung – Qualitätsstandards, praktische Durchführung, Beitrag zur Arzneimittelsicherheit

R. Hömig, R. Eberhardt, C. Kori-Lindner und M. Langen

E. Habrich-Verlag, Berlin (1998)