

Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen)

Formen, Ziele, Inhalte und Qualitätsstandards von Anwendungsbeobachtungen in der Zukunft

Dr. med. Reinhild Eberhardt^a, Dr. med. Claus Kori-Lindner^b
und Dipl.-Statistiker Holger Stammer^a

Pharmalog Institut für klinische Forschung, München^a, und KoLi – Med. Wiss.-Service, München^b

Die Qualitätsstandards der Anwendungsbeobachtungen (AWB) müssen insbesondere bezüglich der Datenqualität von seiten des Arztes gewährleistet sein mit dem Ziel, valide Daten zu erhalten, die eine qualifizierte Auswertung ermöglichen. Ein Konzept zur Planung, Durchführung und Auswertung ist notwendig. Der Qualitätsstandard einer modernen AWB ist durchaus dem einer aufwendigen Phase-IV-Studie vergleichbar. Die Einhaltung von speziellen AWB-SOPs, Checklisten für Qualitätsmerkmale und Publikationen sind heute Standard. Charakteristika, Ziele, Formen, Inhalte und Erkenntnisgewinn der nicht-interventionellen Untersuchungen werden im ersten Teil dieser Ausarbeitung detailliert dargestellt. Im zweiten Teil werden Voraussetzungen, Anforderungen, praktische Durchführung nicht-interventioneller Untersuchungen und insbes. Vorschläge zur Qualitätsanhebung und Akzeptanz der AWB mit einem Konzept der qualifizierten AWB-Durchführung beschrieben. Nur mit vollständigen, validen Kerndaten aus einer modernen AWB mit differenzierter Fragestellung kann die erstrebenswerte hohe Reputation und breite Akzeptanz der AWB bei Kongressen, Fachzeitschriften, Fachgremien, Ärzteschaft und Klinikern erreicht werden.

1. Einleitung

Qualität, Integrität, Akzeptanz und Reputation von AWB stehen heute unter dem politischen Druck von Gesetzgeber, Kassen und KVen sowie dem wissenschaftlichen Druck der Fachkreise und Fachjournale. Mehrere Anlässe und Publikationen brachten die Reputation von Ärzten und die Anerkennung klinischer Studien sowie von AWB in negative

Schlagzeilen wie: „Das große Geschäft mit AWBs! Tausende Ärzte erhalten Geld von Pharmafirmen für die Mitarbeit an zumeist sinnloser Forschung – Keiner prüft die Pseudo-Wissenschaft“ [6] und „Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) schätzt, daß ungefähr 80 % der Anwendungsbeobachtungen reine Marketing-Maßnahmen sind“ (KBV Nordrhein 2003).

Der Mißbrauch von AWB zur Marktpenetration und Intervention der Arzneimittelumstellung von Konkurrenzpräparaten auf das zu beobachtende Arzneimittel wurde bereits von Gerichten untersagt [12]. Die Vorwürfe der Korruption und Vorteilsnahme hatten Konsequenzen und führten zu Änderungen der Kodices der Pharmaverbände [17], den neuen Verhaltensempfehlungen für die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten [25] und dem gemeinsamen Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie einerseits und medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern andererseits [11].

Nicht-interventionelle Untersuchungen wurden explizit in die Richtlinie 2001/20/EG Artikel 2c und in das Arzneimittelgesetz (§ 4 Abs. 23 AMG) aufgenommen [1, 20, 21, 22]. Die BfArM-Empfehlungen zu Anwendungsbeobachtungen [4] sind umsetzbare Vorgaben zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB, die zusammen mit Qualitätsstandards in zahlreichen Publikationen verfügbar sind [7, 13, 14, 18, 23].

2. Nicht-interventionelle Untersuchungen

Diese werden je nach Zweckbestimmung bezeichnet als qualifizierte Anwendungsbeobachtungen (AWB), in anderen Ländern als Post-Marketing Surveillance (PMS) oder Post-Authorisation Safety Studies (PASS). Sie werden unter Praxisbedingungen durchgeführt und können den „experimentellen Bias“ klinischer Studien verhindern. Sie sind wertvolle Instrumente, um bestehende Erkenntnislücken insbesondere der Pharmakovigilanz zu schließen. Sie werden benötigt für das Pharmakovigilanz- und Risikomanagement-System (nach § 22 Abs. 2 Nr. 5 AMG) und für die neuen kontinuierlichen Nutzen-Risiko-Bewertungen (nach § 4 Nr. 27 u. 28 AMG).

Eine Beschreibung der Minimal-kriterien für nicht-interventionelle Untersuchungen ist im Vorspann der aktuellen UK Quintapartite Guidelines for Active PMS Studies [19] wiedergegeben:

“The studies

- must be ethical and scientifically valid,*
- represent real use, with comparators,*
- separate prescribing decision from study entry,*
- must not induce doctors to prescribe,*
- should not be promotional in nature,*
- should encourage liaison between sponsor and regulator,*
- should have their results published“.*

Für eine AWB besteht in Deutschland nach § 67 Abs. 6 AMG eine allgemeine Anzeigepflicht [24], d. h. es sind weder eine Genehmigung der Bundesoberbehörde (BOB) noch eine Zustimmung einer Ethik-Kommission (EK) erforderlich, aber *„Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesverei-*

nigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind Ort, Zeit und Ziel der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen“. Diese Anzeigepflicht gilt in Deutschland für alle Formen nicht-interventioneller Untersuchungen.

