

# „Points to Consider“ zu Anwendungsbeobachtungen

Empfehlungen des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen

Prof. Dr. Barbara Sickmüller und Dr. Simone Breitkopf\*

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Berlin

Zur Planung, Durchführung, aber auch Publikation von Anwendungsbeobachtungen gibt es umfangreiche Empfehlungen und Publikationen, dennoch besteht immer noch ein erheblicher Diskussionsbedarf, gerade vor dem Hintergrund der häufigen Kritik an diesem wichtigen Instrument in der Arzneimittelforschung.

Während die Akzeptanz von Anwendungsbeobachtungen (AWBs) in Deutschland immer noch problematisch ist, spielen sie auf europäischer Ebene bereits eine zunehmend wichtige Rolle. Die neuere europäische Gesetzgebung fokussiert verstärkt auf die Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung, wodurch gerade AWBs, mit denen Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener Arzneimittel unter Alltagsbedingungen gesammelt werden, das geeignete Instrumentarium darstellen. Auch die deutsche Gesetzgebung wird dies in der zu erwartenden 15. AMG-Novelle aufgreifen und vor allem das Anforderungsprofil an die Anmeldung von AWBs verändern.

Die BPI-Arbeitsgruppe Anwendungsbeobachtungen hat die wichtigsten „Points to Consider zu Anwendungsbeobachtungen“ zusammengestellt, um vor allem denjenigen, die in der Pharma-Industrie tätig sind und sich mit AWBs beschäftigen, eine Unterstützung für Planung, Durchführung, Datenmanagement, Auswertung und Publikation zu geben und damit das Niveau von AWBs in Deutschland anzuheben. Aber auch Ärzte, die sich mit AWBs beschäftigen, finden hier wichtige Informationen.

Unabhängig von sich ändernden nationalen und europäischen Regularien, finden sich in den „Points to Consider zu Anwendungsbeobachtungen“ wichtige Aspekte für das prinzipielle Vorgehen bei der Planung und Differenzierung, für die allgemeine Methodik, die Anfälligkeit für Bias, aber auch die spezifischen Vor- und Nachteile dieses Instruments.

\*) An diesem Beitrag haben mitgewirkt:

Ulrich Beyer (Medac GmbH),  
Gunter Bienert (AKG e. V.),  
Kai Christian Bleicken (AKG e. V.),  
Anja Braschoß (PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH),  
Simone Breitkopf (BPI e. V.),  
Alexandra Buhl-Weller (WALA Heilmittel GmbH),  
Claus Burgardt (Anwaltskanzlei Sträter),  
Markus Finn (Dierks & Bohle Rechtsanwälte),

Franz Hessel (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH),  
Peter Klöpel (CONVENTIS AG),  
Jürgen Medding (Novo Nordisk Pharma GmbH),  
Rudolf Schosser (medcon GmbH),  
Barbara Sickmüller (BPI e. V.),  
Elke von Kleist (B. Braun Melsungen AG),  
RA Herbert Wartensleben (Anwaltskanzlei Wartensleben),  
Michael Weidner (Dr. Schmidt-Felzmann & Kozianka)

Anwendungsbeobachtungen (AWBs) gehören entsprechend dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) zu den nicht-interventionellen Prüfungen (non-interventional studies, NIS). Sie sind ein unverzichtbares Instrument zur systematischen Erfassung von Daten bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel. Trotz der bisher eher heterogenen Qualität der AWBs und des häufigen Vorwurfs, dass AWBs nicht wissenschaftlich seien, sind sie aus guten Gründen seit langem im medizinischen Alltag etabliert. Sie stellen eine Ergänzung zu Interventionsstudien, insbesondere randomisierten kontrollierten klinischen Studien dar und dienen dem Erkenntnisgewinn bei der Beobachtung und Beurteilung von Arzneimitteln bei deren Einsatz unter Routinebedingungen. Der Vorteil von AWBs gegenüber klinischen Studien, in denen eine begrenzte Anzahl von selektierten Patienten nach einem vorgegebenen Behandlungsregime unter standardisierten Bedingungen behandelt wird, besteht darin, dass bei einer AWB eine große Zahl von Patienten beobachtet werden kann, wie sie täglich in der ärztlichen Praxis gesehen wird. Im Rahmen einer AWB dürfen keine Maßnahmen durchgeführt werden, die nicht auch außerhalb der AWB erfolgt wären. Besondere Prüfmuster werden nicht verwendet, der Patient wird mit „seinem“ Medikament (Handelsware) behandelt. Auch wenn der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ recht treffend ist, gibt es häufig Abgrenzungsschwierigkeiten zu anderen „Studiendesigns“, insbesondere zu epidemiologischen Studien sowie zu ebenfalls nach der Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Prüfungen der Phase IV.

