

pharmazeutische medizin 2

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

Pharmakokinetische Dosisanpassung
und Therapeutisches Drug Monitoring
in der Praxis

ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Menschen mit visuellen Einschränkungen
als Teilnehmer klinischer Prüfungen

ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Schreckgespenst Referral-Verfahren –
oder: Wer hat Angst vorm PRAC?



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

NIS ist nicht gleich NIS (... und schon gar nicht gleich NIS)

Der „NIS-Lotse“: Antworten auf häufige Fragen bei der Planung einer nicht-interventionellen Studie

Im Rahmen der Planung einer nicht-interventionellen Studie (NIS) stellen sich häufig Fragen, deren Beantwortung über den Erfolg der Studie entscheiden. Einarmige Anwendungsbeobachtung, Register oder doch eine mehrarmige NIS? Soll die Studie national oder international durchgeführt werden? Wenn international, in wie vielen Ländern? Sollen niedergelassene Ärzte oder Krankenhausärzte teilnehmen? Papier oder elektronische Datenerfassung? Soll es Monitoring geben – und wenn ja, in welchem Umfang? Nachfolgend bieten die Autoren Denkanstöße zur Beantwortung dieser Fragen und führen mithilfe einer Art Lotsen durch die Welt der NIS.

| Dr. Alexandre V. Patchev, Dr. Andrea Röthler, Dr. Dieter Schremmer,
Dr. Stephanie Patchev, GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, München

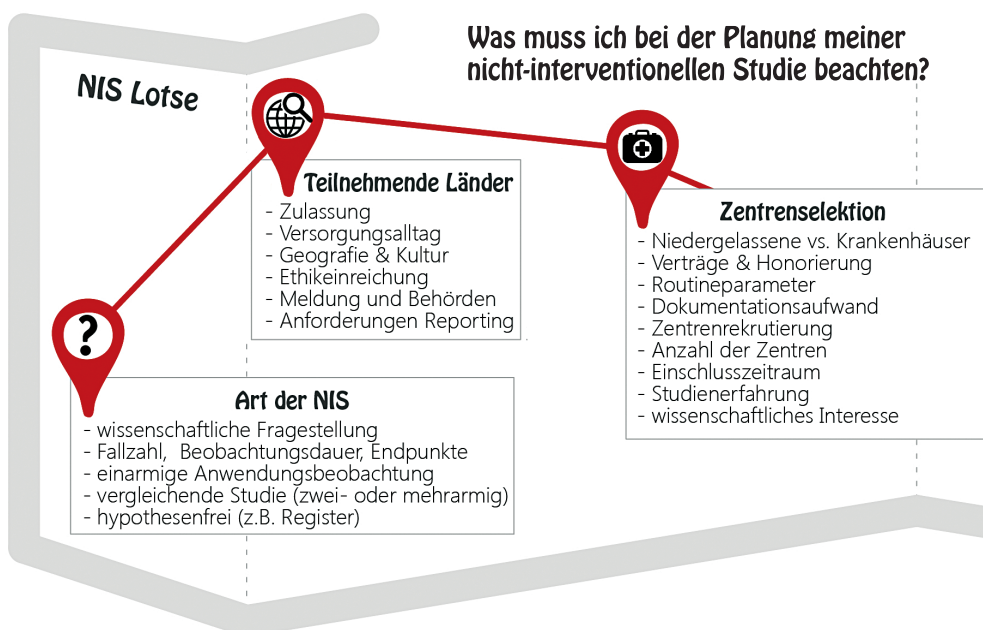
1. NIS – nur ein Marketinginstrument? Nein!

Nicht-interventionelle Studien (NIS) verfolgt ein zweifelhafter Ruf, da sie – vor allem in der Vergangenheit – nach Ansicht vieler Experten eher als Marketinginstrument missbraucht wurden, als dass sie zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn für die Anwendung von Arzneimitteln unter Alltagsbedingungen beigetragen haben [1]. Doch in Zeiten, in denen immer mehr Stimmen fordern [2], die Effektivität und/oder Verträglichkeit und Sicherheit neuer Medikamente auch außerhalb experimenteller Bedingungen zu testen, sollte man sich dem potenziellen Nutzen der NIS nicht verschließen.

NIS vermögen den Nutzen eines neuen Medikamentes unter Realbedingungen zu unterstreichen, da in der Regel größere Fallzahlen und breitere Patientenpopulationen

beobachtet werden können als in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT), dem gegenwärtigen Goldstandard der evidenzbasierten Medizin [3].

