

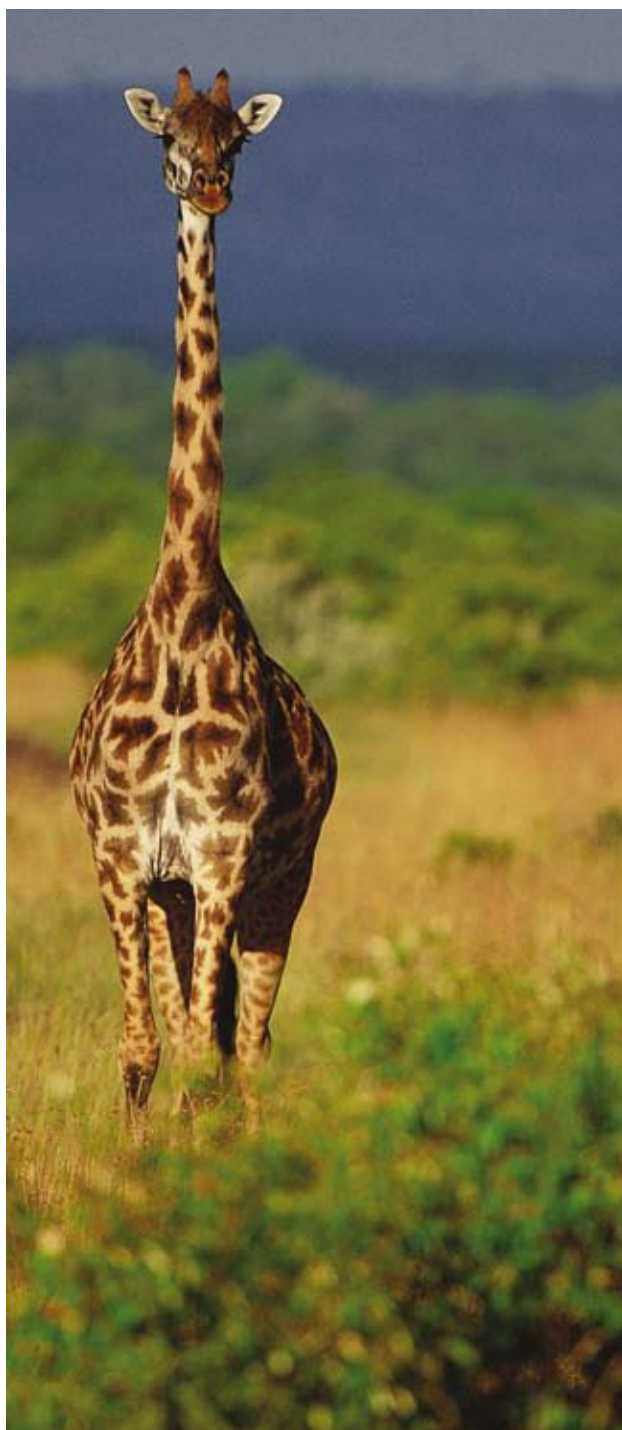
# Nichtinterventionelle Untersuchungen

## Formen, Methoden, Abgrenzungen

---

Anders als bei kontrollierten klinischen Studien soll bei nichtinterventionellen Untersuchungen die Wirksamkeit eines Medikamentes unter Alltagsbedingungen beobachtet werden.

---



Nichtinterventionelle Untersuchungen beschäftigen sich mit der „*Effectiveness*“, der Sicherheit, Unbedenklichkeit und dem Nutzen eines Arzneimittels nach der Zulassung. Es geht dabei um die Erfahrungen in der Praxis und um relative Größen im Vergleich zu anderen Mitteln und Verfahren – auch abhängig von der Prädisposition und von Begleiterkrankungen des einzelnen Patienten. Diese Informationen sind häufig erst in der breiten praktischen Anwendung im Vergleich zu therapeutischen Alternativen bestimmbar und können zumeist nicht zur Zulassung, sondern erst nach einigen Jahren der Anwendung in Erfahrung gebracht werden.