Zur Sicherstellung einer hohen Qualität von Design, Durchführung und wissenschaftlichem Inhalt sollten folgende Empfehlungen und Regelwerke Berücksichtigung finden:

- Gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (Gemeinsame Empfehlungen von BfArM und PEI), welche derzeit im Entwurf vom Mai 2007 vorliegen,

- Empfehlungen der Verhaltenskodizes der Arzneimittelindustrie, der Kodex des „Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e. V.“ (AKG) und des „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e. V.“ (FSA) sowie
- international gültige Standards wie die Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) der ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering)<sup>1)</sup> und das STROBE-Statement (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology)<sup>2)</sup>.

## 1. Begriff, rechtliche Grundlagen

**1.1** Das AMG enthält nur wenige Regelungen zur Durchführung von AWBs. Der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ wird lediglich einmal in § 67 Abs. 6 erwähnt, wonach der pharmazeutische Unternehmer

„Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen hat. Dabei sind Ort, Zeit und Ziel der *Anwendungsbeobachtung* anzugeben sowie die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen.“

Nach dem Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG, in Kraft getreten am 01. 04. 2007) wur-

de § 67 Abs. 6 AMG um folgende Sätze ergänzt:

„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 für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht. 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.“

In § 4 Abs. 23 Satz 2 AMG wird klargestellt, dass nicht-interventionelle Prüfungen keine klinischen Studien sind.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien<sup>3)</sup> ermöglichen es unter den Voraussetzungen des § 22 Abs. 3 AMG (etwa, wenn ein Wirkstoff seit mindestens zehn Jahren verwendet und seine Wirkungen und Nebenwirkungen bekannt sind), dass die Ergebnisse von AWBs im Zulassungsverfahren als sog. „anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ vorgelegt und berücksichtigt werden können<sup>4)</sup>. Damit lassen sich die Ergebnisse aus AWBs bei der Nutzen-Risiko-Bewertung (Benefit-Risk-Assessment) von Arzneimitteln einbeziehen.

Nach § 28 Abs. 3a AMG kann die zuständige Bundesoberbehörde den pharmazeutischen Unternehmer durch Anordnung von Auflagen dazu verpflichten, nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung von Arzneimitteln systematisch zu sammeln, zu dokumentieren und auszuwerten. Ein mögliches Instrument zur Erfüllung einer solchen Auflage ist die AWB.

<sup>3)</sup> § 26 AMG.

<sup>4)</sup> Vgl. hierzu auch die „Zweite Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien“, 2004.

<sup>1)</sup> Im Internet abrufbar unter <http://www.ispe.org/>.

<sup>2)</sup> Im Internet abrufbar unter <http://www.strobe-statement.org/>.

**1.2** Nicht-interventionelle Prüfungen fallen auch nicht unter die Richtlinie 2001/20/EG, sondern unter die übliche Anwendung des Arzneimittels, so dass die in der Richtlinie enthaltenen spezifischen Vorschriften über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP) in der Durchführung von klinischen Prüfungen für nicht-interventionelle Prüfungen nicht gelten (Artikel 1 Abs. 1 Satz 2, 2 lit. c) der Richtlinie 2001/20/EG).

