



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

vom 7. Juli 2010

Präambel

In der Folge der 1986 vorgenommenen Anfügung von Abs. 6 an § 67 Arzneimittelgesetz (AMG) wurden Untersuchungen verschiedenster Zielsetzung mit dem Begriff "Anwendungsbeobachtung" belegt. Explizit verwendet wurde der Begriff in behördlichen Regelungen zum ersten Mal 1989 im Abschnitt 5.1 der Arzneimittelprüfrichtlinien bei der Aufzählung der Formen möglichen wissenschaftlichen Erkenntnismaterials bei der behördlichen Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff. Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind aus dem Regelungsbereich der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zu klinischen Prüfungen ausdrücklich ausgenommen¹ und stellen keine klinische Prüfung am Menschen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG dar².

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

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

² Diese Empfehlungen ersetzen die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte am 4. Dezember 1998 im Bundesanzeiger veröffentlichte „Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen) vom 12. November 1998“.

1. Begriffsbestimmung

1.1 Anwendungsbeobachtungen (AWB)

Anwendungsbeobachtungen sind nichtinterventionelle Prüfungen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG, d.h. Untersuchungen, in deren Rahmen „Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“ Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt.

Eine Anwendungsbeobachtung ist keine klinische Prüfung gemäß § 4 Ziffer 23 Satz 1 AMG und ist daher auch nicht genehmigungspflichtig. Sie ist aber gemäß § 67 Abs. 6 AMG den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen (siehe Abschnitt 7).

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

1.2 Nichtintervention

Die Nichtintervention ist dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung entsprechend der üblichen ärztlichen Behandlungspraxis durchgeführt wird. Soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Abs. 1 AMG genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt die Behandlung gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.

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

Das für einen Erkenntnisgewinn notwendige systematische Beobachten erfordert Vorgaben zur Erhebung von Daten sowie zu Art und Umfang der Dokumentation und deren Kontrolle. In Abhängigkeit vom Erkenntnisziel sind Vorgaben für die behandelnden ärztlichen Personen unumgänglich, um eine ausreichende Beobachtungskonsistenz und eine ausreichend hohe Qualität bezüglich Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen. Eine systematische Zuordnung der Patienten zu Behandlungsarmen (Randomisierung) ist jedoch unzulässig. Die Anwendung muss ausschließlich gemäß der üblichen medizinischen Praxis erfolgen. Darüber hinaus darf beim Patienten kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren benutzt werden.

Fragebögen können dann als Instrument in einer Anwendungsbeobachtung herangezogen werden, wenn ihre Inhalte nicht über die im Rahmen der üblichen ärztlichen Praxis abzufragenden Informationen hinausgehen. Dabei sind die datenschutzrechtlichen Belange zu beachten.

1.3 Beobachtungs- und Auswertungsplan

Die Anwendungsbeobachtung folgt nicht einem interventionellen Prüfplan sondern einem Beobachtungsplan, der vor Beginn einer Anwendungsbeobachtung zu erstellen ist und dem aktuellen Stand der medizinischen, epidemiologischen und biometrischen Wissenschaft entspricht. Der Beobachtungsplan sollte sich am routinemäßigen Vorgehen ausrichten. Er soll eine strukturierte, systematische Beobachtung ermöglichen. Der Beobachtungsplan soll mindestens folgende Angaben enthalten:

- Formulierung einer (oder mehrerer) präzisen(r) Fragestellung(en) sowie eine Begründung, weshalb die Anwendungsbeobachtung für ihre Beantwortung das geeignete Instrument ist;
- Definition der einzubeziehenden Patienten sowie gegebenenfalls eine Beschreibung des Vorgehens bei der Auswahl der einbezogenen Patienten;
- Beschreibung der Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität (für Ärzte und Patienten) bzw. ggf. Diskussion des Grades an Repräsentativität der Stichprobe für die zu untersuchenden (Sub-)Populationen;
- Bei Gruppenvergleichen ist auf eine Beobachtungskonsistenz der Gruppen zu achten;
- Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihres Stellenwertes für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflussgröße, Störgröße);

- Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle;
- Zeitraster der Beobachtung für die beobachtenden Patienten;
- Vorgesehene zeitliche Dauer der gesamten Anwendungsbeobachtung;
- Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente (z.B. Dokumentationsbogen);
- Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten;
- Festlegung der Berichtsprozesse über beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) von der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte an den Auftraggeber der Anwendungsbeobachtung;
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung (in Anlehnung an geeignete GCP Standards);
- Beschreibung der statistischen Auswertung der primären Fragestellung;
- Regelung der Verantwortlichkeiten (Leitung und Koordination der Beobachtungsstudie, Biometrie, Auftraggeber etc.);
- Regelungen für Berichterstellung einschließlich biometrischer und medizinischer Bewertung.

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

Die Vorlage der Unterlagen, die gemäß § 67 Abs. 6 AMG der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen sind, sowie der unter Punkt 7 und 8 genannten Anzeigen und Berichte bei der zuständigen Bundesoberbehörde sollte in geeigneter elektronischer Form (z.B. Dateien im PDF-Format auf CD-ROM) erfolgen.