### **NICHT-INTERVENTIONELLE UNTERSUCHUNGEN/ STUDIEN (NIS/AWB)**

Nichtinterventionelle Untersuchungen/Anwendungsbeobachtungen sind nach dem 15. Arzneimittelgesetz § 4 Abs. 23, Satz 2 „*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*“.

Nach § 67 (6) „*hat der pharmazeutische Unternehmer derartige Untersuchungen ... den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. ... Dabei sind Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der Anwendungsbeobachtung anzugeben. Ärzte müssen namentlich benannt werden und finanzielle Vereinbarungen müssen offen gelegt werden.*“

### **EPIDEMIOLOGISCHE METHODEN**

Nichtinterventionelle Untersuchungen sollen nach epidemiologischen Methoden ausgewertet werden. Diese sind nachzulesen in den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) von der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE).

Die 11 Leitlinien der DAE erfassen: Ethik, Forschungsfrage, Studienplan, Probenbanken, Qualitätssicherung, Datenhaltung und Datendokumentation, Auswertung,

## NICHTINTERVENTIONELLE STUDIEN

Datenschutz, Vertragliche Rahmenbedingungen, Interpretation, Kommunikation und Public Health.

Zu jeder Leitlinie liegen teilweise auch zahlreiche Detailempfehlungen vor.

Die Leitlinie 7 „Auswertung“ fordert so u. a. die Verwendung adäquater Methoden, keine unangemessene Verzögerung, eine vollständige Datenaufbewahrung in reproduzierbarer Form über mindestens 10 Jahre, die Auswertung selbst auf der Grundlage des Auswertekonzepts: zügig, valide, transparent und jederzeit für Dritte nachvollziehbar. Die Empfehlungen zur Leitlinie 7 lauten:

- (7.1) Auswertung zu den Fragestellungen nur nach zuvor erstelltem Analyseplan, die Empfehlung,
- (7.2) Zwischenauswertungen nur begründet durchführen, die Empfehlung,
- (7.3) Auswertungen vor Publikation nur nach Gegenprüfung und eine Archivierung der Daten und Programme vollständig in reproduzierbarer Form.

### HÄUFIGKEITSMASSE BEI AWB/NIS

- **Inzidenz** ist die Anzahl Neuerkrankter im Zeitraum x beobachtete Personengruppe
- **Prävalenz** ist die Anzahl Kranker zu Zeitraum/Zeitpunkt x beobachtete Personengruppe
- **Mortalität** ist die Anzahl Todesfälle im Zeitraum x beobachtete Personengruppe
- **Letalität** ist die Anzahl Todesfälle im Zeitraum x Anzahl Erkrankter

### UNTERSUCHUNGSDESIGNS

Im Rahmen von Nichtinterventionellen Untersuchungen können mehrere, unterschiedliche Studienformen bei gleicher Fragestellung Verwendung finden.

Es ist keine Randomisierung von Teilnehmern, sondern nur eine Randomisierung von „Beobachtungsstellen“ möglich.

#### Fall-Bericht (case report, case series)

Der Fall-Bericht ist eine Methode zur systematischen Informationsgenerierung und betrifft die Untersuchung einzelner Patienten (ggf. kleine Serien), wobei eine Kontrollgruppe in der Regel fehlt. Der Fall-Bericht ist keine Studie und keine Interventionelle Untersuchung im klassischen Sinne. Fallberichte können in einer Publikation zusammengefasst und dann gemeinsam bewertet werden.

Die Contergan-Missbildungen wurden so erst durch gesammelte Fallberichte erkannt und dann in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie (s. u.) verifiziert.

