



Zukunft der Anwendungsbeobachtungen

Dr. med. Reinhild **Eberhardt**, Pharmalog Institut für klinische Forschung, München,
Dr. med. Claus **Kori-Lindner**, KoLi - Med.-Wiss.-Service, München

Die Qualitätsanforderungen an die Sonderform deutscher Anwendungsbeobachtungen (AWB) wurden mit den letzten Novellen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) auf politischen Druck hin erheblich angehoben und werden internationalen Beispielen folgend im Sinne von klinischen Phase-IV-Studien weiter steigen. AWB werden damit im Sinne der nicht-interventionellen Untersuchungen mehr denn je zu effektiven Instrumenten der kontinuierlichen Nutzen-Risiko-Bewertung gemäß AMG.

Regelmäßig wiederholte Nutzen-Risiko-Bewertungen sind nach AMG gefordert, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu seinem Risiko umfasst. In diesem neuen regulatorischen Rahmen wird die Durchführung medizinisch-wissenschaftlicher, nicht-interventioneller Untersuchungen bzw. qualifizierter AWBs mit hohen Qualitätsstandards erforderlich, weil bei der Markteinführung praxisrelevante Erkenntnisse mit großen Patientenzahlen dazu noch nicht ausreichend verfügbar sind. Das wurde erst kürzlich an verschiedenen Beispielen von Markt- und Zulassungsrücknahmen deutlich.

Insofern ist für Arzneimittelzulassungsanträge seit Kurzem eine detaillierte Beschreibung eines wirksamen Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-Systems vorzulegen, das vom Zulassungsinhaber im Falle der Zulassung installiert werden muss. Die Instrumente der nicht-interventionellen Untersuchungen (AWB) bieten ein breites, flexibles Instrumentarium zur Erhebung von nicht nur sicherheitsrelevanten Daten nach der Zulassung im zugelassenen Indikationsspektrum. Das Spektrum reicht von Fallbeobachtungen bis hin zu Phase-IV-Studien:

- Nicht-interventionelle Prüfung (nach Richtlinie 2001/20/EG Artikel 2c)
- Nicht-interventionelle Prüfung (AWB nach AMG §4, Absatz 23)
- Postmarketing Surveillance (PMS entspricht einer AWB),
- Post-Authorisation Safety Study (PASS, internationaler Standard),
- Fallbeobachtung, Fallserie, Fallstudie
- Fall-Kontroll-Studie (case control study mit Vergleichsgruppe)
- Querschnittstudie (Stichproben mit Inhaltsanalyse)
- Kohortenstudie (AWB mit Vergleichsgruppe)
- Register (Arzneimittel-, Patienten-, Krankheitsregister)
- Initiator Initiated Studies (IIT) zur Therapieoptimierung
- Phase-IV-Studien (Hypothesenabklärung).

In der EU gibt es keine Sonderregelungen für AWB, wie sie in Deutschland existieren. Bei Untersuchungen mit zugelassenen Indikationen sind Phase-IV-Studien mit AWB durchaus gleichwertig – aber mit weniger regulatorischem und zeitlichem Aufwand. AWB sind in Deutschland leistungsfähige Alternativen zu den genehmigungspflichtigen Phase-IV-Studien bei geeigneter Fragestellung. AWB haben eine vergleichbare valide und hohe Aussagekraft, wie jüngste Metaanalysen von in Medline und Cochrane gelisteten Publikationen (AWBs versus kontrollierte Studien) zeigen:



- Trotz unterschiedlicher Studiendesigns waren die Erkenntnisse gleich.
- Es bestand kein relevantes Abweichen der Ergebnisse von Beobachtungsstudien vs. kontrollierten Studien.
- Die Ergebnisse der Metaanalysen zeigten eine große Überlappung zwischen AWBs und kontrollierten Studien.
- In keinem Fall wurden die Ergebnisse von den Beobachtungsstudien überschätzt.

Neue AWB-Anzeigepflichten

Mit den erweiterten AWB-Anzeigepflichten – insbesondere auch der namentlich zu benennenden Ärzte – sollen Kontrolle durch Kassen, Validität und Integrität der Datenerhebung gewährleistet werden: „Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.“ Diese Anzeigepflicht gilt in Deutschland auch für Postmarketing Surveillance-Untersuchungen (PMS) und Post-Authorisation Safety Studies (PASS). Die Spitzenverbände der Krankenkassen fordern zur Anmeldung detaillierte Angaben zu Anzeigedatum, Anzeiger, Ort der Anwendungsbeobachtung, Präparat, Zeitraum der AWB, Ziel der Anwendungsbeobachtung (Beobachtungsplan), Anzahl der Patienten und teilnehmenden Ärzten.