**1.3** Prüfungen, die speziell auf die Sicherheit von Arzneimitteln nach der Zulassung fokussiert sind (post-authorisation safety study, PASS), werden in Artikel 1 Abs. 15 der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer englischen Fassung definiert als

“A pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance with the terms of the marketing authorisation, conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorised medicinal product”.

**1.4** „Volume 9 A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union“ enthält Leitlinien zur Durchführung von PASS, speziell von nicht-interventionellen Prüfungen. Dabei wird im Volume 9 A der Begriff „non-interventional“ gleichgesetzt mit „observational“.

**1.5** Nach der geltenden, höchstrichterlichen Rechtsprechung besteht für den pharmazeutischen Unternehmer wie auch den Hersteller von Arzneimitteln eine Produktbeobachtungspflicht („Verkehrssicherungspflicht“; vgl. § 84 AMG, § 1 Produkthaftungsgesetz und § 823 BGB). Dies bedeutet eine Pflicht zur Beobachtung der Umstände der Anwendung, aber auch der Anwender (Arzt und Patient) der Produkte. Zur Wahrnehmung dieser Produkt- und Verbraucherverhaltensbeobachtungspflicht sind insbesondere AWBs geeignet.

## 2. Grundsatz der Nicht-Intervention

Wesentliches Kriterium einer AWB ist, dass die Entscheidung des Arztes zur Verordnung des Arzneimittels getroffen werden muss, *bevor* ein Patient in die AWB aufgenommen wird.

Nicht-Intervention bedeutet, dass die Therapieentscheidung, welches Arzneimittel in welcher Dosierung wie lange verabreicht wird, der ärztlichen Routine bzw. dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechen und klar von der Entscheidung getrennt sein muss, einen Patienten in die AWB einzubeziehen. Eine Zuteilung von Patienten zu bestimmten Behandlungsverfahren darf im Beobachtungsplan nicht festgelegt werden (d. h. keine Randomisierung). Der Grundsatz der Nicht-Intervention bedeutet ebenfalls, dass die AWB keine zusätzlichen, über die ärztliche Routine bzw. den Stand der medizinischen Wissenschaft hinausgehenden diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig machen darf.

**2.1** In § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG wird eine „nicht-interventionelle Prüfung“ definiert als

„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*.“

**2.2** Mit dieser Definition wurde durch das 12. AMG-Änderungsgesetz der entsprechende Begriff aus Artikel 2 Abs. 1 lit. c) der Richtlinie 2001/20/EG (der sich ebenfalls in Volume 9 A Eudralex wiederfindet) nicht wortgetreu übernommen. So wird der Begriff „Nicht-Interventionelle Prüfung“ in der EG-Richtlinie definiert als „eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arz-

neimittel 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.*“

Allerdings sind die Vorgaben aus der EG-Richtlinie in die „Gemeinsame Empfehlungen von BfArM und PEI“ übernommen worden.

**2.3** Die AWB darf keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringen. Allerdings kann der Patient zur Anwendung eines Arzneimittels befragt werden und seine Erfahrungen mit der Anwendung selbst dokumentieren.

In diesem Zusammenhang wird die Definition der „non-interventional study“ in der Richtlinie 2001/20/EG im Volume 9 A wie folgt erläutert und ergänzt:

“In this context it is considered important to clarify that interviews, questionnaires and blood samples may be considered as normal clinical practice.”

Demzufolge können Befragungen des Patienten, das Ausfüllen von Fragebögen durch den Patienten sowie Untersuchungen von Blutproben als normale ärztliche Praxis angesehen werden. Dennoch darf der Arzt durch die AWB nicht in seiner Entscheidung zu diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen beeinflusst werden.

### 3. Beobachtungsplan

AWBs müssen nach standardisierten Kriterien pharmakoepidemiologischer Studien wissenschaftlich geplant und sorgfältig durchgeführt werden, d. h. Planung, Durchführung und Auswertung müssen dem Stand der medizinischen, epidemiologischen und statistischen Wissenschaften entsprechen. Um eine systematische Beobachtung durchführen zu können, muss ein Beobachtungsplan erstellt werden, in dem Vorgaben zur Erhebung der Daten, zu Art und Umfang der Dokumentation, zur Qualitätskontrolle der Daten und zu deren Auswertung gemacht werden.