#### Fall-Kontroll-Studie (case-control study)

Eine Fall-Kontroll-Studie ist nichtexperimentell und wird immer retrospektiv bei einer Stichprobe durchgeführt. Zumeist werden „Erkrankte“ mit „Nicht-Erkrankten“ in

Bezug auf eine Exposition verglichen (Arzneimittel, Begleitmedikationen oder Noxen wie Rauchen). Untersuchungsziel ist nicht eine angenommene Kausalität sondern eine neue Erfahrung, d. h. man kann nur eine Korrelation zwischen Risikofaktor und Erkrankung erkennen. Zumeist werden Patienten und Kontrollen nach Krankheits-Status (oder anderen Faktoren wie Arzneimitteleinnahme) ausgewählt.

Mit einer Fall-Kontroll-Studie konnte die Beziehung zwischen Tabakrauchen und Lungenkrebs erstmals eindeutig nachgewiesen werden.

#### Kohorten-Studie (cohort study)

In Kohorten-Studien (so genannte Longitudinal-/Follow-up-Studien, quasiexperimentelle Studien) werden prospektiv oder retrospektiv Personen mit und ohne Exposition gegenüber einem Risikofaktor ausgewählt und dann bezüglich z. B. des Auftretens der Erkrankung über einen definierten Zeitraum überwacht. Dabei können Kontrollen ohne Randomisierung oder Untersuchungen mit so genannten historischen Kontrollen oder mit einer alternierenden Medikamentenzuteilung gewählt werden. Bei retrospektiven Kohorten-Studien sind Exposition und Auftreten der bestimmten Erkrankung zum Studienzeitpunkt bereits erfolgt, bei prospektiven hingegen nur die Exposition.

Das bekannteste Beispiel für eine Kohortenstudie ist die so genannte Framingham Heart Study, die den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht.

#### Querschnitts-Studie (cross sectional study)

Bei einer Querschnitts-Studie werden die Daten einer Exposition und/oder Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben. Sie dient hauptsächlich der Generierung von Hypothesen. Viele allgemeinmedizinische Studien können Querschnittsstudien sein, wenn es nur darum geht, eine Prävalenz zu bestimmen.

Dieser Studientyp ist in seiner Aussage bezüglich der Bewertung einer Kausalität zwischen Ursache und Wirkung sehr schwach.

Eine Querschnittsstudie liegt z. B. vor, wenn Blutdruckmessung (Messung der Exposition) und Angina pectoris (Erkrankung) bei jedem Patienten gleichzeitig beurteilt werden (Messung und Fragebogen zur Symptomatik in einer Sitzung).

#### Pharmako-ökonomische Studie

(pharmacoeconomic study)

Die Pharmakoökonomie ist eine empirische, interdisziplinäre Wissenschaft an der Schnittstelle zwischen Medizin, Ökonomie und Statistik.

Bei pharmako-ökonomischen Untersuchungen geht es um Wirksamkeits- und Kostenvergleiche bei gleicher, definierter Indikation mit konkurrierenden Arzneimitteln oder anderen Therapieverfahren. Die Parameter der Be-

obachtung sind Einheiten/Kosten. Neben prospektiven experimentellen Untersuchungen auf der Basis von Einzelfalldaten sind auch nichtinterventionelle Beobachtungen, retrospektive Untersuchungen, Metaanalysen und Modellrechnungen möglich.

Für diese Untersuchungen werden 3 Datenarten benötigt und miteinander kombiniert: Behandlungsergebnisse und Nebenwirkungen von Behandlungen (z. B. Besserungsraten, Heilungsraten, Lebensverlängerung oder kostenträchtige Komplikationen), Ressourcenverbrauch unter der jeweiligen Therapie, z. B. Anzahl und Art von Arztbesuchen, Anzahl und Dauer von Krankentagen/Krankenhausaufenthalten, Kosten/Nachfolgekosten (z. B. verursacht durch aufgetretene Komplikationen) und Kosten bzw. Preise der einzelnen Ressourcen in Einheiten wie Krankenhaustage, Arztbesuche, Medikamentenverbrauch etc..

Die Daten werden heute insbesondere für das IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln nach dem SGB V benötigt.

**REGISTERSTUDIE/REGISTER**

Register-Studien sind epidemiologische, zumeist retrospektive Untersuchungen, in deren Rahmen praxisbezogene Daten zu Diagnose und Therapie in einem Register vollständig erfassten Population in einem definierten Indikationsgebiet erhoben werden.

