

Nicht-interventionelle Studien in der klinischen Forschung: Qualität gewinnt

Nicht-interventionelle Studien (NIS) in der klinischen Forschung sind Untersuchungen, in deren Rahmen Erkenntnisse anhand epidemiologischer Methoden gewonnen werden. Dieses Konzept eignet sich vor allem dazu, medizinisch relevante Daten bei der Anwendung von Arzneimitteln im klinischen Alltag zu generieren.



Typische Fragestellungen betreffen die Verschreibungsgewohnheiten der Ärzte, die Akzeptanz und Einnahmetreue bei den Patienten, die Lebensqualität unter Therapie oder die Untersuchung von Wechselwirkungen. Auch die Entdeckung bisher unbekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist häufig Ziel für die Durchführung von NIS. Statistische Überlegungen führen allerdings zu dem Schluss, dass zur Entdeckung einer seltenen Nebenwirkung, die bei einem von 2.000 Patienten auftritt, im Extremfall eine Stichprobe von 10.000 Patienten untersucht werden muss,^[1] eine Zahl, die auch in NIS nicht immer erreicht wird. Wichtig ist daher ein ausgeklügeltes Studiendesign mit einem sinnvollen statistischen Konzept, um durch geeignete Beobachtungsgruppen und Auswertungsverfahren zu tragfähigen Aussagen zu kommen. Unter NIS werden häufig Anwendungsbeobachtungen verstanden. Diese sind i.d.R. Kohortenstudien. Zum Spektrum der NIS gehören auch Fall-Kontrollstudien oder Querschnittsstudien. Auch Studien mithilfe von Registern oder Datensammlungen zu Krankheitsausprägungen gehören dazu. NIS können auch von Zulassungsbehörden im Rahmen einer Zulassung zur Auflage gemacht werden, z. B. um die Sicherheit eines bisher noch wenig bekannten Produkts besser und systematischer einschätzen zu können (z.B. PASS = postauthorization safety study).

Für den Einsatz der verschiedenen Studienkonzepte gibt es viele Beispiele in der Literatur, die zeigen, dass bei richtiger Wahl des methodischen Ansatzes medizinisch relevante Ergebnisse zu erwarten sind.^[2,3,4] Es ist erkennbar, dass trotz des niedrigeren Evidenzgrads dieser Studiendesigns entscheidungsrelevante medizinische Daten erhoben und diese auch hochrangig veröffentlicht werden können.

Verbesserte Qualitätsstandards für NIS mithilfe verschiedener Empfehlungen

Seit Juli 2010 gibt es die „Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen“ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinproduk-

te (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Sie geben eine ausführliche Hilfestellung für die sachgerechte Ausführung von „Anwendungsbeobachtungen“. Die Empfehlungen erläutern die wesentlichen Merkmale der Nichtintervention und damit die Abgrenzung der Anwendungsbeobachtung zu einer klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz. Sobald eine Intervention im Sinne der Empfehlungen von BfArM und PEI vorgenommen werden soll – und darunter fällt z.B. auch eine weiterführende Diagnostik oder ein fixierter Untersuchungsplan mit vorab festgelegten Zeitpunkten –, fällt die Studie unter die Vorgaben des AMG.

Ethische Fragen spielen auch bei NIS eine Rolle. Darf man eine solche Studie durchführen und Daten erheben, ohne die betroffenen Patienten darüber zu informieren? Darf man die Patientendaten weitergeben? BfArM und PEI geben in ihren Empfehlungen Hinweise, wann eine Patientenaufklärung und -einwilligung erforderlich ist. Dies hängt von den Beobachtungsvorgaben und dem konkreten Umgang mit den Patientendaten ab; es gibt aber weder eine grundsätzliche Aufklärungspflicht noch eine abschließende Regelung, in welchen Fällen die Einwilligung einzuholen ist. So kann hier beispielsweise ausschlaggebend sein, ob die Patientendaten anonymisiert oder pseudonymisiert an den Auftraggeber der Studie weitergeleitet werden; auch der Einsatz von Fragebögen kann dazu führen, dass eine Einwilligungserklärung erforderlich wird.