Die Angaben, die der Beobachtungsplan zu enthalten hat, sind in den „Gemeinsamen Empfehlungen von BfArM und PEI“ beschrieben. Unter anderem ist Folgendes zu beachten:

**3.1** AWBs müssen eine eindeutige wissenschaftliche Fragestellung haben, die im Beobachtungsplan beschrieben ist. Dabei ist auch eine Begründung zu geben, weshalb die Frage durch eine AWB beantwortet werden kann.

Mithilfe von AWBs können Informationen zur Inzidenz und Prävalenz von Ereignissen erhoben werden, z. B. im Bereich der Pharmakovigilanz zur Inzidenz von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen in großen Populationen unter Alltagsbedingungen in einem bestimmten Zeitraum. Es können deskriptive Aussagen zu unerwünschten Wirkungen, Compliance des Patienten und Therapieergebnis unter Routinebedingungen getroffen werden.

AWBs sind ein wichtiges Instrument zur Sicherheitsbewertung eines Arzneimittels nach der Zulassung und immer häufiger Bestandteil von Risiko-Management-Plänen. In diesem Rahmen können z. B. auch von Patienten berichtete Outcomes (patient reported outcomes, PRO) im Sinne von Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit der Patienten, Daten zur Inanspruchnahme von Ge-

sundheitsleistungen sowie andere praxisrelevante Anwendungsdaten erfasst werden.

AWBs führen üblicherweise nicht zu zulassungsrelevanten Wirksamkeitsdaten. Mit den Ergebnissen von AWBs können jedoch deskriptive Aussagen zur Langzeitbehandlung getroffen werden oder zur Behandlung von Subgruppen. Vergleichende Untersuchungen sind grundsätzlich möglich; allerdings können die Patienten nicht durch eine Vorgabe im Beobachtungsplan bestimmten Behandlungsverfahren zugeteilt werden, wie dies bei klinischen Studien üblich ist (z. B. durch Randomisierung). Werden in einer AWB mehrere Gruppen beobachtet und verglichen, sind bei der statistischen Auswertung und der Interpretation der Ergebnisse potentielle Fehlerquellen wie Selektionsfehler und Confoundings zu berücksichtigen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit Daten anderer Populationen (z. B. aus GKV-Daten, Registern oder anderen Quellen) ist aus demselben Grund problematisch. Fragen zu kausalen Zusammenhängen können mit AWBs in der Regel nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind Gruppenvergleiche nur in Kombination mit einem entsprechenden Umgang mit den (bekannten) Fehlerquellen z. B. durch Adjustierung oder Modellierung möglich.

**3.2** Zur Beantwortung der Fragestellung muss festgelegt werden, welche Parameter zu dokumentieren sind. Die Relevanz und der Stellenwert der zu dokumentierenden Parameter im Hinblick auf die Fragestellung sind zu erläutern. Die Art und Weise, wie die Parameter zu dokumentieren sind, z. B. in einem Dokumentationsbogen, ist darzustellen.

Beobachtet wird die Anwendung des Arzneimittels in der ärztlichen Routine, ggf. unter Beachtung offizieller Leitlinien bzw. entsprechender Empfehlungen von Fachgesellschaften. Zwar darf die Planung einer AWB nur innerhalb der in der

Zulassung festgelegten Angaben erfolgen, dennoch können auch Anwendungen außerhalb der zugelassenen Angaben dokumentiert werden, wenn sie in der ärztlichen Routine vorkommen.

Den Off-Label-Gebrauch durch offene Fragen zu erfassen, um ihm bei Bedarf mit geeigneten Maßnahmen entgegenzutreten zu können, ist Teil der Produktbeobachtungspflicht. Keinesfalls darf die AWB den Arzt jedoch dazu verleiten oder gar auffordern, außerhalb der zugelassenen Angaben zu behandeln. Soweit Indikationsvorgaben gemacht werden, müssen diese daher der zugelassenen Indikation entsprechen; allerdings sind offene Fragen zur Erfassung eines zulassungsüberschreitenden Gebrauchs möglich.