Man unterscheidet: Arzneimittel-Register, Patienten-Register und Krankheits-Register.

Die Register sind Instrumente der epidemiologischen Forschung, wobei heute die Bereiche der Qualitätssicherung und der Versorgungsforschung hinzukommen.

In Public Health fließen unterschiedliche Forschungsaktivitäten ein, die sich in den jeweiligen Forschungsaktivitäten unterscheiden und darüber hinaus durch spezifische Charakteristika gekennzeichnet sind.

Registerstudien eignen sich u. a. zur Gewinnung von Daten zu Nutzen, Lebensqualität, Therapiekosten und Arzneimittelsicherheit.

**POST MARKETING SURVEILLANCE (PMS) STUDIES**

PMS-Studien werden vor allem bei Medizinprodukten durchgeführt gemäß der Recommendation NBMED/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 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

Anzeige



**Wir verwirklichen Ihre Studienidee**

*Die Durchführung von klinischen Prüfungen und Studien sowie die Qualifizierung von Fachpersonal benötigt ein Höchstmaß an wissenschaftlichem und organisatorischem Know-how. Dies haben wir in der CenTrial GmbH gebündelt und unterstützen Sie in den folgenden Bereichen:*

- Studienassistentenz
- Monitoring
- Medical Writing
- Datenmanagement
- Pharmakovigilanz
- Site Management
- Organisation von Seminaren oder Studientreffen
- Netzwerk niedergelassener Ärzte (Forschungsverbund CenTrial – Studienpraxen)

**Unsere Seminare 2010**

Ihr persönliches Qualifizierungsprogramm

Symposium:	
■ GCP-konforme Archivierung	April
Studienassistentenkurse	Juni, Juli
Prüfarztkurs	Juni
GCP-Training	April, Juni
Klinische Studientage:	
■ GCP-konformes Datenmanagement	Mai
■ Nicht-Interventionelle Studien	Mai
■ Gefahrgutversand	Mai
■ Führen eines TMF	Juni
■ Projektmanagement/Budgetplanung	Juni
Intensivseminare:	
■ Auswirkungen der 4. MPG-Novelle	April
■ Pharmakovigilanz	Juni
6. Universitätslehrgang:	
MSc Clinical Research	Start: September '10

Weitere Infos anfordern unter: [fortbildung@centrial.de](mailto:fortbildung@centrial.de)

**KONTAKT**

**CenTrial GmbH**  
 Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter  
 Otfried-Müller-Straße 45 · 72076 Tübingen  
 Telefon +49 7071 29-72262  
 Telefax +49 7071 29-5158  
 E-Mail: [sekretariat@centrial.de](mailto:sekretariat@centrial.de)  
[www.centrial.de](http://www.centrial.de)



## NICHTINTERVENTIONELLE STUDIEN

Medizinprodukte und Anwenderzufriedenheit. Weitere Informationen aus PMS-Studien dienen der Bestätigung von Vigilance-Berichten, sowie Erkenntnissen über Fehlgebrauch, of label use etc..

### Post-Authorisation Safety Study (PASS)

PASS können nach dem 15. AMG (§ 28) im Rahmen des Risikomanagementsystems nach der Zulassung von der Bundesoberbehörde (BOB) mit Vorgaben angeordnet werden als Phase IV oder NIS/AWB. Es sollen nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und der BOB über die Ergebnisse dieser Untersuchung innerhalb einer bestimmten Frist berichtet werden. Eine PASS dient gezielt und ausschließlich der

Arzneimittelsicherheit. Eine PASS ist eine Sonderform, die je nach Studiendesign (Ausrichtung, Planung und Zielsetzung) als nichtinterventionelle Studie oder als klinische Prüfung der Phase IV durchgeführt wird. Beobachtungsplan bzw. Studienprotokoll und Beobachtungsbogen/CRF sind zur Abgrenzung entscheidende Punkte.