2.1. Instrumente nicht-interventioneller Untersuchungen

In anderen Ländern unterscheiden Behörden bei Untersuchungen nach der Zulassung im wesentlichen nach dem Interventionscharakter einer Studie. Bei Untersuchungen mit zugelassenen Indikationen sind Phase-IV-Studien den AWB durchaus gleichwertig – aber mit weniger regulatorischen und zeitlichem Aufwand verbunden. In der EU gibt es keine Sonderregelungen für AWB wie sie in Deutschland existieren. Die Charakteristika nicht-interventioneller Untersuchungen und Phase IV-Studien unterscheiden sich insbesondere in ihren Voraussetzungen und in der Durchführung (Tab. 1). AWB sind bei geeigneter Fragestellung leistungsfähige Alternativen zu den genehmigungspflichtigen Phase-IV-Studien. Sie haben eine vergleichbar valide und hohe Aussagekraft wie klinische Studien. Mit einer Meta-Analyse von 136 in Medline und Cochrane gelisteten Publikationen (AWB versus kontrollierte Studien) von 1985 bis 1998 konnte von Benson [2] und Concato [5] gezeigt werden, daß

- trotz unterschiedlicher Studiendesigns die Erkenntnisse gleich waren,
- kein relevantes Abweichen der Ergebnisse von Beobachtungsstudien gegenüber kontrollierten Studien bestand,
- Ergebnisse der Meta-Analysen eine große Überlappung zwischen AWB und kontrollierten Studien zeigten,
- in keinem Fall die Ergebnisse von den Beobachtungsstudien überschätzt wurden.

2.1.1. Nicht-interventionelle Prüfung (Richtlinie 2001/20/EG Artikel 2c)

„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, und 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, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt“.

2.1.2. Nicht-interventionelle Prüfung (AWB, § 4 Abs. 23 AMG)

„Eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von erkrankten Personen mit einem Arzneimittel gemäß den in der Zulassung genannten Bedingungen anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden.

Behandlung, Diagnose und Überwachung folgt nicht nach festgelegtem Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis“.

2.1.3. Kohorten-Studie (cohort study)

AWB werden häufig als Kohorten-Studien durchgeführt. Die Kohorten-Studie ist eine prospektive Beobachtungsuntersuchung, bei der eine Gruppe von Patienten (Kohorte) bezüglich ihrer Exposition (z. B. Arzneimittel) und dem Auftreten möglicher unerwünschter Wirkungen über einen gewissen Zeitraum beobachtet wird. Kohorten-Studien dienen vor allem zur Ermittlung von Inzidenzen und Quantifizierungen unerwünschter Wirkungen. Sie sind besonders geeignet zur Beantwortung von Fragen bezüglich Prognose, Überlebenszeit, Lebensqualität und Pharmakovigi-

Tab. 1: Charakteristika nicht-interventioneller Untersuchungen im Vergleich zu Studien der Phase IV.

Charakteristik	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 / Therapieoptionen	Prospektive Therapiebeobach- tung ggf. mit Vergleich anderer Wirkstoffe, Dosierungen etc.	Prospektive Datensammlung 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 (numeriert/paginiert)	Registerblatt
Vorgabeneinhaltung	Prüfplan obligat	Beobachtungsplan weitestgehend	Registerblatt weitestgehend
Ein-/Ausschlusskriterien	obligat	ja (Empfehlung)	selten
Komorbidität	ggf. selektiv	zumeist	ja
Schriftlich dokumen- tierte Patienten- aufklärung / Patienten- einwilligung	obligat	nein, ggf. im Einzelfall	nein
Vergleichspräparat	ja	möglich	nein
Kontrollgruppe	ja	ja (Empfehlung)	nein
Randomisierung	ja	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	häufig	häufig
Optimale Praxisnähe	nein	ja	ja
Abschlussbericht	obligat	ja, medizinisch-praxisbezogen	nicht obligat
Pharmakovigilanz- / Risikomanagement- system nach AMG	ja	ja	indirekt
Kosten	hoch wegen GCP-Vorgaben	überschaubar / steuerbar	hoch wegen großer Datenmengen

lanz. Mit den prospektiven, groß angelegten, oft lang andauernden Untersuchungen (Longitudinal-Studien) läßt sich auch feststellen, wie sich Personen bei einer gewissen Erkrankung unter bestimmter Arzneimittel-einnahme entwickeln.

2.1.4. Fall-Kontroll-Studie (case-control study)

Bei dieser retrospektiven Beobachtungsstudie werden Patienten, die eine Krankheit/Therapie haben (Fälle), und eine Gruppe sonst ähnlicher Menschen, die die Krankheit/Therapie nicht haben (Kontrollen), ausgewählt. Es geht darum, die Häufigkeit des Risikofaktors in den beiden Gruppen festzustellen und das relative Risiko der Erkrankung, die mit dem interessierenden Merkmal (z. B. Arzneimittel) in Zusammenhang steht, zu schätzen [9]. Zur Homogenisierung von Fällen und Kontrollen werden oft besondere Erhebungsverfahren, z. B. die matched pairs-Technik eingesetzt, mit der eine Strukturgleichheit bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung erzielt werden kann. Die Kontrolle bezieht sich nicht auf die Exposition (z. B. Prüfling gegenüber Kontrollbehandlung), sondern insbes. auf unerwünschte Wirkungen. In das Konzept einer Fall-Kontroll-Studie lassen sich Einflußgrößen und Behandlungsstrategien mit Arzneimitteln und daraus abgeleiteten Krankheitsentwicklungen einbringen. Fall-Kontroll-Studien haben einen hohen Stellenwert bei der Pharmakovigilanz, allerdings sind Inzidenzen nicht ermittelbar.