**3.3** Es muss festgelegt werden, welche Patienten – für die der/ein Arzt bereits völlig unabhängig von der AWB eine Therapieentscheidung getroffen hat – für die Dokumentation ausgewählt werden sollen.

Gemäß der oben genannten Fragestellung interessieren für die Datendokumentation nicht immer alle Patienten, die gemäß der Therapieentscheidung des Arztes das entsprechende Arzneimittel erhalten. Deshalb können aus der Gesamtpopulation auch Subpopulationen nach bestimmten Selektionskriterien herausgegriffen und beobachtet werden. Auch im Rahmen der statistischen Auswertung können Subpopulationen durch geeignete Stratifizierungen ausgewählt und untersucht werden, wenn dies vorab im Beobachtungs- und Auswertungsplan beschrieben wurde.

**3.4** Um adäquate Aussagen bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern zu können und eine möglichst große externe Validität zu erzielen, 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.

**3.5** Die Anzahl der einzubeziehenden Patienten ist zu begründen. Im Allgemeinen kann man davon ausgehen, dass die Aussagekraft der AWB um so größer ist, je größer die beobachtete Population ist.

Die Anzahl der zu beobachtenden Patienten ist abhängig von der Fragestellung der AWB und sollte mit anerkannten statistischen Methoden der Fallzahlberechnung ermittelt werden. Die statistische Auswertung ist zu beschreiben und ein Auswertungsplan zu erstellen, um eine Analyse der zu untersuchenden Zielgrößen zu ermöglichen.

**3.6** Es müssen Systeme zur Qualitätssicherung zum Einsatz kommen, die die Validität der erhobenen Daten sicherstellen. Dazu gehört auch die Information und Schulung des Arztes über Sinn und Zweck der AWB und über das Ausfüllen der Beobachtungsbögen. Eine Überprüfung der Datenqualität kann z. B. durch Monitoring mittels Telefoninterviewtechnik an einer angemessenen Stichprobe erfolgen, wodurch auch der Datenschutz und die Anonymität der Patienten gewahrt werden.

**3.7** Weitere Angaben, die ein Beobachtungsplan enthalten muss, sind Zeitraster und Dauer der AWB, Regelung von Verantwortlichkeiten sowie Regelungen zur Berichtserstellung, wie auch Maßnahmen zum Erreichen der Repräsentativität von Ärzten und Patienten in Relation zur Fragestellung.

Des Weiteren wird für die Erstellung des Beobachtungsplans wie auch für die Durchführung der AWB die Etablierung geeigneter standardisierter firmeninterner Arbeitsanweisungen empfohlen.

---

#### 4. Design einer AWB

---

**4.1** Nicht-interventionelle Untersuchungen wie AWBs sind nicht experimentell, sondern quantitativ deskriptiv und explorativ. Sie dienen häufig der Hypothesengenerierung.

Klinische Studien sind demgegenüber analytisch, empirisch-schlussfolgernd und können Hypothesen überprüfen. Eine AWB hat daher im Regelfall eine geringere wissenschaftliche Aussagekraft (Evidenz) als eine randomisierte klinische Studie.

**4.2** AWBs können unterschiedliche Designs haben. Typische Studiendesigns für AWBs sind Längsschnittstudien, mit denen Aussagen zur Inzidenz (wie z. B. zum Auftreten von Nebenwirkungen über einen begrenzten Zeitraum in einer definierten Population) gemacht werden können oder auch vergleichende Kohortenstudien (die definierte Populationen – Kohorten – miteinander vergleichen). Bei Gruppenvergleichen ist auf eine Beobachtungsgleichheit der Gruppen zu achten.

**4.3** AWBs haben in der Regel prospektiven Charakter. Sie können jedoch abhängig von der Fragestellung und den zur Verfügung stehenden Daten einen zurückverlegten Anfangspunkt aufweisen (retroaktiv: Therapiebeginn vor Beginn der AWB, prolektiv: Therapiebeginn zeitgleich mit AWB).