Eine Richtschnur legen BfArM und PEI auch in der Frage der Honorierung bzw. Aufwandsentschädigung für die beteiligten Prüfärzte. Demnach sind Entschädigungen, die an Ärzte für ihre Beteiligung an Anwendungsbeobachtungen geleistet werden, nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht.^[5]

Der zweite Fokus der Empfehlungen liegt auf der wissenschaftlichen Qualität der Studien. Unverkennbar wird hier der Versuch unternommen, mögliche Verzerrungen durch einen geeigneten Beobachtungs- und Auswertungsplan und eine adäquate Datenanalyse zu minimieren, die Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.^[5] Dabei sollen soweit wie möglich die Qualitätsstandards herangezogen werden, die auch für klinische Prüfungen nach AMG gelten. Diese in der Praxis nicht immer unproblematische Angleichung an die Standards der guten klinischen Praxis kann Abgrenzungsunschärfen (GCP zu Nicht-GCP) bewirken, durch die für pharmazeutische Unternehmer bzw. Sponsoren unter Umständen auch rechtliche Probleme entstehen können.^[6] Ähnlich wie bei klinischen Prüfungen nach dem AMG wird auch für NIS gefordert, die vollständige Studienplanung einschließlich Auswertungsstrategie bereits im Voraus durch einen Beobachtungsplan fest-

zulegen. Dabei gilt die besondere Aufmerksamkeit der Patientenauswahl und der statistischen Analyse, wobei in den Empfehlungen von BfArM und PEI offensichtlich Kritikpunkte aufgegriffen wurden, mit denen NIS in der Vergangenheit zu kämpfen hatten: so ist unter anderem darzulegen, weshalb die Fragestellung mit einer NIS untersucht werden soll, nach welchen Kriterien und mit welchen Methoden die Patienten ausgewählt werden, und weshalb die angegebene Patientenzahl erforderlich ist. Außerdem muss auf Repräsentativität und Beobachtungskonsistenz bei Gruppenvergleichen geachtet werden.

Keine Genehmigungspflicht, aber Anzeigepflicht

Allerdings ist die Durchführung einer nicht-interventionellen Studie, anders als bei einer AMG-Studie, nicht von einer behördlichen Genehmigung oder der zustimmenden Bewertung einer Ethikkommission abhängig. Zwar empfehlen BfArM und PEI die Beratung durch eine Ethikkommission vor der Durchführung einer NIS; eine allgemeine Beratungspflicht besteht jedoch nicht. Hier entscheidet die Vorgabe der jeweiligen länderspezifischen Berufsordnung. Qualitätsmängel bei der Studienplanung bewirken daher nicht per se, dass die Studie nicht durchgeführt werden darf. Lediglich in den Fällen, in denen die Ergebnisse einer NIS im Zulassungs- oder Nachzulassungsverfahren als wissenschaftliches Erkenntnismaterial verwertet werden sollen, werden die in den Empfehlungen von BfArM und PEI festgelegten Qualitätskriterien nach Abschluss der Studie anhand der eingereichten Unterlagen durch die zuständige Behörde überprüft.

Wenngleich Anwendungsbeobachtungen nicht genehmigungspflichtig sind, so besteht doch zumindest eine Anzeigepflicht (durch den pharmazeutischen Unternehmer) gegenüber den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde. Die Anzeige soll vor Studienbeginn erfolgen. Gegenüber der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sind alle beteiligten Ärzte namentlich zu benennen. Wenn beteiligte Ärzte Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen, sind auch die Art und die Höhe der Honorierung anzugeben und die entsprechenden Verträge vorzulegen. Diese Vorschrift hängt damit zusammen, dass die Arzneimittel für Anwendungsbeobachtungen von den Vertragsärzten zu Lasten der GKV verordnet werden. Dabei muss auch im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung dem im Fünften Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) festgelegten Wirtschaftlichkeitsgebot Rechnung getragen werden. Anders liegt die Sache bei Anwendungsbeobachtungen mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. In diesen Fällen ist die Behandlung

keine ärztliche Tätigkeit und darf auch von Angehörigen anderer Heilberufe (z.B. Apothekern) durchgeführt werden.

