

# Planung und Durchführung von nicht-interventionellen Untersuchungen bzw. Anwendungsbeobachtungen

Aktuelle regulatorische Änderungen, neue Empfehlungen, Hinweise für die Anwendung in der Praxis

Dr. med. Claus Kori-Lindner<sup>1</sup> und Dr. med. Reinhild Eberhardt<sup>2</sup>

KoLi-Med.-Wiss.-Service, München<sup>1</sup>, und Dr. Eberhardt · Clinical-Research, München<sup>2</sup>

**Nicht-interventionelle Untersuchungen (NIU) bzw. Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind wichtige und nicht ersetzbare Instrumente zur Sammlung von Erkenntnissen bei der Anwendung von Arzneimitteln unter Alltagsbedingungen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie zur Erhebung von Daten zu Nutzen und Kosten.**

NIU/AWB sind leistungsfähige und kostengünstige Alternativen zu klinischen Studien der Phase IV. Voraussetzungen sind eine sachgerechte und qualitativ hochwertige Durchführung. Allerdings müssen Beobachtungsdesign, Datenqualität und Datenvalidität geeignet sein, um die jeweiligen Fragen angemessen beantworten zu können.

Mit Implementation von Artikel 2 Absatz c der EU Directive 2001/20/EC und der Aufnahme von NIU / Prüfung in das AMG (§ 4 Abs. 23) wurden 2007 neue Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, so z. B. von den Bundesoberbehörden (BfArM / PEI) und Empfehlungen

zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien (NIS) vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) zusammen mit Hinweisen zur Umsetzung der VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von NIS der Öffentlichkeit vorgestellt. Hiermit können Qualität, Validität, Integrität, Akzeptanz und Reputation der NIU/AWB gefördert bzw. auf ein anerkanntes wissenschaftliches Niveau angehoben werden. Qualitätsmaßnahmen sind in den Unternehmen ebenso erforderlich wie bei den teilnehmenden Ärzten. Ein Trial Master File für NIU/AWB ist sinnvoll.

## Wissenschaftliches Niveau der AWB in Deutschland

Nach Übernahme der Nicht-interventionellen Untersuchungen (NIU) in das AMG (§ 4, Abs. 23) und trotz der neuen Anzeigepflichten gem. § 67 Abs. 6 (AMG) hat sich das wissenschaftliche Niveau der Anwendungsbeobachtungen (AWB) bisher

kaum verbessert. Deutlich zeigt dies eine Auswertung der Techniker Krankenkasse (TK-WINEG-Auswertung, 2006) die anlässlich des ISPOR 9th Annual European Congress in Kopenhagen vorgetragen wurde [9]. Primärziel der Studie war, ob die nach in Kraft tretenden 12. AMG-Novelle durchgeführten AWB den geforderten wissenschaftlichen Kriterien genügen. Im Zeitraum vom 1. 7. 2005 bis 31. 12. 2005 wurden 453 Meldungen zu AWB bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und den Spitzenverbänden der Krankenkassen eingereicht. In die Auswertung einbezogen wurden AWB-Erstmeldungen des zweiten Halbjahres 2005 sowie die diese Meldungen ergänzenden Unterlagen. Um die Qualität dieser AWB korrekt beurteilen zu können, wurden die Hersteller um die Bereitstellung von Informationen und Unterlagen (Studienplan etc.) gebeten, die über die gesetzlichen Verpflichtungen der Anzeige nach § 67 AMG hinausgehen. 118 AWB mit 355 000 Patienten unter Beteiligung von 57 000 Ärzten konnten ausgewertet werden. Die Erfassung und Bewertung der AWB-Daten erfolgte mit Hilfe eines speziell entwickel-

ten Erhebungsbogens, der auf den Empfehlungen des BfArM zu AWB basiert. Das Ergebnis war enttäuschend:

Bei 50 % waren die Arzneimittel bereits über fünf Jahre im Markt. Nur bei 91 % gab es Angaben zu den Studienzielen und nur bei 50 % gab es Angaben zum Studiendesign. Nur bei 35 % davon war das Design geeignet um die zu evaluierenden Ziele zu erreichen. Nur bei 50 % lag ein Beobachtungsplan vor, und nur bei 35 % davon war der Beobachtungsplan qualifiziert bzw. für die Fragestellung geeignet! Letztendlich war auch nur bei 91 % dieser AWB an eine Veröffentlichung gedacht [9].

## 1. NIU

Phase-IV-Studien unterscheiden sich von NIU in einigen wesentlichen Punkten, die in Tab. 1 aufgeführt sind. Die Tabelle zeigt auch, unter welchen regulatorischen Bedingungen eine Entscheidung für oder gegen eine NIU getroffen werden kann. Eine NIU ist im Einzelfall durchaus eine Alternative zu einer Phase-IV-Studie und wird bei bestimmten Fragestellungen von der Behörde als ergänzendes Erkenntnismaterial zur (Nach-)Zulassung nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 AMG empfohlen bzw. anerkannt: „Es sind ferner vorzulegen: ... die Ergebnisse der klinischen Prüfungen oder sonstigen ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Erprobung“ und ... „an Stelle der Ergebnisse nach Absatz 2 Nr. 2 und 3 kann anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden“ ... „Zu berücksichtigen sind ferner medizinische Erfahrungen“.

### 1.1. Kontrollierte klinische Studie versus NIU

Die *Klinische Prüfung* ist eine artifizielle Methode (kontrollierte Untersuchung mit Versuchsanordnung), um medizinische *Sachverhalte* auf naturwissenschaftlicher Grundlage zu *objektivieren*. Die Ergebnisse können beweisen, dass eine Therapie wirksamer ist als nichts oder wirksamer als eine Standardtherapie. Die Ergebnisse reichen aber

**Tab. 1: Abgrenzung der Phase-IV-Studie zur Nicht-interventionellen Untersuchung.**

Phase IV	AWB / NIU
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Klinische Prüfung gem. §§ 40 bis 42a AMG</li> <li>● Auf Basis der Zulassungsbedingungen</li> <li>● Methodik der klinischen Prüfung mit Intervention</li> <li>● Behandlung / Diagnostik anhand eines vorab festgelegten Prüfplanes</li> <li>● Genehmigung durch Bundesoberbehörde (BOB)</li> <li>● Zustimmung der Ethik-Kommission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Keine klinische Prüfung gem. §§ 40 bis 42 AMG</li> <li>● Ausschließlich innerhalb der Zulassungsbedingungen</li> <li>● Rein epidemiologische Methodik; keine Intervention</li> <li>● Behandlung / Diagnostik / Überwachung folgen ausschließlich der ärztlichen Praxis</li> <li>● Anzeige der Prüfer gem. § 67 Abs. 6 AMG</li> <li>● Votum der Ethik-Kommission empfohlen</li> </ul>

häufig nicht aus, um daraus sinnvolle therapeutische Entscheidungen für die allgemeine Arztpraxis abzuleiten.