Zudem gestatten NIS – im Gegensatz zu eben diesem Goldstandard RCT – mehr explorative Untersuchungen, die zur Hypothesengenerierung für weitere Frage-



stellungen führen können. Und in Zeiten, in denen wir den Patienten seine Wünsche und Sorgen wieder in den Mittelpunkt ärztlichen Tuns stellen wollen, können NIS uns nicht zuletzt auch wertvolle Einblicke in die Ansichten der Patienten gewähren; Einblicke, die für die Weiterentwicklung von Therapien unerlässlich sein können [4].

2. Der NIS-Lotse: Was ist bei der Planung meiner nicht-interventionellen Studie zu bedenken?

2.1. Arten der NIS: NIS ist nicht gleich NIS

NIS ist nicht gleich NIS. Dieses Erkenntnis grenzt auf den ersten Blick an Banalität, jedoch verleitet der tägliche Sprachgebrauch sehr oft zu der Annahme, dass jede NIS gleich ist (eben eine nicht-interventionelle Studie). Dies ist jedoch fernab der Realität. „Nicht-interventionelle Studie“ ist der Sammelbegriff für Studien, die – auch das ist banal – keine Intervention vorschreiben. Dabei ist Intervention keineswegs auf eine therapeutische Maßnahme (z.B. Medikamentengabe) beschränkt, sondern auch auf die Art, Häufigkeit und Dauer von allen studienbezogenen Maßnahmen.

Eine NIS kann die Form einer reinen Anwendungsbeobachtung annehmen, aber auch vergleichenden Charakter haben (zwei oder mehrere Arme) oder hypothesenfrei epidemiologische Daten und/oder Therapiedaten sammeln (z.B. nicht-interventionelle Register).

Die Form der NIS wird somit durch ihren Zweck bestimmt, was wiederum auf die Komplexität, die Größe und letztendlich die Kosten der NIS Einfluss hat. Als Sondersituation seien hier behördlich angeordnete nicht-interventionelle Post Authorization Safety Studies (PASS) genannt, deren Design von der anordnenden Behörde als adäquat bewertet werden muss, und die im Rahmen dieses Beitrags nicht berücksichtigt werden.

Häufig lassen sich verschiedene Fragestellungen im Rahmen einer NIS kombinieren, sodass es sinnvoll ist, sich bereits während der späten Phase III der klinischen Prüfung Gedanken über die zukünftigen Studienprogramme zu Medikament/Erkrankung zu machen. So können beispielsweise Fragestellungen zur relativen Wirksamkeit oder Pharmakovigilanz schon während des Zulassungsprozesses erarbeitet und entsprechende Szenarien vorbereitet werden. Eine solch frühzeitige und vorausschauende Planung lohnt sich im Hinblick auf

die Entwicklung eines adäquaten Studiendesigns und der Identifizierung von möglichen Servicepartnern.

Neben der eigentlichen wissenschaftlichen Fragestellung gibt es noch weitere beachtenswerte Punkte. Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über grundlegende Fragen bei der Durchführung einer NIS, wobei zweifelsohne die wissenschaftliche Fragestellung einen entscheidenden Einfluss auf die Relevanz und Gewichtung der verschiedenen Aspekte nimmt.

2.2. National oder international?

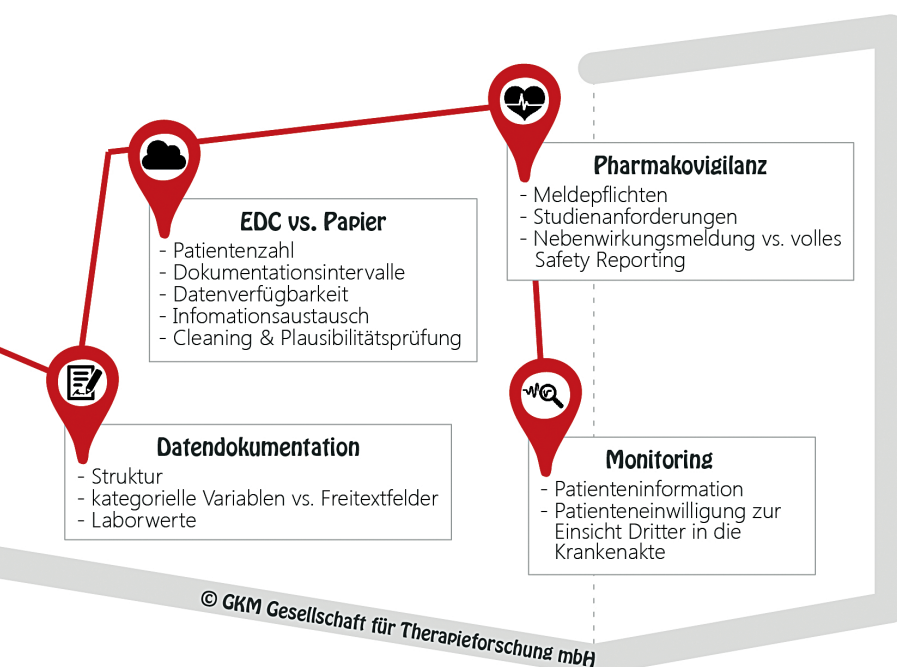
Die Antwort auf diese Frage, zu meist auf Programmstrategieebene beschlossen, hat großen Einfluss auf den Ablauf der Studie und deren Ergebnisse.