Freiwillige Selbstkontrolle der Pharmaindustrie

Für das Gros der Studien erfolgt die Qualitätssicherung in der Praxis durch die freiwillige Selbstkontrolle der Pharmaindustrie oder, im Falle von nicht-kommerziellen wissenschaftsgetriebenen Studien, allein auf dem indirekten Wege der öffentlichen Bewertung der resultierenden Publikation durch die Wissenschaftsgemeinschaft. Der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller e.V. fordert seine Mitglieder auf, die Durchführung von NIS durch entsprechende Standard-Arbeitsanweisungen (SOP) zu regeln. Diese Dokumente sollen Qualitätskriterien und Transparenz sicherstellen und können beispielsweise festlegen, dass NIS nicht in der Verantwortung der Marketingabteilung liegen dürfen, sondern beim Leiter der medizinischen Abteilung des Unternehmens angesiedelt sein müssen. Auch zur Studiendurchführung und zur Auswertung der Daten können hier Vorgaben gemacht werden. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) hat hierzu schon vor einigen Jahren gültige Richtlinien für seine Mitglieder erstellt.^[7] Diese haben das Ziel, Qualität und Transparenz bei NIS zu erhöhen. Auch hier wird z.B. Monitoring für NIS vorgeschlagen. Des Weiteren hat der VFA seinen Mitgliedern eine Registrierungspflicht in einem öffentlich einsehbaren Register vorgegeben und selbst eine entsprechende Datenbank eingerichtet.^[8] Mittlerweile hat der VFA auch die Ergebnisse einer Untersuchung zur Umsetzung seiner Empfehlungen publiziert.^[9] Andere öffentliche Register erlauben z.B., akademische NIS zu erfassen. In solchen Registern (z. B. www.clinicaltrials.gov) sind mittlerweile weit über 1.000 NIS mit Zentren in Deutschland registriert.

Der Honorargestaltung für an Anwendungsbeobachtungen beteiligte Ärzte widmen sich auch die Verhaltenskodizes der Industrieverbände „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ (FSA) und „Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e.V.“ (AKG)^[10,11] und die Empfehlungen des VFA.^[12] Die Honorarregeln sind hier präziser gefasst als in den Empfehlungen von BfArM und PEI und wurden außerdem durch Schiedssprüche des Verbands „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ weiter konkretisiert, sodass mittlerweile eine Datenbasis existiert, mit deren Hilfe auch der Arzt ein konkretes Angebot einschätzen und kritisch bewerten kann.^[13]

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie hat ebenfalls eigene Empfehlungen für seine Mitglieder erstellt, die ähnliche Regeln wie die beiden anderen hier vorgestellten Regelwerke enthalten. So empfiehlt er seinen Mitgliedern z.B. generell eine vorherige schriftliche

Patientenaufklärung und -einwilligung (über die Mitwirkung des Studienzentrums bzw. des Arztes oder anderer Angehöriger der Fachkreise, die beabsichtigte Einbeziehung der Patienten und die vorgesehene Verwendung der zu erhebenden Daten).^[14]

Für die Publikation der Ergebnisse von NIS hat sich ein Formatvorschlag, das STROBE-Statement, etabliert, das wissenschaftsbasiert erarbeitet und gepflegt wird.^[15]

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass NIS ein großes Potential haben, medizinisch entscheidungsrelevante Daten zu generieren. Entscheidend ist, wie letztlich bei allen klinischen Studien, die richtige, der Fragestellung angemessene Auswahl des Designs, die Qualität der Planung, Durchführung, Auswertung und Berichterstattung. Hier ist entsprechendes Know-How gefragt, das sich nicht unmittelbar aus Kenntnissen in der Durchführung von AMG-Studien übertragen lässt. Wer an NIS teilnehmen oder selbst eine solche Studie planen und organisieren möchte, sollte sich zuvor gezielt die notwendigen Kenntnisse beschaffen.