NIU/AWB ist eine beschreibende Methode (offene Therapiebeobachtung mit Dokumentation), um medizinische, therapeutische *Erfahrungen* auf biometrischer Grundlage zu *verifizieren*. Die Dokumentation der Anwendung zugelassener Arzneimittel unter Praxisbedingungen hat dabei eine höchste externe Validität bei einem weitgehend unbeeinflussten „Mess-Objekt“.

### 1.2. Kontrollierte klinische Studie versus Praxis

Die Durchführung und Dokumentation kontrollierter klinischer Studien stehen im Widerspruch zur Praxisroutine. Dem ärztlichen Denken in der Praxis widersprechen Standardisierung, Normierung, Kontrollgruppenbildung, Randomisierung, Stratifizierung, Studiendesign (Doppelblind, cross-over etc.). Der allgemeinen Patientenversorgung widersprechen die Selektion, die zusätzlichen Kontrollen/Visiten, Einschluss-, Ausschluss-, Abbruch-Kriterien, Aufklärung, schriftliche Einwilligung und intervenierende Datenerhebung. Der üblichen (KV-) Patientendokumentation widersprechen die studienbedingten detaillierten Dokumentationen auf umfangreichen, computergerechten Datenbögen mit Zusatzinformationen, zusätzlich zu erhebenden Befunde und zusätzlich durchzuführende Kontrollen/Visiten. Zusammenfassend kann man feststellen, dass je enger die Einschlusskriterien, je zahlreicher die Ausschlusskriterien,

je häufiger die Kontrollen, je umfangreicher die Dokumentationen, desto „praxisferner“ ist der Studientyp und sind die bei ihm gewonnenen Studienergebnisse. Qualifizierte NIU/AWB hingegen spiegeln die Praxisrealitäten als „real life“ wieder und geben Aufschluss über das „Normalverhalten“ von Ärzten und Patienten.

### 1.3. Notwendigkeit zur Durchführung von AWB/NIU

Die Notwendigkeit, NIU bzw. AWB durchzuführen, ergibt sich aus den Besonderheiten kontrollierter klinischer Studien, denn die Patientenzahlen sind zur Bewertung für den generellen praktischen Einsatz meist zu klein. Die Beobachtungszeiten für Langzeitbehandlungen sind im allgemeinen zu kurz. Die Patientenpopulation ist rigide selektiert, ggf. nach Geschlecht, unter Ausschluss von „Normalpatienten“, bestimmten Altersgruppen, Schwangerschaft sowie Patienten mit Organdefiziten etc. Die Patienten sind – von ihrer definierten Krankheit abgesehen – gesund, d. h. es liegt keine Multimorbidität mit der entsprechenden Multitherapie vor. Die Anwendungsbedingungen in der Routinepraxis (Compliance, Multimorbidität) können so nicht widergespiegelt werden. Die Studienergebnisse sind dann wohl statistisch signifikant, jedoch oftmals nicht praxisrelevant. Darüber hinaus sind die heute z. B. vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eingeforderten systematischen Daten zu einer Nutzen-Kosten-Bewertung mit den üblichen klinischen Studien kaum generierbar.

#### 1.4. Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von NIU/AWB

2007 wurden – aufgrund der Aufnahme von NIU/Prüfung in das AMG (§ 4 Abs. 23) – Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul Ehrlich-Institutes (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen als Entwurfsfassung vom 9. 5. 2007 [7] sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) erste Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von NIS (nicht-interventionellen Studien) zusammen mit Hinweisen zur Umsetzung der VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von NIS der Öffentlichkeit im April 2007 [17] vorgestellt.

Darüber hinaus liegt von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Broschüre von K. Wink „Zur Anwendungsbeobachtung in der ärztlichen Praxis – Definition, Zielsetzung und Grundlagen der AWB, sowie Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen“ bereits aus 2003 vor [18].

Da zur Analyse der gesammelten Daten epidemiologische Methoden eingesetzt werden sollen, sind die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP), die von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE), 2004 herausgegeben wurden [13] hoch aktuell und zu beachten.

#### 1.5. Standardtherapie / Therapeutische Leitlinien für die Praxis

Kernpunkt einer Nichtintervention ist in allen Regularien und Empfehlungen das Vorgehen nach der „Standardtherapie in der Indikation“. Hierzu stehen primär die Hinweise in Lehrbüchern und die (über-)zahlreichen aktuellen und von Fachgesellschaften erstellten bzw. autorisierten Leitlinien zur Verfügung. Diese medizinischen Leitlinien sind, neben den strikt zu beachtenden Fachinformationen bei

zugelassenen Arzneimitteln, die Basis für eine korrekte Arzneimittelinformationen und für Prüf-/Beobachtungspläne sowie den Investigator-Broschüren. Es wird allgemein angenommen, dass die von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) veröffentlichten ca. 900 wissenschaftlich begründeten Leitlinien für Diagnostik und Therapie sämtliche deutschen Leitlinien erfassen [4]. Jedoch haben zahlreiche Fachgesellschaften in ihren Fachzeitschriften und Websites sehr häufig zusätzlich weitere praxisbezogene fachspezifische Leitlinien und Leitlinienentwürfe veröffentlicht. Die Suche nach diesen Leitlinien ist oft mühsam und zeitaufwendig, ebenso wie die Suche nach internationalen Leitlinien. Unter „[www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)“ hat das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (AZQ) die wohl umfangreichste Suchmaschine nach medizinischen Leitlinien in das Internet gestellt, die auch regelmäßig aktualisiert wird [5]. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat einen eigenen Arbeitskreis „Leitlinien“ installiert, der wissenschaftlich fundierte und zugleich praxiserprobte Leitlinien entwickelt [8]. Die AkdÄ veröffentlicht in unregelmäßigen Abständen Therapieempfehlungen und Leitlinien [1]. Der Berufsverband der Allgemeinärzte/Deutscher Hausärzterverband (BDA) gibt seit Jahren eigene speziell für Allgemeinärzte erarbeitete BDA-Therapiemanuale heraus [6].

