

**Gemeinsame Empfehlungen des
Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
und des
Paul-Ehrlich-Instituts
zur Planung, Durchführung und Auswertung von
Anwendungsbeobachtungen**

**Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007
zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit**

Präambel

In der Folge der 1986 vorgenommenen Anfügung von Abs. 6 an § 67 Arzneimittelgesetz (AMG) wurden Untersuchungen verschiedenster Zielsetzung mit dem Begriff "Anwendungsbeobachtung" belegt. Explizit verwendet wurde der Begriff in behördlichen Regelungen zum ersten Mal 1989 im Abschnitt 5.1 der Arzneimittelprüfrichtlinien bei der Aufzählung der Formen möglichen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials bei der behördlichen Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff. Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind aus dem Regelungsbereich der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 ausdrücklich ausgenommen¹ und stellen keine klinische Prüfung am Menschen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG dar.

Die folgenden Ausführungen haben das Ziel, unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Vorlagen den Begriff "Anwendungsbeobachtung" zu präzisieren, sowie Empfehlungen für die Planung, Durchführung und Auswertung derartiger Untersuchungen zu geben.

1. Begriffsbestimmung

1.1 Anwendungsbeobachtungen (AWB)

AWB sind nichtinterventionelle Prüfungen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG, d.h. Untersuchungen, 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

¹ Artikel 1, Absatz (1): „... Nichtinterventionelle Prüfungen, definiert in Artikel 2(c) der Richtlinie 2001/20/EG, fallen nicht unter diese Richtlinie.“

Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“ Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt.

Eine AWB ist keine klinische Prüfung gemäß § 4 Ziffer 23 Satz 1 AMG und ist daher auch nicht genehmigungspflichtig. Sie ist aber gemäß § 67 Abs. 6 AMG den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel der Anwendungsbeobachtung und beteiligte Ärzte namentlich anzugeben.

Untersuchungen am Menschen nach der Zulassung des Arzneimittels, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen und deren Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung **über die ärztliche Praxis hinausgehen**, sind als klinische Prüfungen gemäß § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG durchzuführen und stellen keine AWB mehr dar. Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen im Sinne einer Randomisierung sowie Verwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation sind ebenfalls Kennzeichen einer klinischen Prüfung. Diese klinischen Prüfungen sind vor Beginn durch die zuständige Bundesoberbehörde zu genehmigen und durch die zuständige Ethikkommission positiv zu bewerten. Eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethikkommission sind auch für klinische Prüfungen innerhalb der zugelassenen Indikation, so genannte Phase IV-Prüfungen, erforderlich.

1.2 Nichtintervention

Die Nichtintervention im Rahmen von AWB bezieht sich darauf, dass dem behandelnden Arzt keine Vorgaben dazu gemacht werden, ob überhaupt oder mit welchem Arzneimittel zu therapieren ist und unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird.

Zusätzlich ist die Nichtintervention dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit den Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für ihre Anwendung stattfindet, und der Arzt / die Ärztin die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung so durchführt, so wie sie üblicherweise in der ärztlichen Behandlungspraxis durchgeführt wird.

Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verordnet werden, einen Patienten in eine AWB einzuschließen. Verordnung eines Arzneimittels und Einschluss des Patienten in eine AWB sind zwei Aspekte, die zu trennen sind. Diese Trennung ist z.B. dann realisiert, wenn der Patient erst für die AWB identifiziert wurde, nachdem die Entscheidung über die Therapie getroffen worden ist.

Das für einen Erkenntnisgewinn notwendige systematische Beobachten erfordert Vorgaben zur Erhebung von Daten sowie zu Art und Umfang der Dokumentation und deren Kontrolle. In Abhängigkeit vom Erkenntnisziel sind Vorgaben bei dem behandelnden Arzt unumgänglich, um eine ausreichende Beobachtungsgleichheit und eine ausreichend hohe Qualität bezüglich Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen. Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen (Randomisierung) ist jedoch unzulässig. Die Anwendung muss ausschließlich gemäß der ärztlichen Praxis erfolgen.

Darüber hinaus darf beim Patienten kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren benutzt werden.

1.3 Beobachtungs- und Auswertungsplan

Vor Beginn einer AWB ist ein Beobachtungsplan zu erstellen, der dem aktuellen Stand der medizinischen, epidemiologischen und biometrischen Wissenschaft entspricht. Der Beobachtungsplan sollte sich am routinemäßigen Vorgehen ausrichten. Er soll eine strukturierte, systematische Beobachtung ermöglichen. Der Beobachtungsplan soll mindestens folgende Angaben enthalten:

- Formulierung einer (oder mehrerer) präzisen(r) Fragestellung(en) sowie eine Begründung, weshalb die AWB für ihre Beantwortung das geeignete Instrument ist;
- Definition der einzubeziehenden Patienten sowie gegebenenfalls eine Beschreibung des Vorgehens bei der Auswahl der zu dokumentierenden Patienten;
- Beschreibung der Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität (für Ärzte und Patienten);
- Bei Gruppenvergleichen ist auf eine Beobachtungsgleichheit der Gruppen zu achten;
- Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihres Stellenwertes für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflussgröße, Störgröße);
- Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle;
- Zeitraster der Beobachtung;
- Dauer der AWB;
- Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente (z.B. Dokumentationsbogen);
- Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten;

- Festlegung der Berichtsprozesse über beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) vom Arzt an den Auftraggeber;
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung (in Anlehnung an GCP Standards);
- Beschreibung der statistischen Auswertung;
- Regelung der Verantwortlichkeiten (Leitung und Koordination der Beobachtungsstudie, Biometrie, Auftraggeber etc.);
- Regelungen für Berichterstellung einschließlich biometrischer und medizinischer Bewertung.