Hierzu bietet der 53. Klinische Studientag der CenTrial GmbH zum Thema „**Nicht-Interventionelle Studien**“ am **22. September 2011 in Stuttgart** eine ideale Gelegenheit. Es werden fundierte und ausführliche Informationen über die Stärken und Schwächen der verschiedenen Studiendesigns vermittelt, konkrete Planungshilfen für verschiedene Studientypen zur Verfügung gestellt und Erläuterungen zur Pharmakovigilanz bei NIS gegeben. Außerdem werden die Möglichkeiten und der sinnvolle Einsatz von Qualitätssicherungsmaßnahmen diskutiert und auch zu den Themen Ethikkommission und Patientenaufklärung, Prüferhonorar und Datenschutz sowie zu Verträgen ausführliche Hinweise gegeben. Näheres unter <http://www.centrial.de>.

Diesen Artikel finden Sie auch unter dem **QuickCode CE0001**.

LITERATUR

- [1] von Eickstedt, K.-W. und Gross, F. (1975). Klinische Arzneimittelprüfung, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
- [2] Ai, M., Otokoza, S., Asztalos, B.F., Ito, Y., Nakajima, K., White, C.C., Cupples, L.A., Wilson, P.W. und Schaefer, E.J. (2010). Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem*, 56, 967–76.
- [3] Wahlgren, N. Ahmed, N et al. (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet*, 369, 275–282.
- [4] Berthold, H.K., Gouni-Berthold, I., Bestehorn, K., Böhm, M. und Krone, W. (2007) Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox. *Dtsch Arztebl*, 104, A-861 / B-760 / C-731.
- [5] Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. Im Internet unter <http://www.bfarm.de> verfügbar (letzter Aufruf am 03.06.2011).
- [6] Klümper, M. (2011). Neue Empfehlungen von BfArM und PEI zu Anwendungsbeobachtungen. *Pharmazeutische Medizin*, 1, 14–19.
- [7] Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 2007. vfa-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien. Im Internet unter <http://www.vfa.de/> verfügbar (letzter Aufruf am 03.06.2011).
- [8] Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 2007. Register nicht-interventioneller Studien. Im Internet unter <http://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb> verfügbar (letzter Aufruf am 03.06.2011).
- [9] Hahn M. et al. (2010): Ergebnisse einer Umfrage zu angewandten Qualitätsstandards in nicht-interventionellen Studien unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland. *GMS German Medical Science*, 8, 9–17.
- [10] § 19 Abs. 2 Nr. 7 FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen (FSA-Kodex Fachkreise). Im Internet unter <http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/FSA.nsf/> verfügbar (letzter Aufruf am 30.05.2011).
- [11] Verhaltenskodex der Mitglieder des „Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen e.V.“ (AKG e.V.). Im Internet unter <http://www.ak-gesundheitswesen.de/verhaltenskodex/> verfügbar (letzter Aufruf am 30.05.2011).
- [12] VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien. Im Internet unter <http://www.akstudien.de/upload/docs/vfa-empfehlungen-zu-nis.pdf> verfügbar (letzter Aufruf am 30.05.2011).
- [13] Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V., Berichterstattung Fachkreise. Im Internet unter <http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/paragraf.html> verfügbar (letzter Aufruf am 31.05.2011)
- [14] Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (2009). „Points to Consider“ zu Anwendungsbeobachtungen (Stand: April 2009). Im Internet unter <http://www.bpi.de/> verfügbar (letzter Aufruf am 01.06.2011).
- [15] STROBE Group. 2007 ff. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology. Im Internet unter <http://www.strobe-statement.org/> verfügbar (letzter Aufruf am 03.06.2011).



DR. DR. CHRISTIANE FETZER

CenTrial GmbH
Otfried-Müller-Straße 45
D-72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 29-72243
E-Mail: sekretariat@centrial.de



PROF. DR. CHRISTOPH H. GLEITER

CenTrial GmbH
Otfried-Müller-Straße 45
D-72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 29-72243
E-Mail: sekretariat@centrial.de