Die Guidelines der EMEA/FDA sind primär für klinische Studien konzipiert und sind für die Routinopraxis nicht geeignet.

#### 1.6. Begriffsdefinitionen

Begriffsdefinitionen zu nicht-interventionellen Untersuchungen/Prüfungen liegen derzeit aktuell nach EU-Regularien und deutschem AMG vor als:

- Nicht-interventionelle Prüfung/Untersuchung nach EU-Richtlinie 2001/20/EG Art. 2c [15].
- Nicht-interventionelle Prüfung/Untersuchung nach AMG § 4 Abs. 23 [3].

- Post-Authorisation Safety Study nach EudraLex Vol. 9A – Pharmacovigilance, Part I, Kap. 7 Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies – PASS [11].
- Post Marketing Surveillance (PMS) nach den Recommendation NB-MED/2.12/Rec1 „Co-ordination of Notified Bodies Medical Devices (NB-MED) on Council Directives 90/385/EEC, 93/42/EEC and 98/79/EC“ [14].

Hinzu kommen als Studienbegriffe und Typen von NIU: Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und sog. Register wie Arzneimittel-Register, Patienten-Register, Krankheits-Register.

## 2. Ziele und Fragestellungen von NIU/AWB

Hauptziel von NIU ist es, praxisrelevante Erkenntnisse zu gewinnen und/oder zu erweitern. Hierzu gehören:

- Quantifizierung/Qualifizierung von bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW).
- Bestätigung des erwarteten Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels in der Anwendungspraxis.
- Entdeckung neuer unbekannter Nebenwirkungen (Quantifizierung/Qualifizierung).
- Identifizierung unbekannter, seltener Sicherheitsprobleme.
- Risikoerfassung aus der „real life“-Situation bei bestimmten Populationen (Alter, Geschlecht, Schwangere, Organdefizite, Multimorbidität etc.).
- Informationen zur kompensatorischen oder verstärkenden Wirkung bei Multitherapie – d. h. Einsatz von mehreren, in der Regel für dieselbe Indikation zugelassenen Arzneimitteln.
- Charakterisierung von Respondern/Non-Respondern.
- Wirksamkeitsaspekte bei verschiedenen Patientengruppen und/oder unter großen Fallzahlen.
- Patienten-Akzeptanz/Patienten-Compliance.
- Arzt-Verordnungsverhalten / Arzt-Verschreibungsgewohnheiten.
- Daten zur Pharmako-Ökonomie, Lebensqualität und Kosten-Nutzen-Bewertung nach der Zulassung in der Anwendungspraxis (z. B. für das IQWiG).

### 3. Vorteile von NIU

Der entscheidende Vorteil gegenüber einer kontrollierten klinischen Studie ist die Durchführung einer NIU unter Praxisbedingungen, d. h. die Beobachtung der „real life-Situation“, wobei insbesondere der „experimentelle Bias“ klinischer Studien vermieden wird und die Patienten keinen zusätzlichen Risiken ausgesetzt werden. Eine NIU ist weniger aufwendig, kostengünstiger und – da keine Genehmigungsverfahren erforderlich sind – rascher durchführbar als eine klinische Studie. Der Einschluss größerer Patientenzahlen ist leichter möglich, und die Erfassung von zusätzlichen Daten, z. B. aus Patientenfragebogen ist unkomplizierter durchführbar. Bei der Auswertung können wertvolle Informationen aus dem Praxisalltag entdeckt werden wie z. B. zu Vergleichspopulationen und/oder therapiebedingten Interventionen, aus der Multitherapie bei Multimorbidität oder einem nicht bekannten off label use oder Dosierungen/Dosierungsschemata die von der Fachinformation abweichen. Diese Informationen wären dann mit einer folgenden klinischen Studie abzuklären und zu objektivieren. Erkenntnisse über Therapiekosten in der Indikation versus einer alternativen Therapie entsprechen den realen Bedingungen. NIU sind daher auch wertvolle Instrumente im Rahmen der Versorgungsforschung. Investigator Initiated Trials (IIT) sind sehr häufig bei zugelassenen Arzneimitteln als NIU nach den neuen Empfehlungen und regulatorischen Vorgaben möglich und nützlich, wodurch auch das Ansehen der NIU/AWB steigt.

### 4. Nicht-interventionelle Prüfung nach EU-Richtlinie und AMG

Auch wenn der Begriff „Nicht-interventionelle Prüfung/Untersuchung“ in das AMG übernommen wurde, so wurde die EU-Direktive nicht exakt 1:1 umgesetzt:

EU Directive 2001/20/EC  
(Artikel 2, Absatz c)

„Nicht-interventionelle Prüfung“ ist eine **Untersuchung**, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden.

Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis.

**Die Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen.**

**Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden.**

Zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt.

AMG

(§ 4 Abs. 23, Satz 29)

„Nicht-interventionelle Prüfung ist eine **Untersuchung**, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden.

Dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis“.