2.1.5. Post-Authorisation Safety Study (PASS), Post-Marketing Surveillance (PMS)

Eine auf die Pharmakovigilanz ausgerichtete Untersuchung, die weitgehend der deutschen Anwendungsbeobachtung entspricht nach Zielsetzung, Durchführung, Auswertung und Abschluß. PASS werden auch nur mit zugelassenen Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung durchgeführt. Außerhalb Deutschlands werden gegenüber einer deutschen AWB häufig zu-

sätzlich gefordert: Anmeldung bei der Zulassungsbehörde, Vorlage von Prüfplan und Prüfprotokoll zur Datenerfassung und Auswertung sowie ein obligatorischer Abschlußbericht. PASS dienen ebenso wie AWB der

- Quantifizierung/Qualifizierung von bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Praxisbedingungen in der therapeutischen Anwendung,
- Entdeckung neuer unbekannter Nebenwirkungen (Quantifizierung/Qualifizierung),
- Identifizierung unbekannter, seltener Sicherheitsprobleme,
- Untersuchung möglicher Risiken bei bestimmten Populationen (Alter, Geschlecht, Schwangere, Organdefizite etc.),
- Bestätigung des erwarteten Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels in der Anwendungspraxis.

2.1.6. Register (Patienten-, Krankheits-, Arzneimittel-Register)

Eine Untersuchung, in deren Rahmen praxisbezogene Daten zu Diagnose und Therapie bei einer repräsentativen, vollständig erfaßten Zielpopulation in einem definierten Indikationsgebiet ggf. unter Beteiligung von Arzneimitteln erhoben werden können [10]. Im Gegensatz zu kontrollierten klinischen Prüfungen, die eine hohe interne Validität aufweisen, zeichnen sie sich durch eine hohe externe Validität aus. Mit Registern kann die Wirkung einer Therapie bei einer unselektierten Patientenpopulation untersucht werden. Sie ermöglichen festzustellen, inwieweit Ergebnisse randomisierter klinischer Studien auf die Routinebehandlung übertragbar sind und wie sich das Sicherheitsprofil der Therapie unter Alltagsbedingungen darstellt [3]. Im Gegensatz zu einer klinischen Studie oder AWB, die nur das auf ein Produkt reduziertes Bild darstellt, spiegeln Register die Wirklichkeit wider und dienen deshalb der Sammlung und Evaluation von unerwünschten Ereignissen. Registeruntersuchungen können umfassende Informationen über spezifische Gesundheits-/Krank-

heitszustände und Therapieoptionen liefern. Ihre Schwachstellen sind, daß i. d. R die zugrundeliegende Grundgesamtheit fehlt, weswegen Inzidenzen oder Prävalenzen kaum erfaßbar und wegen fehlender Randomisierung keine Wirksamkeitsnachweise möglich sind.

3. Möglichkeiten zur Qualitätsanhebung

Arzneimittel können in ihrem therapeutischen Lebenszyklus nur dann als qualitativ hochwertig, wirksam und unbedenklich angesehen werden, wenn sie kontinuierlich auf den wissenschaftlichen und praktischen Prüfstand auch im Vergleich zu neuen Behandlungsmethoden gestellt werden.

3.1. Interesse wecken beim Arzt

Mit der AWB muß das Eigeninteresse des AWB-Arztes geweckt werden, ansonsten wird er sich nicht um eine hohe Datenqualität bemühen und die qualifizierte AWB mit differenzierter Fragestellung auch nicht durchführen. Die Motivation des Arztes läuft in Stufen ab:

1. Erstes allgemeines Interesse, wenn die angebotene AWB als sinnvoll und nützlich erachtet wird;
2. Erkennen eines direkten Nutzens für sich oder die eigene Praxis führt zur Teilnahmebereitschaft;
3. Weist die AWB neue medizinisch-wissenschaftliche Gesichtspunkte auf, wächst das Interesse;
4. Ist auch das Honorar dem Aufwand und wissenschaftlichen Niveau angemessen, ist die Bereitschaft zur qualifizierten Teilnahme gegeben.

Der direkte Nutzen für den Arzt kann z. B. darin bestehen, daß neue interessante Daten für die Praxis gewonnen werden, die Einblicke bieten zum eigenen Therapieverhalten und in die Patienten-Compliance. Bei großen Patientenzahlen ist die individuelle Ergebnisauswertung pro Praxis und im Vergleich zu den anderen AWB-Teilnehmern für viele ein zusätzlicher AWB-Bonus. Das medizinisch-wis-

senschaftliche Interesse wird geweckt durch Vergleichs-/Subgruppen-Analysen bei in klinischen Studien nicht berücksichtigten Patientenpopulationen wie bestimmten Altersgruppen (unter 18, über 65 Jahre), Frauen, Kindern etc. oder die Überprüfung eines neuen Wirkmechanismus oder einer neuen Indikation.

Die kooperative AWB-Durchführung läßt sich stimulieren durch Einbinden des Arztes in den konzipierenden, initiiierenden „AWB-Arbeitskreis“, seine Teilnahme an Ärztetreffen mit Kollegenerfahrungsaustausch und Expertenkontakten, Anheben des medizinisch-wissenschaftlichen Wertes durch eine vorgesehene Publikation in einem renommierten Fachjournal.

3.2. Verbesserung der Datenqualität und -Validität

Die konsequente Einhaltung von speziellen AWB-SOPs, Checklisten für Qualitätsmerkmale (Tab. 2) und später einer Publikation (Tab. 3) müssen heute Standard sein. Die Datenqualität kann durch Definition von „Muß-Feldern“ im AWB-Bogen, der Arztliste mit pseudonymisierten Patientennamen und Patienten-Nr. erhöht und kontrolliert werden. Zur AWB-Kontrolle können neben einem professionellen Monitoring Telefon-Tracking, ggf. elektronische Praxisverwaltungssysteme, Audits/Audit-Ankündigungen und/oder Source Data Verification (SDV) vor Ort eingesetzt werden.