PASS basieren auf einem expliziten Prüf- bzw. Beobachtungsplan und einem Prüfprotokoll zur Datenerfassung. PASS dienen der

- Ermittlung der Häufigkeit von bereits bekannten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Praxisbedingungen,
- Identifizierung bisher noch nicht bekannter, seltener Sicherheitsprobleme, die aufgrund der begrenzten Patientenzahlen in klinischen Studien nicht erfasst werden konnten,

Charakteristika	Klinische Studie Phase IV inkl. ITT	AWB/NIS (PMS/PASS)	Register
Zielsetzung	AM-Wirksamkeit AM-Unbedenklichkeit AM-Sicherheit	AM-Sicherheit AM-Anwendung Lebensqualität	Ursachen Effizienz Kosten, Lebensqualität
Fokus	Randomisierte, kontrollierte Studie Wirksamkeit/Sicherheit	Praxisbedingungen Wirksamkeit/ Unbedenklichkeit	Wirklichkeit
Bezug	Arzneimittel	Arzneimittel ggf. Krankheit	Patienten/Krankheiten ggf. Arzneimittel
Intervenierend	Ja	Nein	Nein
Patientenkollektiv	Auf Prüfplan beschränkt	gemäß Fachinformation	Offen
GCP-Vorgaben	Obligat	Ja, in Anlehnung	Ja, in Anlehnung
BOB-Genehmigung EK-Zustimmung	Obligat	Nein	Nein
Meldung bei Landesbehörde/KV/ Kassen/BOB	Landesbehörde/BOB	KBV/Spitzenverband der Kassen/BOB	Nein
Dokumentation	Protokoll (CRF)	Beobachtungsbogen	Registerblatt
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Obligat	Möglich, nach Fachinfo	Möglich, nach Fachinfo
Komorbidität	Ggf. selektiv	Zumeist	Ja
Patientenaufklärung/ -einwilligung	Obligat	Nein, aber empfohlen	Ggf.
Vergleichspräparat/ Kontrollgruppe	Ja	Möglich, nicht randomisiert	Nein
Randomisation der Medikation	Ja	Nein	Nein
Patientenpopulation	Sehr eng/eng	Breit	Sehr breit
Dauer je nach Medikation	Kurzfristig/lang Wochen/Monate	Monate ggf. Jahre	Jahre
Studienmedikation bereitgestellt (kostenlos)	Ja, durch Sponsor	Nein	Nein
Begleitmedikation	Ggf. selektiv/ggf. ja	Ja, möglich	Ja
Monitoring	Obligat	Ja, Sponsor/CRO ggf.	Nein (ggf. CRO)
Datamanagement Statistische Auswertung	Obligat	Unabdingbar	Unabdingbar
Ökonomische Endpunkte Quality-of-Life-Endpunkte	Möglich	Häufig/sinnvoll	Häufig
Abschlussbericht	Obligat	Ja	Ja, nicht obligat

- Untersuchung/Einschätzung möglicher Risiken bei der Anwendung innerhalb der zugelassenen Indikationen bei bestimmten Patientengruppen (z. B. alte/sehr alte Menschen, Patienten mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Schwangere, Stillende),
- Bestätigung des erwarteten Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels in der Praxis, auch im Vergleich zu anderen Medikamenten in dieser Indikation.

## KLINISCHE STUDIE VS. AWB (PMS/PASS) VS. REGISTER

Die Charakteristika von klinischen Phase-IV-Studien und Post Marketing Surveillance (PMS) Studies bzw. Post-Authorisation Safety Study (PASS) und Registern sind wichtige Abgrenzungsmerkmale zur Auswahl des optimalen Studiendesigns (siehe Tabelle).

## FAZIT

Der Einsatz qualifizierter, differenzierter AWB/NIS lohnt sich für Pharmaunternehmen, denn sie sind wichtige Instrumente der Versorgungsforschung und Arzneimittelsicherheit. Sie sind häufig Auflagen der Zulassung.