Nationale Zulassungsfragen

Bei multinationalen produktbezogenen Studien muss abgeklärt werden, ob die Zulassung des Medikamentes in jedem Land gleich oder das Medikament zumindest für die in der NIS zu untersuchende Population zugelassen ist und diese Zulassung auch auf absehbare Zeit bestehen bleibt. Wird das zu untersuchende Arzneimittel beispielsweise in einem Land schneller für eine bestimmte Therapielinie oder Modalität zugelassen bzw. auf den Markt gebracht als in einem anderen, kann dies die Einschlussdynamik der Patienten im jeweiligen Land und damit die Ergebnisse beeinflussen.

Versorgungsalltag

Operativ muss die Versorgungsrealität in jedem Land bekannt sein, d.h. es muss bekannt sein, bei welchen (Fach-)Ärzten diese Patienten in den einzelnen Ländern behandelt werden, welche ärztliche Routine und technischen Möglichkeiten (z.B. Diagnostik) dort vorliegen oder wie groß die Intervalle zwischen einzelnen Routinebesuchen sind. All diese Parameter können je nach Fachrichtung und Versorgungssituation unterschiedlich sein.



Es ist wichtig, den medizinischen Versorgungskontext der einzelnen Länder vorab zu vergleichen und bei der statistischen Fallzahlplanung zu berücksichtigen. Die verschiedenen volks- und gesundheitswirtschaftlichen Situationen in einzelnen Ländern sollten hierbei berücksichtigt und ggf. als Stratifizierungsfaktoren im Rahmen der Analyse geplant werden, um die Aussagekraft der Studienergebnisse nicht zu gefährden.

Geografische und kulturelle Faktoren

Außerdem müssen meist auch geografische und kulturelle Faktoren, epidemiologische Besonderheiten, klimatische und saisonale Gegebenheiten oder das Vorhandensein von Erhebungsinstrumenten (z.B. Lebensqualitätsfragebögen) in validierter Form in einer oder mehreren Landessprache(n) berücksichtigt werden. Von großer Bedeutung ist, je nach Fragestellung der NIS, auch die Antwort auf die Frage, ob in dem jeweiligen Land/der jeweiligen Kultur die Patienten bereit sind, mit ihrem Arzt über bestimmte Themen zu sprechen.

Anmerkung

Die hier vorgenommene Auflistung der Überlegungen im Rahmen einer multinationalen NIS ist bei Weitem nicht vollständig – sie soll hauptsächlich die Komplexität einer multinationalen NIS veranschaulichen. Ursache dieser Komplexität ist, dass im Rahmen einer NIS, im Gegensatz zu einer klinischen Prüfung, keinerlei Vorgaben in Bezug auf die Behandlung und Untersuchung der involvierten Patienten als „unifizierende Faktoren“ gemacht werden dürfen. Somit ist zu überdenken, welchen Vorteil eine internationale Durchführung für die Fragestellung einer NIS hat. Es kann durchaus Konstellationen geben, in denen die Untersuchung mehrerer Länder für die Fragestellung irrelevant oder gar kontraproduktiv sein kann und somit die mit der internationalen Durchführung verbundenen Kosten und den Aufwand nicht rechtfertigen.

2.3. Niedergelassene Ärzte oder Krankenhäuser (oder beides)?

Zugegeben, diese Frage stellt sich bei vielen Fragestellungen einer NIS nicht, denn in der Regel ist bekannt, welche Ärzte/Institutionen ein bestimmtes Patientenkollektiv vorrangig behandeln.