Mit Online-AWB erhofften sich viele eine Qualitätsverbesserung und nennen als Vorteile u. a. die direkte Rückmeldung über Vollständigkeit, Plausibilität und Konsistenz der Daten, die optimierte, zeitnahe Überwachung mit sofortiger Datenverfügbarkeit und leichter Archivierung, sowie das sofortige Reporting von UAWs. Die Möglichkeiten der direkten Kommunikation mit dem Arzt können auch zur Erinnerung und für Hinweise auf Nachkontrollen etc. eingesetzt werden. Der Großteil der Online-AWB wird jedoch derzeit noch als „Hybrid-AWB“ durchgeführt, weil der tech-

nische Aufwand groß und die Akzeptanz beim AWB-Arzt im Verhältnis zu den genannten Vorteilen zu klein sind. Eine hohe Zentrenzahl treibt den Kosten- und Verwaltungsaufwand der Online-AWB in oft nicht vorhersehbare Höhen.

Die Honorierung des Zeitaufwandes des Arztes soll angemessen entschädigt werden, jedoch kein übermäßiger Anreiz sein und sich im Rahmen der Vorgaben nach der Musterberufsordnung bewegen. Für Qualität und Vollständigkeit der Daten ist weniger die Honorarhöhe ausschlaggebend als eine nutzbringende, integrative, kreative Zusammenarbeit.

3.3. Beobachtungsdesign

Vor der AWB-Planung sind alle Möglichkeiten zum Erkenntnisgewinn auszuloten, um dann das erforderliche Instrumentarium und Design zu bestimmen. Das Design soll berücksichtigen, daß die Patientenpopulation so repräsentativ wie möglich ist, die Arztgruppen ohne Selektion (regional, Fachgruppen) erfolgt, die Indikationen nur gemäß der Zulassung ausgewählt werden und die Ausschlusskriterien gemäß Kontraindikationen und Gegenanzeigen definiert sind. Das Indikationsspektrum kann für eine AWB reduziert, jedoch nicht erwei-

Tab. 2: Qualitäts-Checkliste für den teilnehmenden Arzt zu nicht-interventionellen Untersuchungen (AWB, PMS, PASS, IIT).

<p>A. Allgemein</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hinreichende Informationen über Ziele, Hintergründe und Verfahrensweisen der AWB beim Einführungskontakt 2. Verantwortlichkeiten bezüglich Planung, Leitung, Durchführung, Arzneimittelsicherheit, Biometrie, Qualitätssicherung 3. Medizinisch sinnvolle, praxisrelevante/-nützliche Fragestellung 4. Vorliegende Arzneimittelzulassung für die zu beobachtende Indikation 5. Zulassungskonforme Kriterien zur AWB-Teilnahme (Anwendungsgebiete) bzw. Nichtteilnahme (Kontraindikationen, Gegenanzeigen, Warnhinweise) 6. Aktuelle Gebrauchsinformation/Fachinformation 7. Übersichtsliteratur (Arzneimittel, Indikation, Therapie) 8. Vorgehensweisen zur Meldung von UEs, schwerwiegenden UEs 9. AWB-Anzeige-/Meldeverpflichtungen nach AMG 10. AWB-Honorar entsprechend dem für das Übertragen der Daten erforderlichen Zeitaufwand mit schriftlicher Vereinbarung 11. Geplante Publikation mit benannten Autoren/Experten
<p>B. Beobachtungsplan</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Benannte Projektverantwortliche (Projektleiter, Mediziner, Biometriker) 2. Definitionen von AWB-Zielkriterien, -Fragestellung, -Nutzen 3. Begründung des Stichprobenumfanges 4. Definition des AWB-Zeitrahmens (generell und in der Praxis) 5. Charakterisierung des Untersucherkollektives (AWB-Ärzte) 6. Definition des zu untersuchenden Patientenkollektives, Repräsentativität 7. Definition des Zeitfensters für die Untersuchungszeiträume 8. Beschreibung der Datenerfassung, -Kontrolle und biometrischen Auswertung 9. Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 10. Abschließender Bericht (für Praxis/Gesamtheit), Behörden
<p>C. AWB-Dokumentationsbogen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AWB-Beobachtungsplan mit Nummer und Datum (ggf. KV-Nr.) 2. AWB-Beobachtungsplan mit Paginierung oder fortlaufender Nummerierung 3. Dokumentationsparameter im AWB-Beobachtungsplan, Definition von „Muß-Feldern, freien Feldern, Freitext 4. Angaben zur Patienten-Demographie, pseudonymisiert 5. Re-Identifikation des Patienten anhand Pseudonymisierung 6. Klinisch relevante Daten zur Erkrankung, Gesamtbehandlung, Besonderheiten und Endpunkte 7. Beobachtungsparameter der üblichen medizinischen Praxis 8. Einsatz üblicher Maßeinheiten bei Laborwerten, krankheits-, therapierelevante Kontrollen (KV-Abrechnung) 9. Dosierung, Dosierschema und Applikation sowie Änderungen 10. Standardisierte Therapie-Beurteilung (Scores etc.) 11. Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch/-wechsel 12. Standardisierte Dokumentation von unerwünschten Ereignissen/ Nebenwirkungen

tert werden. Zur AWB-Dokumentation zählt auch die Verschreibungsnotwendigkeit. Eine Vergleichsgruppe ist im Rahmen des Risikomanagements erwünscht. Die maximale Patientenzahl soll pro Arzt im Beobachtungsplan festgelegt und die Beobachtungsbögen zur Dokumentation und zum Vergleich von Abgabe/Rücklauf nummeriert sowie mit durchgehender Paginierung versehen sein. Die Fragen sollten so praxisrelevant sein, daß der Arzt sie in seiner Praxis mit möglichst vollständigen und insbes. validen Daten beantworten kann. Die AWB muß auf einem der Fragestellung angemessenen hohen medizinischen Niveau (ggf. Leitlinien, Expertenmeinung) stehen.