**4.4** AWBs können auch Verzerrungen durch systematische Fehler (Bias) aufweisen. Ein Bias kann die folgenden Studienelemente betreffen: Studienpopulation (Selektionsbias, Attributionsbias), Datenerhebung (Misklassifikationsbias, Interviewerbias, bei retroaktivem Design auch Recallbias), Datenauswertung, -interpretation (methodische Fehler, Extrapolation).

---

#### 5. Patientenaufklärung/ -einwilligung und Beteiligung einer Ethikkommission

---

**5.1** Hinsichtlich der Therapieentscheidung ist eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende Information des Patienten *nicht* erforderlich.

**5.2** Im Hinblick auf die Verwertung der Patientendaten kann es erforderlich sein, eine Patienteneinwilligung schriftlich einzuholen, sofern dies datenschutzrechtlich erforderlich ist. Dies ist auch erforderlich, wenn die Qualitätssicherung durch Quelldatenprüfung erfolgt. Es sind die datenschutzrechtlichen Bestimmungen zu berücksichtigen.

**5.3** Ein Votum durch eine Ethikkommission ist für eine AWB arzneimittelrechtlich nicht vorgeschrieben. Sollten jedoch Unsicherheiten hinsichtlich des Umfangs der Datenerhebung oder des Umgangs mit Patientendaten bestehen, sollte sich der pharmazeutische Unternehmer an eine Ethikkommission wenden.

**5.4** Die an AWBs teilnehmenden Ärzte unterliegen, abhängig von der jeweiligen Berufsordnung ihrer zuständigen Ärztekammer, ggf. der Pflicht, sich durch die zuständige Ethikkommission beraten zu lassen (siehe auch Musterberufsordnung der Bundesärztekammer, § 15 Abs. 1 Forschung). Neben dieser Pflicht besteht jedoch keine Pflicht, eine Zustimmung der Ethikkommission einzuholen. Der pharmazeutische Unternehmer kann die Beratung stellvertretend für die teilnehmenden Ärzte bei den zuständigen Ethikkommissionen beantragen.

---

#### 6. Anzeigepflicht, Studienregister

---

**6.1** Nach § 67 Abs. 6 AMG ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Es sind Ort, Zeit und Ziel der AWB anzugeben sowie die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen.

**6.2** Darüber hinaus sollen mit Prüfungsbeginn Informationen über die beabsichtigte AWB (Projekttitle, Zielsetzungen, Name des Projektleiters, geplante Zahl der beteiligten Zentren sowie die angestrebte Fallzahl und Beobachtungsdauer) in ein öffentlich zugängliches Register eingestellt werden (in Anlehnung an die gemeinsame Erklärung des europäischen (EFPIA), des internationalen (IFPMA), japanischen (JPMA) und US-amerikanischen (PhRMA) Pharmaverbandes von 2005, aktualisiert in 2008 zur Registrierung klinischer Prüfungen (Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases)<sup>5)</sup>.

Eine Genehmigungspflicht für die Durchführung der AWB durch die zuständige Bundesoberbehörde besteht nicht.

---

## 7. Vergütung

---

**7.1** Grundsätzlich ist für eine AWB ein schriftlicher Vertrag mit den Ärzten bzw. den Einrichtungen, bei denen die Ärzte tätig sind, abzuschließen. Bei der Gestaltung der Verträge ist § 67 Abs. 6 AMG zu beachten. Die dort geregelte Anzeigepflicht (vgl. hierzu oben 6.) wurde durch das GKV-WSG erweitert. Sofern beteiligte Ärzte Leistungen zu Lasten der GKV erbringen, sind pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen auch die Art und die Höhe der an die Ärzte geleisteten Entschädigungen anzuzeigen und eine Kopie der vereinbarten Verträge zu übersenden.