### 5. Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies (PASS)

In EudraLex Volume 9A „Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use“ wurden in Part I, Kap. 7 die PASS aufgenommen [11]. Danach sind PASS notwendig zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit in normaler Anwendungspraxis und wichtig für frühe Risikosignale und Instrumente der kontinuierlichen Sicherheitsüberwachung sowie nützlich zur Identifizierung von bisher unerkannten UAW und der Sicherheitsreaktion oder zur Bestätigung des Sicherheitsprofils des Arzneimittels unter normaler praktischer Anwendung. PASS werden benötigt bei der Arzneimittelzulassung oder in der Nachzulassungsphase, um weitere Risikosignale abzuschätzen. Sie stellen einen maßgeblichen Teil des Risk Management Plans dar. Im Einzelnen werden in Kap. 7 dargestellt die Ziele von PASS, Verantwortlichkeiten, Zusammenarbeit mit Zulassungsbehörden (Protokollauswertung, UAW-Berichte, PASS – Studienbericht); weiterhin die Arz-

neimittelbewerbung, Mitwirkung und Verantwortlichkeit von Fachpersonal, die Einbeziehung einer Ethik-Kommission, das Vorgehen bei Beanstandungen. Sehr aufschlussreich und wertvoll sind die angefügten Tabellen zu den epidemiologischen Methoden, zum Studienprotokoll und Studienbericht. PASS werden hier als geeignete Instrumente bezeichnet zur Erkenntnisgewinnung bei Arzneimitteln mit neuer chemischer Struktur oder neuem Wirkmechanismus, bei Unsicherheit der klinischen Relevanz eines toxischen Effekts im Tierversuch oder Unsicherheit im Sicherheitsprofil. PASS sind notwendig zur besseren Qualifizierung und Quantifizierung von UAW, die in klinischen Studien identifiziert wurden und zur Aufklärung von Risikofaktoren, um ggf. Sicherheitsbelange zu bestätigen oder zu widerlegen, die durch andere Quellen evident wurden (z. B. Spontanberichte). Wichtig ist auch die Ermittlung der nicht-zulassungskonformen Anwendung z. B. Quantifizierung des „off label use“ und zur Bewertung der Wirksamkeit zum Ausmaß der Risikominimierung.

## 6. Post-Marketing Surveillance (PMS)

PMS-Studien werden NIU vor allem bei Medizinprodukten genannt gemäß der Recommendation NB-MED/2.12/Rec1 „Co-ordination of Notified Bodies Medical Devices (NB-MED) on Council Directives 90/385/EEC, 93/42/EEC and 98/79/EC [14] und dienen insbesondere der Entdeckung eines Herstellungsproblems, dem Fortschritt in der Produktqualität, der Bestätigung einer Risikoanalyse, Erkenntnisgewinnung über langfristiges Leistungsverhalten / Betriebssicherheit oder Komplikationen bei Langzeitanwendung. Mit PMS-Studien sollen ferner Erkenntnisse gewonnen werden über Änderungen der Produktleistung (inkl. Trends) und der Produktleistung bei unterschiedlichen Anwendern. Wichtig sind die Rückmeldungen über den bestimmungsgemäßen Gebrauch, Einsatz der Gebrauchsinformation (Produktanleitung), zur Notwendigkeit eines Anwendertrainings, dem Einsatz anderer Medizinprodukte und Anwenderzufriedenheit. Weitere Informationen aus PMS-Studien sollen die Bestätigung von Vigilance-Berichten sein sowie Erkenntnisse über Fehlgebrauch und eine fortlaufende Marktfähigkeit liefern.

## 7. Allgemeine Anzeigepflicht von NIU/AWB nach § 67 AMG Abs. 6

Für die Durchführung einer NIU/AWB ist weder die Genehmigung einer Bundesoberbehörde (BfArM / PEI) noch die Zustimmung einer Ethik-Kommission notwendig. Es besteht jedoch eine dezidierte umfassende Anzeigepflicht nach § 67 AMG Abs. 6, zuletzt geändert durch Artikel 30 des Gesetzes vom 26. März 2007:

„(6) 1 Der pharmazeutische Unternehmer hat *Untersuchungen*, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln (AWB), den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

**Tab. 2: Meldeformular Spitzenverbände der Krankenkassen (Inhalte).**

„Anzeige einer Anwendungsbeobachtung nach § 67, Abs. 6 AMG“

- Anzeigedatum
- Anzeiger: Anbieter-Nr.(IFA), Ansprechpartner, E-Mail\*, Telefon
- Ort der Anwendungsbeobachtung: Ort:\* (Stadt / Kreis / Land / Bund)
- Präparat: Präparatname(n)\*, BfArM-Eingangs-Nr(n)„ Wirkstoff(e), Dosisstärke(n)
- Zeitraum der Anwendungsbeobachtung\*: Beginn\*, Ende\*
- Ziel der Anwendungsbeobachtung\*: Freitext mit Begründung\*
- Anzahl der Patienten: voraussichtliche Anzahl
- Teilnehmende Ärzte\*: Name, Vorname, ggf. Klinik, Strasse, Haus-Nr., PLZ, Ort sowie KV-Arzt Nummer (7stellig)
- Die Ärzte können gemeldet werden mit einer angefügten Liste\*, oder die Liste wird nachgereicht\*

*Hinweis:* Mit \* (Sternchen) gekennzeichnete Felder sind Pflichtangaben!

(6) 2 Dabei sind Ort, Zeit und Ziel der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen“.

Bei der letzten Änderung des AMG wurden 2007 neu eingefügt:

„(6) 3 Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Untersuchungen nach Satz 1 geleistet werden, sind nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass kein Anreiz entsteht für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel.

(6) 4 Sofern beteiligte Ärzte Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen, sind bei Anzeigen nach Satz 1 auch die Art und die Höhe der an sie geleisteten Entschädigungen anzugeben sowie jeweils eine Ausfertigung der mit ihnen geschlossenen Verträge zu übermitteln; hiervon sind Anzeigen gegenüber den zuständigen Bundesoberbehörden ausgenommen“.

### Anzeige an die Spitzenverbände der Krankenkassen

Die Anzeige an die Spitzenverbände der Krankenkassen ist anhand eines Meldeformulars online elektronisch durchführbar (Tab. 2), das auf der Website „<http://www.bkk.de>“ zu finden ist [2]. In diesem Meldeformular wurde 2007 die Anzeige auf die Arzt-KV-Nummer erweitert. Der Hintergrund hierfür ist die Änderung von § 106 (2) SGB V durch das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz – GKV-WSG vom 30. März 2007, wo es heißt: „Die Wirtschaftlichkeit der Versorgung wird geprüft. „... sowie insbesondere auch verordnete Leistungen von Ärzten, die an einer Untersuchung nach § 67 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes beteiligt sind.“

## 8. Neue Empfehlungen zu NIU von AWB

### 8.1. Empfehlungen von BfArM/ PEI zu AWB

Die bisherigen „Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ aus dem Jahr 1998 waren wegen der zahlreichen Änderungen nationaler und internationaler Regularien (EU-Direktive, AMG etc.) nicht mehr zeitgemäß und machten eine Anpassung bzw. totale Überarbeitung notwendig. Mit dem Entwurf der neuen Empfehlungen vom 9. 5. 2007 stellen sich BfArM/ PEI hinter die Einbeziehung der NIU in das AMG und erkennen deren Ergebnisse bei entsprechend qualifizierter Durchführung auch an [7]. Diese Einstellung demonstriert auch das Symposium „BfArM im Dialog – Die Bedeutung nicht interventioneller Studien für die Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Arzneimitteln“ am 29. 08. 2006 in Bonn.