Bei komplexeren Fragestellungen mit einer Langzeitbeobachtung ist diese Frage jedoch von Bedeutung, vor allem bei Indikationen, die häufige Hospitalisierungen der Patienten oder kooperative Betreuung durch einen Niedergelassenen und einer Krankenhausambulanz beinhalten (z.B. Onkologie, Rheumatologie oder bei anderen chronischen Erkrankungen).

In solchen Fällen kann – natürlich unter der Prämisse, dass es der Fragestellung dienlich ist – erwogen werden, sowohl mit niedergelassenen Ärzten als auch mit Kliniken entsprechende Verträge zu schließen und beiden die Rolle des Teilnehmers zu gewähren. Mögliche Beispiele für solche Modelle können Register, die nicht-interventionelle Behandlungsdaten erfassen, oder NIS mit gesundheitsökonomischen Fragestellungen sein.

Verträge

Es ist zu bedenken, dass der Abschluss von Verträgen mit niedergelassenen Ärzten und Krankenhäusern aufgrund gesetzlicher Regelungen sehr unterschiedlich abläuft, und insbesondere verschieden zeitintensiv ist.

Zu erhebende Parameter

Zudem sollten genaueste Überlegungen getroffen werden, welche Parameter im Rahmen der Routine der beiden Institutionsarten erhoben werden können – dabei ist das Vorgehen nach dem „kleinsten gemeinsamen Nenner“ nicht immer zielführend.

Aufwandsschätzung

Die entsprechenden Ärzte müssen ausgewählt (z.B. per Site Selection) und der zeitliche Aufwand für den Arzt bzw. die Study Nurse muss realistisch eingeschätzt werden.

Anmerkung

Es sollte berücksichtigt werden, dass in der Regel die Honorierung der Beteiligten nur eine untergeordnete Rolle bei der Entscheidung spielt, an einer NIS teilzunehmen. Vielmehr sollte das wissenschaftliche Interesse als Hauptmotivation der Ärzte gefördert und erhalten werden, unter anderem durch eine sinnvolle Limitierung des mit der NIS assoziierten Aufwandes.

2.4. Zentrenselektion und die Motivation zur Teilnahme an einer NIS

Wie bereits erwähnt, genießt die NIS nicht immer den besten Ruf, allerdings wird der wissenschaftliche Wert von Beobachtungsdaten im Vergleich zu RCT-Daten oft unterschätzt. Dies kann dazu führen, dass Zentren, die gleichzeitig auch an klinischen Prüfungen teilnehmen, diese bei der Zuteilung der Patienten im Vergleich zur NIS priorisieren.

Auf der anderen Seite verfügen Zentren, die nicht an klinischen Prüfungen teilnehmen (können), oft nicht über spezialisiertes oder erfahrenes Personal für die Studiendokumentation (z.B. Study Nurse). In beiden Fällen (mangelndes Interesse oder mangelnde Studienerfahrung) kann die Datenqualität bzw. der Studienablauf negativ beeinflusst werden, vor allem, wenn die NIS komplex und/oder der Dokumentationsaufwand groß ist.

Studienerfahrung versus wissenschaftliches Interesse

Bei der Zentrenselektion könnte durchaus auf Zentren, die viele klinische Prüfungen durchführen, verzichtet werden, denn das wissenschaftliche Interesse und die Anzahl möglicher Patienten für die NIS könnten hier limitiert sein.

Auf der anderen Seite kann ein Zentrum, das keine große Studienerfahrung und/oder keine GCP-konforme Struktur hat (die für die NIS ohnehin nicht vorgeschrieben ist) mit mehr Motivation an eine NIS herangehen.

Zusammenfassung

Die Wahl der Zentren sollte nicht unbedingt (nur) an deren Studierfahrung und Vorhandensein von Meinungsbildnern getroffen werden, denn dies kann für den Patienteneinschluss auch hinderlich sein. Egal welche Art von Zentren gewählt wird, der Aufwand der Dokumentation muss möglichst gering gehalten und die Datenerhebung einfach strukturiert werden – nicht nur, um die Motivation des Studienpersonals aufrechtzuerhalten, sondern auch, um möglichst solide Daten zu erhalten.