Interessewecken beim Arzt

Mit der AWB muss ein Eigeninteresse des AWB-Arztes geweckt werden, ansonsten wird sich der Arzt nicht um hohe Qualität bemühen und qualifizierte AWB mit differenzierten Fragestellungen nicht durchführen. Für den Arzt muss mit der Teilnahme ein emotionaler Anreiz und direkter Nutzen verbunden sein; der kann z. B. darin bestehen, dass interessante Daten für die eigene Praxis gewonnen werden, die ihm, im Vergleich zu seinen Kollegen, Einblicke bieten zum eigenen Therapieverhalten im Vergleich zu seiner Arztgruppe und in Bezug auf die Bedürfnisse seiner Patienten sowie Fortbildungs- und Informationsbedarf für sich und seine Praxis ermitteln. Die Fragestellungen sollen zur Publikation so geeignet sein wie bei einer klinischen Studie.

Das medizinische Interesse und die kooperative Durchführung lassen sich wecken mit: interessanten, praxisrelevanten Fragestellungen inkl. Behandlungskosten und pharmakoökonomischen Daten, Einbinden in den konzipierenden, initiiierenden „AWB-Arbeitskreis“, Ärztetreffen mit Erfahrungsaustausch, Expertenkontakten, Anheben des medizinisch-wissenschaftlichen Wertes und Praxisnutzens z. B. durch Vergleichs-/Subgruppenuntersuchungen bei extremen Altersgruppen/Frauen, individuelle Ergebnisauswertung pro Praxis und im Vergleich zu den anderen AWB-Teilnehmern sowie Publikation in Fachjournalen.

Anhebung der Datenqualität und Datenvalidität

In manchen anderen EU-Ländern existieren keine grundlegenden Unterschiede in den Anforderungen. Die rechtlichen Anforderungen an nicht-interventionelle Untersuchungen (PASS) sind ähnlich wie bei klinischen Phase-IV-Studien. Diese sollten insb. bei multinationalen AWB übernommen werden. GCP-Prinzipien können dabei eingebracht werden, ohne dass eine AWB überlastet wird.

AWB-Initiierung, -Planung und -Durchführung können nicht mehr allein von Marke-



ting/Vertrieb bestimmt werden, denn eine Arzneimittelpromotion ist obsolet! Hohe Qualitätsstandards und wissenschaftliche Anerkennung können mit einem AWB-Expertenkreis bzw. Beratungsteam erzielt werden, bestehend aus:

- Teilnehmern des nach AMG neu einzurichtenden Pharmakovigilanz- und Risikomanagementsystems (Stufenplanbeauftragter, Informationsbeauftragter, Medizinische Leitung),
- klinischen Experten zur Substanz/Indikation und Vertretern der klinischen Forschung und
- teilnehmenden AWB-Ärzten (Kliniker, Fachärzte, Praktiker).

Vor einer AWB-Planung müssen definiert sein: welches Produkt (mit neuer Zulassung, Indikationserweiterung in der Praxis, neuer wissenschaftlicher Erkenntnis) soll mit welchem Arzt (Kliniker, Facharzt, Allgemeinarzt, Zielgruppenarzt) mit welchen Zielen/Fragestellungen/Inhalten mit qualifizierter, differenzierter, praxisrelevanter Fragestellung untersucht und dokumentiert werden.

Ein AWB-Konzept soll umfassen: multidisziplinäres Projektteam, individuelle Projektvorbereitung, exakte Eingangsdokumentation, professionelles Monitoring mit Plausibilitätsprüfung, Safety-Kontrolle, Datenregistrierung, Queryversand, Statusberichte, Honorierungsmodalitäten, Datamanagement/Qualitätssicherung gemäß Data Validation Plan („MUSS“-Felder-Definitionen), Codierung, Auswertung/Ergebnispräsentation, biometrische Auswertung und biometrischer Bericht, Sponsor-Präsentation/Publikation, sowie Modalitäten zu Meldungen von UAW, sUAW in pseudonymisierter Form.

In Zukunft können nur qualifizierte, differenzierte AWB mit die Ärzteschaft interessierenden Fragestellungen, vollständigen und validen Kerndaten eine hohe Reputation und Fachakzeptanz erreichen. Nur damit lässt sich der Stellenwert solcher (multinationaler) AWB bei Kongressen/Fachzeitschriften/Fachgremien/Ärzeschaft/Klinikern (IIT oder Therapieoptimierungsstudien sind als AWB möglich!) auch international anheben. Die Einhaltung von speziellen AWB-SOP, Checklisten für Qualitätsmerkmale und Publikationen sind heute Standard. Für den internationalen Vergleich auf der Basis multinationaler AWBs sind die teils unterschiedlichen rechtlichen Rahmenbedingungen zu beachten.