Die DGPharMed begrüßt diese neuen BOB (BfArM/PEI)-Empfehlungen, die eine neue und gestraffte Gliederung gegenüber den Empfehlungen von 1998 haben und die EU-Regularien und das AMG einbeziehen:

#### Präambel

1. Begriffsbestimmung
2. Generelle Anforderungen an AWB
3. Ziele von AWB
4. Qualitätssicherung
5. Patientenaufklärung und -Einwilligung
6. Interessenkonflikte, Ethik
7. Anzeige- und Berichtspflichten
8. Bericht, Archivierung
9. Erstattung und Honorierung

## 8.2. Begriffsdefinitionen

Die Definition AWB/NIU basiert auf § 4 Abs. 23, S. 3 AMG und beinhaltet: Nichtintervention, Unzulässigkeit einer Randomisierung, keine Vorgaben, ob überhaupt therapiert wird, keine Verordnung, um Patienten in eine AWB einzuschließen. Zuerst muss die Entscheidung fallen, ob therapiert wird, und dann erst kann die Entscheidung getroffen werden, ob der Patient in die AWB eingeschlossen werden kann. Patienteneinschluss bzw. Patientenausschluss können nur im Rahmen der Fachinformation erfolgen. Der Patienteneinschluss darf in keinem Fall gegenüber den Indikationen der Fachinformation erweitert werden.

## 8.3. Angaben im Beobachtungsplan

Unbedingt erforderlich sind die Formulierung einer oder mehrerer präziser Fragestellungen sowie eine Begründung, weshalb diese spezielle AWB für die Beantwortung der Fragestellung(en) das geeignete Instrument ist. Notwendig ist eine Beschreibung des Patientenzugangs und ggf. des Vorgehens zur Auswahl der beteiligten Ärzte bzw. Zentren. Eine Definition der einzubeziehenden Patienten sowie ggf. die Beschreibung des Vorgehens für den Patienteneinschluss und -ausschluss auf Basis der Fachinformation soll erfolgen. Die Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität (für Ärzte und Patienten) und Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihres Stellenwertes für die Beantwortung der Fragestellung mit Zielgröße, Einflussgrößen, Störgrößen sollen beschrieben sein. Auch eine Diskussion möglicher Störgrößen und die Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle sind erforderlich. Schließlich soll angegeben sein das Zeitraster der Beobachtung, die Dauer der AWB und die Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente (z. B. Dokumentationsbogen).

Eine Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten und die

Festlegung der Berichtsprozesse über beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) vom Arzt an den Auftraggeber soll vorliegen. Erforderlich ist auch eine Beschreibung von Qualitätssicherungsmaßnahmen in Anlehnung an GCP-Standards sowie die Beschreibung der statistischen Auswertung. Es sollen die Regelung der Verantwortlichkeiten (Leitung und Koordination der Beobachtungsstudie, Biometrie, Auftraggeber etc.) und die Regelungen für Berichterstellung einschließlich der biometrischen und medizinischen Bewertung dargestellt werden.

## 8.4. Generelle Anforderungen an AWB

Diese umfassen eine Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. Eine medizinisch-wissenschaftliche Zielsetzung ist erforderlich, wobei diese als präzise Fragestellung vorab formuliert sein muss. Das gewählte Design und die geplanten Methoden müssen zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sein. Die Durchführung ist im allgemeinen prospektiv, ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt; sie kann auch auf geeigneten pharmakoepidemiologischen Datenbeständen basieren. Einbezogene Patienten und Ärzte sowie das therapeutische Vorgehen sollten ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben

## 8.5. Patientenaufklärung und -einwilligung

Die übliche ärztliche Aufklärung genügt bezüglich der Therapieentscheidung. Ein ergänzender Aufklärungsbedarf kann bzgl. des Umgangs mit Patientendaten sowie bzgl. zusätzlicher Vorgaben in der Beobachtung bestehen. Im Falle der Weitergabe ist das Einholen der Einwilligung des Patienten erforderlich, insbesondere wenn erhobene Daten an den Auftraggeber weitergegeben bzw. von diesem anhand von Quelldaten überprüft werden sollen (personenbezogene Daten!). Die Vorgaben des Datenschutzes müssen berücksichtigt werden.

## 8.6. Ethikkommissionen

AWB bergen eine Reihe möglicher Interessenkonflikte im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten, Schutz und Haftung des Arztes und Interessen des Auftraggebers im Allgemeinen des pharmazeutischen Unternehmers. Deshalb wird eine Beratung durch eine Ethik-Kommission dringend empfohlen.

## 8.7. Bericht und Archivierung

Über Durchführung und Ergebnisse der AWB ist innerhalb angemessener Frist ein Abschlussbericht zu erstellen, der eine biometrische Auswertung und eine Bewertung aus medizinischer Sicht enthält. Die Ergebnisse der AWB sollen in geeigneter Weise in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report – PSUR) dargestellt und nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden. Die Empfehlung zur Archivierung lautet mindestens 10 Jahre.

## 8.8. Erstattung und Honorierung

Grundsätzlich ist die Teilnahme an einer AWB eine ärztliche Tätigkeit. Ein über die Regelversorgung hinaus entstehender Aufwand ist in Anlehnung an die ärztliche Gebührenordnung zu honorieren. Die Honorierung sollte sich am Zeitaufwand für zusätzlich erforderliche Dokumentation und andere Maßnahmen orientieren.