2.5. Das NIS-CRF – Simplizität ist Trumpf!

Für die Dokumentation der Patientendaten sollte ein standardisierter Dokumentationsbogen (Case Report Form – CRF) Verwendung finden. Beim Design des Dokumentationsbogens sollte sowohl an die

Auswertbarkeit der Daten als auch an die Akzeptanz beim Endnutzer gedacht und die Struktur möglichst einfach und kurz gehalten werden. Daten, die nicht unmittelbar mit den primären und sekundären Zielen und Endpunkten der NIS zusammenhängen, bzw. Daten, von denen man annehmen kann, dass sie bei vielen Patienten nicht vorliegen, können bei der Auswertung oft keine verlässlichen Aussagen liefern. Daher gilt der Leitsatz: So viel wie nötig, aber so wenig wie möglich.

Klare Struktur für hohe Datenqualität

Der Erfassungsbogen sollte eindeutig, klar strukturiert und verständlich sein. Zudem sollte, wenn möglich und sinnvoll, der größte Anteil der Datenerfassung durch kategoriale Variablen erfolgen, also durch Ankreuzen vordefinierter Kriterien.

Freitextfelder sind nicht nur aufwendiger zu befüllen, sondern können auch durch schlechte Lesbarkeit, Eintragung unnützer oder unplausibler Informationen oder Leerlassen die Datenqualität erheblich gefährden. Darüber hinaus entsteht bei internationalen Studien durch die nötige Übersetzung der Freitextfelder ein nicht zu vernachlässigender Mehraufwand.

Information zu einer bestimmten Fragestellung sollte auch nur an einer Stelle abgefragt werden und nicht „häppchenweise“ im CRF verteilt sein, denn nur so können unplausible Angaben reduziert oder ganz vermieden werden.

Laborwerte

Im Zusammenhang mit der Dokumentation seien auch Laborwerte erwähnt, die im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben werden. Eine ausführliche Dokumentation mit

Einheit und Referenzwert ist nicht nur fehleranfällig, sondern auch aufwändig für den pharmazeutischen Unternehmer und Zentrum, denn hier können sich viele Hinweise auf vermeintliche unerwünschte Ereignisse (UE) verbergen.

Zusätzlich ist die Bereitschaft zur Dokumentation vieler Parameter seitens der Zentren begrenzt. Häufig werden sogar viele Parameter im Rahmen der Auswertung kaum beachtet und/oder verfügen nur über eine sehr begrenzte Aussagekraft. In der Tat – Pauschalaussagen sind hier nicht angebracht – bestimmen die Indikation, das Medikament, die ärztliche Routine und die Fragestellung die Relevanz der Laborwerte in einer NIS. Jedoch sei die Aussage gestattet, dass bei vielen NIS kein Mehrwert durch diesen Aufwand erhalten werden kann.

2.6. Papier-CRF oder EDC?

Papier-CRF oder Electronic Data Capture (EDC)? Diese Frage wird zunehmend seltener gestellt, denn es ist „modern“ geworden, auch für NIS EDC-Systeme (elektronische CRF – eCRF) zu nutzen. Obwohl EDC sehr viele Vorteile bietet, muss dies nicht heißen, dass das Papier-CRF ausgedient hat. Vor allem bei kleineren NIS mit niedrigen Patientenzahlen, nationalen NIS oder NIS mit größeren Zeitintervallen zwischen den Visiten kann ein Papier-CRF durchaus Vorteile haben, wie nachfolgend beispielhaft aufgeführt.

Patientenanzahl

Je nach EDC-System kann es sein, dass sich die Investition in ein eCRF erst ab einer bestimmten Patientenanzahl lohnt, d.h. das Papier-CRF kann hinsichtlich der Kosten günstiger sein.

Studienerfahrung

Das Zentrum muss sich zudem nicht zuerst mit dem eCRF vertraut machen, bevor dokumentiert werden kann. Dies kann vor allem für Zentren mit geringer Studienerfahrung von Vorteil sein.

Dokumentationsintervalle

Ferner kann es bei NIS mit wenigen Visiten bzw. großen Zeitabständen zwischen den Visiten passieren, dass das Zentrum die Dokumentation noch seltener vornimmt, weil sich keine Routine im Umgang mit dem eCRF einstellen kann.

Schnelle Verfügbarkeit der Daten

Ein großer Vorteil des eCRF ist das sehr viel schnellere Vorliegen der Dokumentation, sodass das Daten-Cleaning schneller starten und kontinuierlich erfolgen kann.

Ferner kann das eCRF Erleichterungen bei der Bewältigung der Vigilanzaufgaben mit sich bringen, z.B. durch die Möglichkeit, CRF-Daten schneller zu überprüfen und Implausibilitäten aufzuspüren.