Die (statistische) Auswertung der Daten einer AWB erfolgt mit problemadäquaten epidemiologischen Methoden. Das geplante Vorgehen ist im Auswertungsplan **vor** Beginn der AWB festzulegen; Abweichungen von diesem Vorgehen sind zu begründen.

Um die Vorlage der Unterlagen nach 1.3 sowie der unter Punkt 7 und 8 genannten Anzeigen und Berichte bei den Bundesoberbehörden in geeigneter elektronischer Form (z.B. CD-ROM) wird gebeten.

2. Generelle Anforderungen an AWB

AWB erfordern eine Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Sie müssen eine medizinisch-wissenschaftliche Zielsetzung (s. Punkt 3) verfolgen, die als präzise Fragestellung vorab formuliert sein muss. Das gewählte Design (Basis eines Vergleichs, zeitlicher Umfang und Beobachtungsumfang beim einzelnen Patienten, Patientenzahl) und die geplanten Methoden (Datenerhebung und Auswertung) müssen zur Beantwortung dieser Frage geeignet sein. Eine AWB ist prospektiv, ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt, durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie. Sie kann auch auf geeigneten pharmako-epidemiologischen Datenbeständen basieren. Da eine AWB in Ergänzung zu klinischen Prüfungen Ergebnisse bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern sollen, muss durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge getragen werden, dass die in eine AWB einbezogenen Patienten und Ärzte sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben.

3. Ziele von AWB

Mögliche Ziele von AWB sind:

- a) das Gewinnen von Erkenntnissen über Verordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben etc.;
- b) das Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter routinemäßiger Anwendung (z.B. Bewertung von Schweregraden, Häufigkeitsabschätzungen, Wechselwirkungen), das Gewinnen von Erkenntnissen zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen UAW und Wechselwirkungen sowie Untersuchungen zu besonderen Populationen innerhalb der zugelassenen Indikation;
- c) das Erweitern von Erkenntnissen innerhalb der zugelassenen Indikation unter den Bedingungen der routinemäßigen Anwendung.

4. Qualitätssicherung

Ziel der Qualitätssicherung ist es, mögliche Verzerrungen durch einen geeigneten Beobachtungs- und Auswertungsplan und/oder eine adäquate Datenanalyse zu minimieren, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen. Die für die klinischen Prüfungen üblichen Qualitätsstandards sollten, soweit anwendbar, herangezogen werden

5. Patientenaufklärung und -einwilligung

Bezüglich der Therapieentscheidung ist eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende Information des Patienten nicht notwendig. Jedoch kann bzgl. des Umgangs mit Patientendaten sowie bzgl. zusätzlicher Vorgaben in der Beobachtung ergänzender Aufklärungsbedarf bestehen. In diesem Falle 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. Die Vorgaben des Datenschutzes müssen berücksichtigt werden.

6. Interessenkonflikte, Ethik

AWB bergen eine Reihe möglicher Interessenkonflikte im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten, Schutz und Haftung des Arztes, Interesse des Auftraggebers. Die Beratung durch eine Ethikkommission wird dringend empfohlen. Im Übrigen wird auf einschlägige Verordnungen (Berufsordnungen) und Gesetze sowie insbesondere auf in den einzelnen Bundesländern unterschiedliche Regelungen im Arztrecht verwiesen.

7. Anzeige- und Berichtspflichten

Gemäß § 67 Abs. 6 AMG besteht für Anwendungsbeobachtungen eine unverzügliche Anzeigepflicht. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel der Anwendungsbeobachtung und beteiligte Ärzte mit Name und Adresse anzugeben. Die gemäß § 63b AMG bestehenden Dokumentations- und Meldepflichten gelten uneingeschränkt auch bei der Durchführung von AWB. Jegliche Änderungen des wissenschaftlichen Kenntnisstandes im Sinne von § 29 Abs. 1 und 1a AMG müssen angezeigt werden.

8. Bericht, Archivierung

Über die Durchführung und Ergebnisse einer 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“) dargestellt und nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden.

Es wird empfohlen, alle Unterlagen einer AWB für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre zu archivieren.

9. Erstattung und Honorierung

Die Beteiligung an einer AWB ist eine ärztliche Tätigkeit². Ein über die Regelversorgung hinaus durch die AWB entstehender Aufwand ist in Anlehnung an die ärztliche Gebührenordnung zu honorieren. Die Honorierung soll sich am Zeitaufwand für zusätzlich erforderliche Dokumentations- und andere Maßnahmen orientieren. Die Erstattung von über die Routine hinausgehenden Leistungen ist gesondert zu klären und mit der Ethikkommission zu beraten. Erstattung und Honorierung dürfen die wissenschaftliche Zielsetzung und die Auswahl der einzubeziehenden Patienten nicht beeinflussen.

² Bei Arzneimitteln, die nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind Anwendungsbeobachtungen auch bei anderen Heilberufen möglich