Eine Erstattung von über die Routine hinausgehenden Leistungen ist gesondert zu klären und ggf. mit der Ethik-Kommission zu beraten. Kostenerstattung und Honorierung dürfen die wissenschaftliche Zielsetzung und die Auswahl der einzubeziehenden Patienten („Verordnungskauf“) nicht beeinflussen.

In einer Fußnote wird darauf hingewiesen, dass bei Arzneimitteln, die nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, Anwendungsbeobachtungen auch bei anderen Heilberufen möglich sind.

Die DGPharMed begrüßt diese Empfehlungen und schlug vor, durchgängig den Begriff AWB bzw. Untersuchung zu gebrauchen, um Miss-

verständnisse zu vermeiden und um die Abgrenzung der AWB zu klinischen Prüfungen bzw. klinischen Studien deutlicher zu machen. Weiterhin ist die DGPharMed der Auffassung, dass der Leiter einer AWB ein „wissenschaftlicher Leiter“ sein soll, womit der Qualitätsanspruch an eine AWB unterstrichen werden soll.

## 9. Empfehlungen des VFA zur Verbesserung von Qualität und Transparenz bei NIS

Im Vorgriff auf die neuen „Empfehlungen zu Anwendungsbeobachtungen“ der BOB gab der VFA im April 2007 eigene, über die Empfehlungen der BOB weit hinausgehende „Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien (NIS)“ bekannt, die primär nur für VFA-Mitglieder gelten sollen, aber sinnvoll seien, auch von anderen Unternehmen beachtet zu werden [17]. Die VFA-Empfehlungen werden jedoch kritisch diskutiert, da der – auch vom Gesetzgeber gewünschte – Spielraum zu Phase-IV-Studien nahezu aufgehoben wird (s. Tab. 1). Die Kernpunkte der VFA-Empfehlungen lauten:

- NIS gehören im Unternehmen organisatorisch wie budgetär in den Verantwortungsbereich des Leiters der medizinischen Abteilung. Mitarbeiter anderer Abteilungen können mitwirken, unterstehen dabei aber seiner Leitung.
- Vor Durchführung einer NIS soll vom wissenschaftlichen Studienleiter eine Beratung durch eine nach Landesrecht gebildete unabhängige Ethik-Kommission eingeholt werden.
- Alle in eine NIS einbezogenen Patienten müssen nach Aufklärung schriftlich in die Teilnahme einwilligen.
- Mit Studienbeginn sollen Informationen über die beabsichtigte NIS (Studientitel, Zielsetzungen, Name des Studienleiters, geplante Zahl der Studienzentren sowie die angestrebte Fallzahl etc.) in ein öffentlich zugängliches Online-Register eingestellt werden.

- Die Zusammenfassung der Ergebnisse soll spätestens zwölf Monate nach Abschluss der NIS (last patient/last visit) veröffentlicht werden.
- Die Unternehmen sollen die Grundsätze und hierbei zu beachtenden innerbetrieblichen Prozessabläufe für die Planung, Durchführung und Auswertung sowie geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen in unternehmenseigenen „Standard Operating Procedures“ (NIS-SOP) konkretisieren.
- Die Unternehmen sollen ihre Mitarbeiter und beauftragte Dritte, die bei der Planung, Durchführung und Auswertung von NIS tätig werden, regelmäßig über den Inhalt ihrer NIS-SOP schulen und hierbei auch auf die Bedeutung der gesetzlichen Rahmenbedingungen, der Empfehlungen des BfArM/PEI und weiterer einschlägigen Bestimmungen/Empfehlungen hinweisen.

Die Kritik an den VFA-Empfehlungen richtet sich insbesondere an folgende Punkte:

- Der Begriff Nicht-interventionelle Studien (NIS) steht im Widerspruch zur EU Directive 2001/20/EC (Artikel 2, Absatz c) und zum AMG (§ 4 Abs. 23 Satz 29), wo es lautet: „Nicht-interventionelle Prüfung ist eine *Untersuchung*, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung ... anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden“. Es erfolgt hier klar eine Abgrenzung zur klinischen Prüfung bzw. klinischen Studie.
- Die Forderung, dass eine Beratung durch eine nach Landesrecht gebildete unabhängige Ethik-Kommission eingeholt werden soll, geht über die von den BOB in bestimmten Situationen (Datenschutz) empfohlene Beratung weit hinaus. Sie ist auch im Allgemeinen nicht erforderlich, da mit der Zulassung der Arzneimittel die Risiken für den teilnehmenden Patienten entfallen und keine interventionelle Maßnahmen erlaubt sind.
- Die Verpflichtung, dass alle einbezogenen Patienten nach Auf-

klärung schriftlich in die Teilnahme einwilligen müssen, steht im Widerspruch zum Anspruch einer AWB und ist eine interventionelle Maßnahme. Diese Einwilligungsverpflichtung führt zwangsläufig zu einem Bias, der eben durch die Nichtintervention ausgeschlossen werden soll.

### 9.1. Registrierung von NIS/AWB

Mit den VFA-Empfehlungen wurden für seine Mitglieder auch Hinweise zur Umsetzung der Empfehlungen publiziert. Diese beziehen sich insbesondere auf die Registrierung der NIS/AWB. „Mit Studienbeginn sollen Informationen über die beabsichtigte NIS in ein öffentlich zugängliches Register eingestellt werden, in Anlehnung an die gemeinsame Erklärung von IFPMA, EFPIA, JPMA und PhRMA zur Registrierung klinischer Prüfungen“. Für den Fall, dass keine NIS-Registrierung im Studienregister „[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)“ oder auf der Website des Unternehmens gewollt ist, kann diese auch auf der neu eingerichteten VFA-Datenbank zur Registrierung nicht-interventioneller Studien erfolgen (im Internet: „<http://www.vfa.de/nis>“). Die Bedingungen zur Registrierung in der VFA-NIS-Datenbank sind:

Keine Werbebotschaften oder andere Aussagen, die darauf abzielen, den Absatz des Arzneimittels zu fördern, keinerlei Hinweise auf eine „Absatzförderungsabsicht“ weder im Titel noch im Text. Werbliche Aussagen dürfen auch bei Nachfragen nicht durch die angegebene Kontaktperson erteilt werden. Inhalt und genaue Formulierung der Angaben müssen mit dem Leiter der medizinischen Abteilung abgestimmt und durch diesen freigegeben werden. Die Veröffentlichung der Zusammenfassung der Ergebnisse sowie deren Verlinkung haben unabhängig davon zu erfolgen, ob positive oder negative Ergebnisse vorliegen. Die voraussichtliche Anzahl der vorgesehenen Studienzentren/Praxen in Deutschland sind anzugeben.