In anderen EU-Ländern bestehen bereits Anforderungen an nicht-interventionelle Untersuchungen, die weitgehend an die von klinischen Studien der Phase IV angelehnt sind. Diese Anforderungen

sollten insbes. bei multinationalen AWB übernommen werden. GCP-Prinzipien können in das Konzept teilweise eingebracht werden, ohne daß eine AWB damit überlastet wird.

3.4. Durchführung

Die BfArM-Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen sind generell zu berücksichtigen [4]. Qualifizierte AWB erfordern eine interdisziplinäre Planung, Monitor-gestützte Durchführung, biometrische Auswertung und medizinische Bewertung nach Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Eine AWB ist prospektiv, ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohorten-Studie. Eine AWB kann bei OTC-Präparaten mit Apothekern durchgeführt werden [26].

4. Konzept zur qualifizierten Durchführung

Erste Überlegungen vor Planung und Initiierung einer AWB müssen sein: Wer hat ein vitales Interesse, wer einen Erkenntnisgewinn, Eigenutzen an den Ergebnissen? Welches Produkt soll von welchem Arzt (Kliniker, Facharzt, Allgemeinarzt, Zielgruppenarzt) mit welchen Zielen, Fragestellungen, Parametern und Outcomes mit welcher differenzierten, praxisnützlichen Fragestellung untersucht und dokumentiert werden? In welcher Produktlebensphase soll die AWB stattfinden: nach neuer Zulassung, bei einer Indikationserweiterung oder wenn neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt wurden? Die medizinisch-wissenschaftliche Zielsetzung ist als präzise Fragestellung zu formulieren und muß zur Beantwortung in der Praxis geeignet sein. Ein zentraler Punkt der Projektvorbereitung ist die Festlegung der Modalitäten zu Meldungen von UAW.

Tab. 3: Qualitäts-Checkliste für qualifizierte Publikation für nicht-interventionelle Untersuchungen (AWB, PMS, PASS, IIT).

- **Anzeige** der AWB nach § 67 Abs. 6 AMG
- **AWB-Ziel, -Fragestellung, -Nutzen**
- **Stand der Wissenschaft**
Relevante Studien der Phasen III und IV mit Ergebnissen zum Arzneimittel
- **Schriftlich formulierter Beobachtungsplan**
- **Dosierung** geplant/durchgeführt
- **Zeithorizont / Beobachtungsfenster**
AWB-Start/-Ende, Behandlungszeitraum, Beobachtungszeitraum in der Praxis
- **Untersuchungsorte** nach **Art** und **Zahl** (Praxis, Klinik)
Begründung der Planzahl, Selektion und Feststellung der Teilnahme
- **Patientenzahl**
Patienten pro Untersuchungsort (Plan und Realität) mit Begründung
- **Zulassungskonforme Kriterien zur AWB-Teilnahme** (Anwendungsgebiete) bzw. Nichtteilnahme (Kontraindikationen, Gegenanzeigen, Warnhinweise), d. h. im Rahmen der Zulassung, keine Indikationserweiterung
Bestimmte zugelassene Indikationen können ausgeschlossen sein
- **Patientenvorbehandlung**
Arzneimittel, alternative Therapie
- **Patientenversorgung ohne Selektion**
Hinweis, daß alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum den Einschlusskriterien entsprachen, das Arzneimittel erhielten.
- **Nebenwirkungen** – Erfassung und Dokumentation
Trennung zwischen objektiv und subjektiv beeinflussbaren Befunden (unerwartete Ereignissen)
- **Zusatztherapien / Begleiterkrankungen**
Dokumentation, Auswertung, Interpretation
- **Datenqualität**
Repräsentativität der Patienten, Patientenausfälle, fehlende Daten
Datenverifizierung, Monitoring, Validierung, Plausibilitäten
- **Auswertung**
Statistische Testverfahren, Vertrauensbereiche, Irrtumswahrscheinlichkeit, Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen (z. B. differenziert nach Vorbehandlung, Begleiterkrankungen u. ä.)
- **Interpretation / Diskussion**
Vergleich der AWB-Ergebnisse mit Erkenntnissen aus anderen Studien der Phasen III oder IV mit Begründung von Abweichungen.

4.1. AWB-Planung

Initiierung und Durchführung können nicht mehr von Marketing oder Vertrieb bestimmt werden. Bei der Planung können hohe Qualitätsstandards und wissenschaftliche Anerkennung praktisch nur unter Einbindung eines AWB-Expertenkreises bzw. Beratungsteams erreicht werden. Das AWB-Team sollte bestehend aus

- AWB-Organisationsteam,
- Teilnehmern des nach AMG neu einzurichtenden Pharmakovigilanz- und Risikomanagementsystems (Stufenplanbeauftragter, Informationsbeauftragter, Medizinische Leitung),
- klinischen Experten zur Indikation und Therapie,
- Vertretern der klinischen Forschung zur Wirksubstanz, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit,
- teilnehmenden AWB-Ärzten (Kliniker, Fachärzte, Praktiker) zur Praktikabilität.