Fazit

Die Anforderungen an AWB in Deutschland sind gestiegen. Als nicht-interventionelle Untersuchungen mit geeigneten Fragestellungen bieten sie viele Vorteile gegenüber Phase-IV-Studien mit ihren regulatorischen Anlaufzeiten von drei bis mehreren Monaten. Essenziell ist, dass die AWB-Durchführungsqualität und AWB-Datenqualität mit einer gewissen Kontrolle beim Arzt weiter angehoben werden. Nur so lässt sich die Akzeptanz und das Interesse der Ärzteschaft in Klinik und Praxis sowie bei Fachzeitschriften und wissenschaftlichen Kongressen steigern.

Anmeldeformular bei den Spitzenverbänden der Kassen:

<http://www.bkk.de/bkk/powerslave,id,489,nodeid,489,p,0.htmBfArM->

Bekanntmachung: „Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ vom 12. November 1998 Wortlaut der „Empfehlungen“
www.gmds.de/alte_website/texte/onlinedocs/empfehlungen/empf_anwendungsbeobachtungen.html



Charakteristika nichtinterventioneller Untersuchungen

Charakteristika	Klinische Studien (Phase IV; IIT)	AWB (PMS / PASS)	Register
Intervenierend	Ja	Obsolet	Nein
Bezug	Arzneimittel Therapieoptimierung	Arzneimittel ggf. Krankheit	Patienten / Krankheiten ggf. Arzneimittel
Fokus	Kontrollierte Studie Wirksamkeit / Sicherheit	Praxisbedingungen Wirksamkeit / Unbedenklichkeit	Wirklichkeit
Design	Prospektiver Vergleich verschiedener Wirkstoffe	Prospektive Therapiebe- obachtung ggf. mit Ver- gleich anderer Wirkstoffe, Dosierungen etc.	Prospektive Daten- sammlung ohne Vergleich
Beobachtung	Nein	Obligat	Dokumentation
Streng wissenschaftlich	Obligat	Ja	Ja
GCP-Vorgaben	Obligat	nein ggf. möglich	Nein
BOB-Genehmigung EK-Zustimmung	Obligat	Nein	Nein
Meldung bei Landesbehörde / KV	Landesbehörde/ BOB	KV / Spitzenverbände der Kassen / BOB	Nein
Dokumentation	Patientenprotokoll (CRF)	Beobachtungsbogen (nummeriert/paginiert)	Registerblatt
Vorgabeneinhaltung	Prüfplan obligat	Beobachtungsplan weitestgehend	Registerblatt weitgehend
Einschluss-/ Ausschluss- kriterien	obligat	Ja (Empfehlung)	Selten
Komorbidität	ggf. selektiv	Zumeist	ja
Schriftlich dokumentierte Patientenaufklärung / Patienteneinwilligung	Obligat	Nein, ggf. im Einzelfall	Nein
Vergleichspräparat	Ja	möglich	Nein
Kontrollgruppe	Ja	ja (Empfehlung)	Nein
Randomisation	Ja / zumeist	Nein	Nein
Verblindung	Ja / meistens	Nein	Nein
Größe	wenige Zentren / wenige Patienten	viele Zentren / viele Patienten	große Zielgruppe viele Patienten



Patientenpopulation	sehr eng / eng	breit	sehr breit
Dauer	Wochen / Monate	Monate, ggf. Jahre	Monate, ggf. Jahre
Studienmedikation bereitgestellt	obligat	obsolet	nein
Begleitmedikation	ggf. selektiv / ggf. ja	ja / selten nein	ja
Monitoring	obligat	ja (Empfehlung)	kaum möglich
Datamanagement Statistische Auswertung	obligat	unabdingbar	unabdingbar
Endpunkte orientiert nach	GCP-Richtlinien GCP-Guidelines	Klinische, therapeutische Relevanz	Lebenswirklichkeit
ökonomische Endpunkte Quality of Life	Möglich	Relativ häufig	Häufig
optimale Praxisnähe	Nein	Ja	Ja
Abschlussbericht	obligat	Ja, medizinisch- praxisbezogen	nicht obligat
Pharmakovigilanz- / Risikomanagementsystem nach AMG	ja	ja	indirekt
Kosten	hoch wg. GCP-Vorgaben	überschaubar / steuerbar	hoch wg. großer Datenmen- gen

Quelle: PM-Report 12/05 und www.pm-report.de