In die VFA-Datenbank sollen vom „Sponsor“ eingegeben werden:

Studientitel, Zielsetzung bzw. Fragestellung, Handelsname des zu untersuchenden Arzneimittels (ggf.), Wirkstoff(e) dieses Arzneimittels, Studiennummer, Indikationen, in denen das Arzneimittel untersucht wird, Anzahl der vorgesehenen Studienzentren/Praxen in Deutschland, angestrebte Fallzahl, geplanter Beginn der NIS, vorgesehene Dauer der NIS, Studienleiter (ggf. Medizinischer Leiter des PU), Kontaktperson (im Unternehmen für Nachfragen in Deutschland), Link zur Veröffentlichung (unabhängig ob positives/negatives Ergebnis) und Stand der Information.

Die *Kritik* an der vom VFA geforderten AWB-Registrierung entzündet sich insbesondere daran, dass durch die Anzeige an die kassenärztlichen Bundesvereinigungen, die Spitzenverbände der Krankenkassen sowie die zuständige Bundesoberbehörde bereits eine klare Offenlegung aller notwendigen Informationen gewährleistet ist. Darüber hinaus ist es nicht im Sinne des Unternehmens, die Konkurrenz über alle Post-Marketing-Maßnahmen – im Gegensatz zu klinischen Prüfungen vor der Zulassung – in allen Details zu informieren.

## 10. Leitlinien und Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie zur Sicherung von „Guter Epidemiologischer Praxis“

Sowohl die EU Directive 2001/20/EC (Artikel 2 Absatz c) als auch das AMG (§ 4 Abs. 23 Satz 2) legen fest, dass „zur Analyse der gesammelten Daten epidemiologische Methoden angewandt werden“ sollen.

Bereits 2004 gab die Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der „Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie“ (DAE) eigene Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von „Guter Epidemiologischer Praxis“ (GEP) heraus [13]. Die GEP-Leitlinien sollen dazu dienen, einen Qualitätsstan-

dard für die epidemiologische Forschung in Deutschland zu etablieren und helfen, Unredlichkeit und wissenschaftliche Fälschung zu vermeiden sowie einen vertrauensvollen Umgang unter Wissenschaftlern gewährleisten.

Die „Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)“ stehen in einer Kurz- und in einer Langversion zur Verfügung. Die Kurzversion vermittelt eine prägnante Übersicht und umfasst elf Leitlinien und die zugehörigen Empfehlungen. Die Langversion – auf der DAE-Webseite publiziert – enthält darüber hinaus noch Erläuterungen zu jeder Leitlinie.

Die elf Leitlinien tragen folgende Titel: 1. Ethik, 2. Forschungsfrage, 3. Studienplan, 4. Probenbanken, 5. Qualitätssicherung, 6. Datenhaltung und Datendokumentation, 7. Auswertung, 8. Datenschutz, 9. Vertragliche Rahmenbedingungen, 10. Interpretation und 11. Kommunikation und Public Health.

Im Sinne der EU-Directive und des AMG ist die Leitlinie 7. „Auswertung“ besonders zu beachten.

### 10.1. NIU-Auswertung nach GEP-Leitlinie 7

„Die Auswertung epidemiologischer Studien soll unter Verwendung adäquater Methoden und ohne unangemessene Verzögerung erfolgen. Die den Ergebnissen zugrunde liegenden Daten sind in vollständig reproduzierbarer Form für mindestens 10 Jahre aufzubewahren. Die Auswertung epidemiologischer Studien soll auf der Grundlage der Festlegungen zum Auswertekonzept im Studienprotokoll zügig, valide, transparent und jederzeit für Dritte nachvollziehbar erfolgen“.

*Empfehlung 7.1:* Die Auswertung zu den einzelnen Fragestellungen soll nach einem zuvor erstellten Analyseplan erfolgen.

*Empfehlung 7.2:* Zwischenauswertungen sollen nur begründet durchgeführt werden.

*Empfehlung 7.3:* Die Auswertungen epidemiologischer Studiendaten sollen vor der Publikation der

Gegenprüfung unterzogen werden. Die ihnen zugrunde liegenden Daten und Programme sollen anschließend in vollständig reproduzierbarer Form archiviert werden.

## 11. Trial Master File zur Qualitätssicherung

Im Sinne der geforderten Qualitätsmaßnahmen ist der teilnehmende Arzt über Stellenwert und Anspruch der NIU/AWB zu informieren, um ihn zu einer qualifizierten, korrekten Durchführung zu veranlassen. In einem Auszug des Trial Master File sollten ihm präzise Informationen zur NIU/AWB bei der Initiierung gegeben werden – auch mit der Maßgabe, die genannten Kriterien zu erfüllen. Der Trial Master File sollte beinhalten:

- Information über die Anzeige der AWB (detailliert inkl. KV-Nr.) an Spitzenverbände der Krankenkassen und KVen nach § 67, Abs. 6 AMG.
- Vereinbarungen zur Kostenerstattung und Honorierung, die teils auch Bestandteil der Anzeige sind.
- Berufsrechtliche Aspekte wie die Berufsordnung für Ärzte, ggf. die Einbeziehung einer Ethik-Kommission.
- Indikation mit praxisüblicher Diagnose / Behandlung / alternativen Therapien mit Beilage der entsprechenden Therapieleitlinie z. B. der AWMF oder fachspezifische Leitlinie.
- Fachinformation zu(m) Präparat(en) mit Präparatename(n), Wirkstoff, Dosierung, Dosisstärke etc.
- Ziel der Anwendungsbeobachtung mit Begründung, z. B. Unbedenklichkeit in der Anwendung, Erfassung des Nebenwirkungsprofils, Kosten-Nutzen-Aspekte in der Kassenpraxis, Wirksamkeitsprofil in der Praxis ggf. bei Subgruppen wie Alter, Geschlecht, Organdefizite.
- Zeitraum der Anwendungsbeobachtung-Beginn, Ende.
- Patientenauswahl mit Einschluss-/ Ausschlusskriterien nach Fachinformation mit Begründung.