Bei multinationalen AWB sind die nach Ländern oft unterschiedlichen rechtlichen Rahmenbedingungen in der Planung zu berücksichtigen.

4.2. Projektvorbereitung

Die Projektvorbereitung beinhaltet

- separates Projektteam im Hause oder bei der CRO,
- professionelle Projektanlage mit Trial Master File,
- elektronisches Projektverzeichnis,
- exakte Definition der AWB-Ärzte (Kliniker, Facharzt, Allgemeinarzt),
- AWB-Arztmappe: praxisgerecht mit Fachinformation, ggf. SmPC (Produktcharakterisierung), Gebrauchsinformation, relevanter Übersichtsliteratur, Beobachtungsplan, Beobachtungsbogen, Arztvereinbarung inkl. Honorar.

Die Meldeverpflichtungen nach § 67 Abs. 6 AMG sind als Musterbriefe mit Adressatenlisten anzulegen. Wertvoll zur Arzt-Compliance ist eine ausgefüllte Qualitätscheckliste für den teilnehmenden Arzt (Tab. 2).

4.3. Eingangsdokumentation

Die Eingangsdokumentation basiert auf der Ärzteliste (von Sponsor oder CRO an Hand eingehender Arztvereinbarungen) und hat Raum für Eingangsstempel, Unterschriftenfelder für UAW, Screening, Registrierung und Datenerfassung. Eine elektronische Registrierungsdatenbank mit Ärzte-, Tracking-, Honorierungstabelle und Statusberichten ist notwendig. Die Registrierung selbst erfolgt durch geschultes Personal in einer Registrierungsmappe, in der u. a. gespeichert werden: Eingangsdatum, UAW-Verdacht, AWB-Bogen komplett und Honorierung.

4.4. Safety-Kontrolle

Die Safety-Kontrolle bezieht sich auf ein einfaches oder doppeltes UAW-Screening durch Fachpersonal. Es muß festgelegt bzw. mit dem Sponsor vertraglich vereinbart werden, welche gemeldeten Ereignisse in welcher Frist an wen gemeldet werden und welche Unterlagen zu den jeweiligen Ereignissen nachgereicht werden müssen. Bei der Safety-Kontrolle muß darauf geachtet werden, daß die Meldung einer sUAW innerhalb von 24 Stunden (Feiertagsregelungen, Notdienst) zu erfolgen hat.

4.5. Plausibilitätsprüfung

Eine Plausibilitätsprüfung wird als Außendienst-Check beim Monitoring vor Ort oder bei Bogeneingang intern auch zusätzlich durchgeführt. Sie erfolgt als computergestützter Plausibilitätscheck nach einfacher Datenerfassung. Vertraglich ist mit Sponsor und AWB-Arzt zu vereinbaren, welche Pflichtfelder im AWB-Bogen ausgefüllt und plausibel sein müssen, welche Felder im AWB-Bogen per Programm automatisch ergänzt werden dürfen, aus welchem Grund ein Query an den Arzt geschickt wird und welche Felder als „Muß-Felder“ ausgefüllt sein müssen, damit der AWB-Bogen honoriert werden darf.

4.6. Query-Versand

Der Query-Versand an die Ärzte soll immer zeitnah nach Bogeneingang mit Anschreiben und Kopie der fehlerhaften Bogenseite erfolgen, um einen höheren Respons zu erreichen und die Honorierung nicht zu verzögern. Nach Rücklauf wird die Query-Beseitigung für die Honorierung registriert.

4.7. Statusbericht

Ein Statusbericht wird 14tägig oder monatlich nach Vereinbarung ab AWB-Start beim Arzt automatisch erstellt mit Übersichten getrennt nach Regionalleiter, Außendienstmitarbeiter (ADM), Prüfarzt, ggf. nach Vereinbarung zusätzlich mit Honorierung, UAW-Verdachtsfällen, Query-Status usw.

4.8. Honorierung

Die Honorierung sollte monatlich oder nach Vereinbarung vom Projektkonto erfolgen mit Honorarverwaltung in der Registrierungsdatenbank. Mit Sponsor und AWB-Arzt muß abgesprochen sein, wie Unklarheiten (Bogen zu spät eingegangen, unvollständig ausgefüllt etc.) zu handhaben und ggf. zu honorieren sind.

4.9. Datamanagement und Qualitätssicherung

Die Daten werden einfach oder nach Vereinbarung in einer Daten-

bank mit an den Beobachtungsbogen orientierten Eingabemasken eingegeben.

Unleserliche Texte werden mit einem Platzhalter, z. B. „??“, erfaßt und können auf Wunsch vor Datenbankschluß einer zusätzlichen qualifizierten Prüfung (ggf. als Query-Versand) unterzogen werden. Zur Qualitätskontrolle der Datenerfassung wird ein Abgleich von Eingabedatenbank nach der Vorgabe durchgeführt. Zufallsauswahl von max. 30 Bögen und Abgleich eines Listings aller Daten mit den Original-AWB-Bögen. Ab einer vorher definierten Fehlerquote erfolgt die Prüfung auf systematische Fehler mit Einarbeitung der Korrekturen und Wiederholung des Checks mit neuer Zufallsauswahl bis zu einer niedrig definierten Fehlerquote von z. B. < 0,5 %.

4.10. Plausibilitätskontrolle

Die Plausibilitätskontrolle wird gemäß dem vorliegenden Data Validation Plan durchgeführt und basiert auf der „Muß“-Felder-Definition.