**7.2** Neben diesem formellen Erfordernis regelt der durch das GKV-WSG angefügte § 67 Abs. 6 Satz 3 AMG nunmehr auch Vorgaben für die Bemessung von Entschädigungen an beteiligte Ärzte:

<sup>5)</sup> Im Internet abrufbar unter [http://clinicaltrials.ifpma.org/fileadmin/files/pdfs/DE/DE\\_November\\_2008\\_Aktualisierung\\_Selbstverpflichtung\\_CT.pdf](http://clinicaltrials.ifpma.org/fileadmin/files/pdfs/DE/DE_November_2008_Aktualisierung_Selbstverpflichtung_CT.pdf).

„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 für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht.“

Um dies und die Angemessenheit der vereinbarten Vergütung plausibel begründen zu können, sollte sich die Vergütung grundsätzlich am erforderlichen Zeitaufwand orientieren. Zu honorieren ist der Aufwand, der über die Regelversorgung hinausgeht (zusätzliche Dokumentation). Die Bemessung sollte in Anlehnung an die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) erfolgen. Außerdem ist zu beachten, dass bei Wirtschaftlichkeitsprüfungen insbesondere Ärzte einbezogen werden, die an AWBs teilnehmen (siehe auch Musterberufsordnung der Bundesärztekammer, § 33 Ärzteschaft und Industrie).

---

## 8. Verantwortung für AWBs innerhalb pharmazeutischer Unternehmen

---

AWBs sind gerade deshalb in Kritik geraten, weil sie häufig von Marketingabteilungen initiiert und betreut worden sind und ihnen damit die wissenschaftliche Qualifikation abgesprochen und ausschließliche Nutzung zu Marketingzwecken nachgesagt wurde. Daher ist es grundsätzlich empfehlenswert, die Verantwortung für AWBs im Bereich der medizinischen (Med.-Wiss.) Abteilung eines Pharmaunternehmens anzusiedeln. Sollte dies aufgrund struktureller Bedingungen im Unternehmen nicht möglich sein, sollte zur Planung, Durchführung, Auswertung sowie Qualitätssicherung von AWBs die medizinische Abteilung hinzugezogen werden. Der für die Pharmakovigilanz Verantwortliche muss bei der Planung und Durchführung von AWBs immer einbezogen werden.

---

## 9. Berichte und Veröffentlichung

---

Die Durchführung von AWBs muss in den periodischen Sicherheitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR, s. hierzu § 63 b Abs. 5, 7 AMG und § 63 b Abs. 8 AMG, vgl. auch 5. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch vom 05. 12. 2007 des BfArM/PEI sowie deren Bekanntmachung vom 14. 09. 2005 zur Erläuterung der gesetzlichen Vorlagefristen) erwähnt werden. Des Weiteren müssen die Ergebnisse im PSUR dargestellt und in die Nutzen-Risiko-Bewertung miteinbezogen werden.

Die Ergebnisse der AWB sind innerhalb einer angemessenen Frist, möglichst binnen 12 Monaten nach Abschluss der Prüfung zu veröffentlichen, bevorzugt in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift. Ist dies nicht möglich, wird empfohlen, die Ergebnisse in anderer geeigneter Form, z. B. via Internet zur Verfügung zu stellen.

Hinsichtlich der Berichtsform für AWBs, die Fragestellungen im Bereich der Pharmakovigilanz beinhalten, wird auf die Empfehlungen für einen Report in Volume 9 A Eudralex sowie auf das STROBE-Statement hingewiesen.

---

## 10. Dokumentation/ Archivierung

---

Die Pflicht zur Dokumentation der Anwendung eines Arzneimittels sowie der beobachteten Ergebnisse einer Behandlung obliegt dem behandelnden Arzt.

Gemäß den Empfehlungen des BfArM sollte die Archivierung der Unterlagen der AWBs beim Unternehmer für 10 Jahre erfolgen.

BPI-Arbeitsgruppe Anwendungsbeobachtungen.

### Korrespondenz:

Dr. med. Simone Breitkopf,  
Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e.V.,  
Friedrichstr. 148,  
10117 Berlin (Germany),  
e-mail: sBreitkopf@bpi.de