- Patientenzahl, Beobachtungsstellen, Patienten insgesamt und pro Arzt.
- Dokumentation im Praxisablauf (Beobachtungsbogen / Beobachtungs-/Untersuchungstermine).
- Bericht über UAW/sUAW auf vorgegebenen Formular mit Adressat.
- AWB-Management inkl. Nebenwirkungsmeldungen / Abwesenheiten (Urlaubsvertretung).
- Zusammenarbeit mit Sponsor: Ansprechpartner, ggf. Studienleiter (Tel./e-mail) und Hinweis auf Qualitätssicherungsmaßnahmen wie ggf. Monitoring, Plausibilitätsprüfung etc.
- Kommunikation mit dem „beobachtenden Arzt“/ggf. den Praxismitarbeitern.

## 12. Empfehlungen zu Integrität, Qualität, Validität

Neben den oben genannten neuen Empfehlungen zur Planung, Durchführung, Auswertung und Transparenz von Anwendungsbeobachtungen und für eine korrekte Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten liegen mehrere Vereinbarungen und Dokumente vor, die von den Verbänden auch in die Praxis umgesetzt werden.

- Kodex der Mitglieder der Freiwillige Selbstkontrolle der Arzneimittelindustrie für Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten (BAZ Nr. 76, 22. 4. 2004, S. 8732).
- Verhaltensempfehlungen für die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten [16].
- Gemeinsamer Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie und medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern [12].
- (Muster-) Berufsordnung der deutschen Ärztinnen und Ärzte.

Darüber hinaus wurden Checklisten zur Qualitätsbeurteilung von NIU/AWB und weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der Projektdurchführung in dieser Zeitschrift (Pharm. Ind. **68**, Nr. 5, 542–550; 2006) veröffentlicht [10].

## Literatur

- [1] AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) Therapieempfehlungen (<http://www.akdae.de/35/index.html>).
- [2] Anzeige einer Anwendungsbeobachtung bei den Spitzenverbänden der Krankenkassen ([www.bkk.de/bkk/powerslave\\_id, 489, nodeid, 489, p, 0.html](http://www.bkk.de/bkk/powerslave_id_489_nodeid_489_p_0.html)).
- [3] Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 30 des Gesetzes vom 26. März 2007 (BGBl. I S. 378).
- [4] AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) Leitlinien für Diagnostik und Therapie (<http://leitlinien.net/>).
- [5] AZQ (Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin) Leitlinien und Leitlinienanbieter – (<http://www.leitlinien.de/leitlinie>).
- [6] BDA (Berufsverband der Allgemeinärzte / Deutsche Hausärzteverband) Therapiemanuale (<http://www.ifap.de/therapiem.php>) und Therapie-Leitfäden (<http://www.ifap.de/therapiel.php>).
- [7] BfArM / PEI: Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Institutes zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007 ([http://www.bfarm.de/clin\\_043/nm\\_671736/DE/Arzneimittel/klinPr/nichtInterventPruef/nichtInterventPruef-node.html\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/clin_043/nm_671736/DE/Arzneimittel/klinPr/nichtInterventPruef/nichtInterventPruef-node.html_nnn=true)).
- [8] DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) -Arbeitskreis ‚Leitlinien‘ (<http://www.degam.de/leitlinien.html>).
- [9] Dietrich ES, Zierhold F. *Evaluation of the scientific quality of postmarketing surveillance studies in Germany*. Poster von WINEG – TK Institute of Science Hamburg; ISPOR. 9<sup>th</sup> Annual European Congress. October 28–31. 2006.
- [10] Eberhardt R, Kori-Lindner C. et al. Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen) Formen, Ziele, Inhalte und Qualitätsstandards von Anwendungsbeobachtungen in der Zukunft, *Pharm. Ind.* 2006;68:542.
- [11] EudraLex Volume 9A, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use vom März 2007 ([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A\\_2007-04.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9A_2007-04.pdf)).
- [12] Gemeinsamer Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie, medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern, ([www.vfa.de/vfa/kodexliste.html/gemeinsamerStandpunkt.html](http://www.vfa.de/vfa/kodexliste.html/gemeinsamerStandpunkt.html)).
- [13] Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE) 2004 ([http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/empfehlungen-GEP.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/empfehlungen-GEP.pdf)).
- [14] Post-Marketing Surveillance (PMS) Recommendation NB-MED/2.12/Rec1, Co-ordination of Notified Bodies Medical Devices (NB-MED) on Council Directives 90/385/EEC, 93/42/EEC and 98/79/EC (<http://www.bsiamerica.com/MedicalDevices/GuidanceDocs/NBPostMarketingSurveillance.pdf>).
- [15] Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.
- [16] Verhaltensempfehlungen für die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten ([www.vfa.de/vfa/kodexliste.html/verhaltensempfehlungen.html](http://www.vfa.de/vfa/kodexliste.html/verhaltensempfehlungen.html)).
- [17] VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien ([http://www.vfa.de/vfa/kodexliste.html/nisd/nis\\_vfa\\_empfehlungen.html](http://www.vfa.de/vfa/kodexliste.html/nisd/nis_vfa_empfehlungen.html)).
- [18] Wink K. *Anwendungsbeobachtung in der ärztlichen Praxis*. Im Auftrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Ergänzte Fassung. 2003 ([http://www.gesundheitspolitik.net/04\\_medikamentel/qualitaet\\_und\\_sicherheit/arzneimittelforschung/Anwendungsbeobachtung-200302.pdf](http://www.gesundheitspolitik.net/04_medikamentel/qualitaet_und_sicherheit/arzneimittelforschung/Anwendungsbeobachtung-200302.pdf)).

## Korrespondenz:

Dr. med. Claus Kori-Lindner,  
KoLi-Med.-Wiss.-Service,  
Mettenstr. 11,  
80638 München (Germany)  
e-mail: kori-lindner@t-online.de