4.11. Codierung

Bei der Codierung werden alle Begleiterkrankungen/Nebenwirkungen nach ICD10 / WHO ART oder Med DRA (Bedingung: MedDRA-Lizenz beim Sponsor), die Vor- und Begleittherapien nach dem WHO Drug Dictionary bzw. nach Sponsorvereinbarung gelistet.

4.12. Auswertung und Ergebnispräsentation

Die Analyse einer AWB ist nach Koch et al. [16] komplexer als die von randomisierten Untersuchungen. Die Analyse ist nur möglich auf der Basis anspruchsvoller statistischer Modellierungen. So können u. a. matched-pairs-Techniken, Subgruppenanalysen, Kovarianzanalysen oder Konzepte der Bayesianischen Statistik eingesetzt werden. „Subgruppenanalysen“ sind wichtig in bezug auf Repräsentativität und Sensitivität der Ergebnisse.

4.13. Biometrische Auswertung und biometrischer/medizinischer Bericht

Die Auswertung erfolgt gemäß Analyseplan, der biometrische Bericht gemäß CRO-Template oder nach Sponsorvorgabe. Auf Wunsch kann ein separater medizinischer Bericht als Basis für eine Veröffentlichung erstellt werden.

4.14. Präsentation und Publikation

Die Daten und Ergebnisse sollten unterschiedlich aufbereitet präsentiert werden, je nach Zielgruppe für Sponsor-ADM-Tagung, AWB-Ärzte-Information, Fortbildungsveranstaltungen, Kongresse, Fachtagungen und Publikation in renommierten Fachjournalen.

Die Einhaltung der Qualitätskriterien nach einer Checkliste (Tab. 3) fördert die Akzeptanz bei Fachjournalen und Lesern.

5. Erkenntnisgewinn aus nicht-interventionellen Untersuchungen

Bei der Markteinführung sind praxisrelevante Erkenntnisse oft noch nicht ausreichend verfügbar, denn in kontrollierten klinischen Studien sind die

1. Patientenzahlen für den generellen praktischen Einsatz meist zu klein,
2. Beobachtungszeiten für Langzeitbehandlungen im allgemeinen zu kurz,
3. Patienten, von der definierten Krankheit abgesehen, gesund (keine Multimorbidität, keine Multi-therapie),
4. Patientenpopulationen rigide selektiert unter Ausschluß von Altersgruppen, Geschlecht, Schwangerschaft, Organdefiziten etc.),
5. Anwendungsbedingungen in der Routinepraxis (Compliance, Multimorbidität) nicht widerspiegelt,
6. Studienergebnisse wohl häufig statistisch signifikant, aber seltener praxisrelevant.

Der *Pharmakovigilanz* liefern nicht-interventionelle Untersuchungen bzw. AWB nach Zulassung und Markteinführung neuer Arzneimittel – bei entsprechenden Fragestellungen – frühzeitig wichtige Erkenntnisse zur Häufigkeitsabschätzung bestimmter unerwünschter Ereignisse, zum Erkennen neuer arzneimittelinduzierter Neben- und Wechselwirkungen, zur Nutzen-Risiko-Bewertung, Charakterisierung von bisher ungeprüfter Einflußgrößen, Risikofaktoren (spezielle Altersgruppen, Frauen, Kinder) und neuen Behandlungsindikationen. Subgruppenspezifische Behandlungsergebnisse, insbes. bei multimorbiden Patienten mit Organschädigungen (Niere, Leber, Pankreas) und Stoffwechselerkrankungen, sind weitere wertvolle Sicherheitsinformationen.

Die *Arzneimittelwirksamkeit* gewinnt bei AWB oft neue Erkenntnisse zur Hypothesengenerierung für weitere klinische Studien, insbesondere bezüglich Dosierung, Dosierungsschemata, Darreichungsform, Zusatzindikationen, ebenso zur Lebensqualität und dem Erkennen von tatsächlicher und besonderer Arzneimittelanwendung national/regional, in Klinik, Fachpraxis oder allgemeiner Praxis.

Aus der *Arzneimittelanwendung* ergeben sich Informationen zum generellen Ressourcen-Verbrauch (Zeit, Material, Kontrollen) und zu Behandlungs- / Diagnostik-Maßnahmen. Compliance-Probleme bzw. Non-Compliance können als mögliche Schwachstelle des Produktes (unrealistisches, langfristig nicht einhaltbares Dosierschema) mit AWB frühzeitig erkannt werden, wobei häufig Lösungsmöglichkeiten aus der Praxis auftauchen. Mit AWB können darüber hinaus Kosten von multimorbiden vs. nicht multimorbiden Patienten erhoben und Kosten-Nutzen-Bewertungen erstellt werden, z. B. bei Diabetes (Sport und Diät). Bei präziser Fragestellung und korrekter AWB-Durchführung sind dann eindeutige Outcome-Analysen möglich.

Therapeutisch wichtig ist der bevorzugte Arzneimitteleinsatz bei bestimmten Patientengruppen mit spezieller Anamnese, bei denen die Arzneimitteleinstellung oder Umstellung erfolgt.

Ein in der AWB zufällig erkannter Off-label Use (Indikation, Behandlungsdauer, Dosierung) ist ein generelles Sicherheitsrisiko, ggf. eine Schwachstelle des Produktes und Zulassungsclaims oder ein wichtiger Hinweis darauf, daß entweder dem Medikament mehr zugetraut wird als das Label bzw. die Zulassung erlaubt oder daß eine Versorgungslücke oder ein Wissensdefizit vorliegen. Beim Off-label Use können neue Erkenntnisse für weitere kontrollierte Studien oder Warnhinweise in der Arzneimittelinformation evident werden.