2. Generelle Anforderungen an Anwendungsbeobachtungen

Anwendungsbeobachtungen erfordern die Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Sie müssen eine medizinisch wissenschaftliche Zielsetzung (s. Punkt 3) verfolgen, die als präzise Fragestellung vorab formuliert sein muss. Das gewählte Design (Basis eines Vergleichs, zeitlicher Umfang und Beobachtungsumfang beim einzelnen Patienten, Patientenzahl) und die geplanten Methoden (Datenerhebung und Auswertung) müssen zur Beantwortung dieser Frage geeignet sein. Eine Anwendungsbeobachtung ist in der Regel prospektiv durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie. Sie kann auch auf geeigneten pharmakoepidemiologischen Datenbeständen basieren. Da eine Anwendungsbeobachtung in Ergänzung

zu klinischen Prüfungen Ergebnisse bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern soll, muss durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge getragen werden, dass die in eine Anwendungsbeobachtung einbezogenen Patienten und Ärztinnen und Ärzte oder Pharmazeuten sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben.

3. Ziele von Anwendungsbeobachtungen

Mögliche Ziele von Anwendungsbeobachtungen können sein:

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

4. Qualitätssicherung

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

5. Patientenaufklärung und -einwilligung

Bezüglich der Therapieentscheidung ist eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende Information des Patienten nicht notwendig. Jedoch kann bzgl. des Umgangs mit Patientendaten sowie bzgl. zusätzlicher Vorgaben in der Beobachtung ergänzender Aufklärungsbedarf bestehen. In diesem Falle ist das Einholen der Einwilligung des Patienten erforderlich, insbesondere wenn erhobene Daten an den Auftraggeber pseudonymisiert

weitergegeben bzw. von diesen Quelldaten anhand einer Einsichtnahme in Patientendaten überprüft werden sollen. Die Vorgaben des Datenschutzes müssen berücksichtigt werden.

6. Interessenkonflikte, Ethik

Anwendungsbeobachtungen bergen eine Reihe möglicher Interessenkonflikte im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten, Schutz und Haftung der ärztlichen Personen und dem Interesse des Auftraggebers. Die Beratung durch eine Ethikkommission wird daher empfohlen. Im Übrigen wird auf einschlägige Verordnungen (Berufsordnungen) und Gesetze sowie insbesondere auf in den einzelnen Bundesländern unterschiedliche Regelungen im ärztlichen Berufsrecht verwiesen.

7. Anzeige- und Berichtspflichten

Gemäß § 67 Abs. 6 AMG besteht für Anwendungsbeobachtungen eine unverzügliche Anzeigepflicht gegenüber den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde. Dabei sind Ort, Zeit, und Ziel der Anwendungsbeobachtung anzugeben und der Beobachtungsplan beizufügen. Gegenüber der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sind die beteiligten Ärztinnen und Ärzte zusätzlich namentlich zu benennen. Sofern beteiligte Ärztinnen und Ärzte Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringen, sind bei Anzeigen nach § 67 Abs. 6 Satz 1 AMG auch die Art und die Höhe der an sie geleisteten Entschädigungen anzugeben sowie jeweils eine Ausfertigung der mit ihnen geschlossenen Verträge zu übermitteln. Neben den berufsrechtlichen Dokumentations- und Meldepflichten für die beteiligten Ärztinnen und Ärzte, gelten die für den Inhaber der Zulassung oder Registrierung bzw. für den pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 63b AMG festgelegten Dokumentations- und Meldepflichten uneingeschränkt auch bei der Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Jegliche Änderungen des wissenschaftlichen Kenntnisstandes im Sinne von § 29 Abs. 1 und 1a AMG müssen angezeigt werden. Die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen aufgetretenen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sind in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report, PSUR) entsprechend zu berücksichtigen.

8. Bericht, Archivierung

Über die Durchführung und Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung sollte innerhalb einer angemessenen Frist (üblicherweise ein Jahr nach Abschluss der Beobachtungsphase) ein Abschlussbericht erstellt werden, der eine geeignete biometrische Auswertung und eine Bewertung aus medizinischer Sicht enthält. Die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung sollen

in geeigneter Weise in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report, PSUR) dargestellt und sollten nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden.

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

9. Erstattung und Honorierung

Die Beteiligung an einer Anwendungsbeobachtung ist eine ärztliche Tätigkeit³. Erstattung und Honorierung dürfen die wissenschaftliche Zielsetzung und die Auswahl der einzubeziehenden Patienten nicht beeinflussen. Gemäß § 67 Abs. 6 Satz 3 AMG 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. Die Honorierung sollte sich daher am Aufwand für zusätzlich erforderliche Dokumentations- und andere Maßnahmen orientieren. Anhalt für eine über die Regelversorgung hinaus durch die Anwendungsbeobachtung entstehende Aufwands-honorierung bietet z.B. die ärztliche Gebührenordnung.

³ Bei Arzneimitteln, die nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind Anwendungsbeobachtungen auch bei anderen Heilberufen möglich