**DR. MED. CLAUS KORI-LINDNER**  
KoLi – Med.-Wiss.-Service  
Mettenstr. 11  
D-80638 München  
Tel.: +49 89-538 01 94  
E-Mail: kori-lindner@t-online.de

## LITERATUR

- [1] 15. AMG-Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990), in Kraft getreten am 23. Juli 2009
- [2] 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
- [3] Eberhardt R, Kori-Lindner C: Nichtinterventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen) Formen, Ziele, Inhalte und Qualitätsstandards von Anwendungsbeobachtungen in der Zukunft, Pharm. Ind.; 68: 542-550 (2006).
- [4] Dietrich ES: Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet, PharmacoEconomics 7 (1) 3-14 (2009)
- [5] Kori-Lindner C, Eberhardt R: Planung und Durchführung von nicht-interventionellen Untersuchungen bzw. Anwendungsbeobachtungen – Aktuelle regulatorische Änderungen, neue Empfehlungen, Hinweise für die Anwendung in der Praxis, Pharm. Ind. 69: 1239-1247 (2007)
- [6] Zunft H-J: Ernährungsepidemiologie, Vorlesung Uni Wien (SS 2003)
- [7] Kienle GS: Kiene H: Zur Methodik der Einzelfallbeschreibung. Der Merkurstab, Heft 3, 239-242 (2009)

Weitere Publikationen von Dr. med. Claus Kori-Lindner und Dr. med. Reinhild Eberhardt finden Sie unter [www.dzkgf-weiterbildung.de](http://www.dzkgf-weiterbildung.de) mit dem **QuickCode DR0003**. Bitte geben Sie diesen 6-stelligen Code ganz oben links in das Feld „QuickCode“ ein und klicken Sie dann auf „los“.



**DR. MED. REINHILD EBERHARDT**  
Dr. Eberhardt • Clinical Research  
Mettenstr. 11  
D-80638 München  
Tel.: +49 89 1781811  
E-Mail: reb@eberhardt-clinical-research.de

— Anzeige —

Über 20 Jahre erfolgreich in der Klinischen Forschung, über 10 Jahre spezialisiert im Medical Imaging

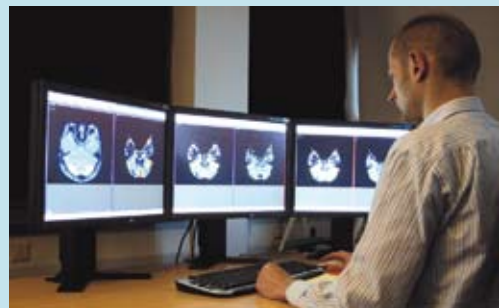
## Medical Imaging CRO

**MEDIDATA**

Der Umgang mit den Bilddaten der modernen Untersuchungsverfahren erfordert ein hohes Maß an Expertise in der Radiologie und das dazugehörige spezielle Equipment. Hinzu kommen die GCP-spezifischen Anforderungen an die Software. MEDIDATA erfüllt die aktuellen Standards und hat mit seinem validierten und speziell für die Klinische Forschung entwickelten Programmsystem CIPAS® neue Maßstäbe gesetzt. Das Bilddaten-gestützte Therapie-Monitoring auf Basis von Parameter-Imaging-Verfahren wird durch das Modul PIVIEWER® unterstützt.

Schwerpunkte sind dabei die **Onkologie, ZNS-Forschung, Rheumatologie und Radiologie (Kontrastmittel)**.

Für Off-Site-Assessments bzw. Blind-Read-Projekte stehen in Heidelberg und Konstanz speziell eingerichtete Räumlichkeiten zur Verfügung. Durch Kooperationen mit renommierten Kliniken der Umgebung sowie ein erfahrenes Team von Spezialisten wird ein professioneller Ablauf der Projekte sichergestellt.



Kontakt: [www.medidata.de](http://www.medidata.de), eMail: [info@medidata.de](mailto:info@medidata.de), Tel. 07531 9423 800 (Dr. Albrecht Möller)