Therapeutisch wertvolle Erkenntnisse sind u. a., wann und nach welchen Kriterien eine Therapie begonnen, fortgeführt, verkürzt oder beendet wird, wann und warum ein Arzneimittel- oder Therapiewechsel stattfindet und wie eine Weiterbehandlung erfolgt.

Der Erkenntnisgewinn für den AWB-Sponsor ist nur dann hoch, wenn er die richtigen, praxisnahen und relevanten Fragen stellt, so daß diese mit validen Daten beantwortet werden können, wie z. B. über

- den bestimmungsgemäßen Einsatz, d. h. Abweichungen von der Zulassung in der Praxis,
- pharmako-ökonomische Daten im Vergleich zu anderen Behandlungskonzepten,
- Konsequenzen aus Behandlungsstrategien der Ärzte für die Arzneimittelsicherheit und -information,
- Erkenntnisse für weitere Aktivitäten (Hypothesen für notwendige Phase-IV-Studien) oder
- praktische Erfahrungen für Beratungsinhalte der Arztinformationen.

Literatur

- [1] Arzneimittelgesetz (konsolidiert, inkl. 14. AMG-Novelle), Bundesgesetzblatt, Teil I, Nr. 73, 15. 12. 2005, S. 3394–3469

- [2] Benson, K., Hartz, A. J., A comparison of observational studies and randomized, controlled trials, *N. Engl. J. Med.* **342**, 1878 (2000)
- [3] Bestehorn, K., Medizinische Register: ein Beitrag zur Versorgungsforschung, *Med. Klin.* **100**, 722 (2005)
- [4] BfArM, Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, 12. 11. 1998; www.bfarm.de/de/Arzneimittel/zull/bekanntm/index.php?more=awb_vorw.php
- [5] Concato, J. et al., A comparison of observational studies and randomized, controlled trials, *N. Engl. J. Med.* **342**, 1887 (2000)
- [6] Dahlkamp, J., Das große Geschäft mit AWBs! Tausende Ärzte erhalten Geld von Pharmafirmen für die Mitarbeit an zumeist sinnloser Forschung – Keiner prüft die Pseudo-Wissenschaft, *Spiegel Online*, 14. 1. 2005
- [7] Eberhardt, R., Söhngen, M. (Hrsg.), *Monitoring und Management klinischer Studien*, 3. Aufl., ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2004)
- [8] Eudravigilance – Pharmacovigilance in the European Economic Area; www.eudravigilance.org/human/index.asp
- [9] Fletscher, R. (Hrsg.), *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendungen*, Ullstein Medical, München (1999)
- [10] Florey, C. D. V, Last, J. M., Anderson, J. B. (Hrsg.), *A dictionary of epidemiology*, Oxford University Press, Oxford (2001)
- [11] Gemeinsamer Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie, medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern, www.vfa.de/de/vfa/kodexliste.html/gemeinsamerstandpunkt.html
- [12] Hans, OLG Hamburg, Anwendungsbeobachtungen, Urteil vom 3. Juni 2004, Az.: 3 U 143/03; *Arzneimittel und Recht* **4**, 169 (2005)
- [13] Haye, R. de la, Herbold, M. (Hrsg.), *Anwendungsbeobachtungen – Leitfaden für die praktische Durchführung*, 2. Aufl., ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2002)
- [14] Hönig, R., Eberhardt, R., Kori-Lindner, C. et al. (Hrsg.), *Anwendungsbeobachtung*, E. Habrich Verlag, Berlin (1998)
- [15] KBV Nordrhein, Anwendungsbeobachtungen – lediglich Marketing-Instrumente? www.kvno.de/mitglieder/arzneimittel/arznarch/arznarch03/03_02/anwenbeo.html
- [16] Koch, A., Windeler, J., Statistische Modelle und die Auswertung von Beobachtungsstudien, *Med. Klin.* **94**, 587 (1999)
- [17] Kodex der Mitglieder des Vereines „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ für die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten, *Bundesanzeiger* Nr. 76, 22. 4. 2004, S. 8732; www.vfa.de/de/vfa/fs-arzneimittelindustrie/fsam-dokumentel/ksa-kodex.html
- [18] Meier, A., Die Anwendungsbeobachtung in der wettbewerblichen Auseinandersetzung, *Arzneimittel und Recht* **4**, 155 (2005)
- [19] Quintapartite „Guidelines for active PMS Studies“ (2004); www.dotpharmacy.co.uk/upppms.html
- [20] Richtlinie 2001/20/EG des EU-Parlamentes und des Rates über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln; europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/L_121/L_12120010501de00340044.pdf
- [21] Richtlinie 2001/83/EG (rev. 2003/63/EG, 2004/27/EG) zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel; europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/L_311/L_31120011128de00670128.pdf
- [22] Richtlinie 2005/28/EG der EU-Kommission zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis; pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_2005_28/DIR_2005_28_DE.pdf
- [23] Sander, A., Epp, A. (Hrsg.), Durchführung von klinischen Arzneimittelprüfungen und Anwendungsbeobachtungen in der Bundesrepublik Deutschland, Merkblatt des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., 4. Aufl., ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2003)
- [24] Spitzenverbände der Krankenkassen, Formular zur AWB-Anmeldung; www.bkk.de/bkk/powerslave_id_489_no_deid_489_p0.html
- [25] Verhaltensempfehlungen für die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten; www.vfa.de/de/vfa/kodexliste.html/verhaltensempfehlungen.html
- [26] Weingärtner, U., *Die Anwendungsbeobachtung in der Apotheke – Methodik und Evaluierung*, 1. Aufl., Govi-Verlag, Eschborn (2005)

Korrespondenz:

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