Auch das Monitoring wird durch ein eCRF erleichtert, da hier durch die Möglichkeit des Remote-Monitorings eine Signaldetektion schon sehr zeitig möglich ist.

Informationskanal für die Zentren

Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, das eCRF als „Informationsplattform“ zu nutzen. Hier können wichtige Studiendokumente (z.B. Beobachtungsplan, Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Flow-Chart über den Ablauf der NIS), Formulare oder sogar kurze Präsentationen der wesentlichen Studieninhalte und/oder Videos über die Anforderungen an das Melden von unerwünschten Ereignissen hinterlegt werden, sodass das Studienpersonal sehr schnell aktuelle Informationen erhalten kann. Vor allem bei lang andauernden NIS kann das eCRF dahingehend genutzt werden.

Automatisierung und Pharmakovigilanz

Ein eCRF bietet außerdem die Möglichkeit, durch automatisierte Plausibilitätschecks fehlerhafte Angaben aufgrund von Dokumentationsfehlern abzufangen. Dabei ist zu beachten, dass ein Plausibilitätscheck nur so gut sein kann, wie die Frage, die gestellt wurde – bei einer missverständlich formulierten Frage kann der Check auch nicht

alle potenziellen Fehlangaben abfangen. Daher sollte ausreichend Zeit zum Testen des eCRF eingeplant werden.

Aus Sicht der Pharmakovigilanz kann ein eCRF große Erleichterungen bringen, da sicherheitsrelevante Ereignisse wie z.B. ein Therapieabbruch aufgrund mangelnder Verträglichkeit schnell erkannt und die entsprechenden Personen z.B. durch elektronische „Alerts“ informiert werden können. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der pharmazeutische Unternehmer implizit Kenntnis hat, sobald die Dokumentation im eCRF vorgenommen wird. Folglich muss der Unternehmer Kapazitäten schaffen, um das eCRF tagesaktuell auf nicht oder falsch dokumentierte UE zu überprüfen, um so die Einhaltung der Meldefristen zu gewährleisten.

Zusammenfassung

Somit kann es Fälle geben, bei denen durch das Design der NIS einer der großen Vorteile von eCRF, nämlich dass die Dokumentation schneller vorliegt, ausgehebelt wird.

Es gibt aber auch Aspekte, die für das eCRF sprechen, vor allem bei großen, internationalen NIS mit vielen Zentren und Patienten, kleineren Dokumentationsintervallen bzw. vielen Daten, die auch zwischen einzelnen Visiten zu erfassen sind.

2.7. NIS-Pharmakovigilanz:

Wie vigilant muss man sein?

Es erscheint zunächst paradox, aber der Aufwand, der im Bereich Pharmakovigilanz im Rahmen manch einer NIS unternommen wird, ist größer als bei einer klinischen Prüfung. Dies liegt nicht selten daran, dass die ärztliche Klientel oft wenig Erfahrung und Kenntnisse im Bereich der Pharmakovigilanz hat und/oder die Dokumentation einer NIS häufig vernachlässigt wird.

Laut einer aktuellen Untersuchung berichten niedergelassene Ärzte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, also unerwünschte Ereignisse bei denen der Arzt einen Kausalzusammenhang

mit einem Medikament nicht ausschließen kann) außerhalb von Studien selten [5], obwohl dies laut der Berufsordnung für Ärzte verpflichtend ist. Dabei gelten, unter anderem, UAW von neu eingeführten (bis fünf Jahre nach der Zulassung) Wirkstoffen als Fälle von besonderem Interesse [6]. Häufig besteht der Irrglaube, dass bekannte und/oder nicht-schwerwiegende UAW nicht meldepflichtig seien. Um dem entgegenzuwirken wird bei NIS vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers häufig ein volles Safety Reporting verlangt, um so die Meldung aller Ereignisse sicherzustellen, ohne Unterscheidung nach UAW oder „normalen“ unerwünschten Ereignissen (UE). Dies kann aber, insbesondere bei Indikationen mit multimorbiden Patienten, zu Schwierigkeiten führen, denn der resultierende Dokumentationsaufwand ist enorm und die Akzeptanz bei Ärzten hierfür ist oftmals gering.

Meldeverpflichtung von UAW im Rahmen einer NIS

Grundsätzlich ist der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen einer produktbezogenen NIS (außer es handelt sich um eine PASS) lediglich dazu verpflichtet, UAW-Meldungen, nicht aber alle in der Studie aufgetretenen UE zu sammeln. Dabei sind auch nicht-schwerwiegende UAW zu sammeln und zu melden [7].

Erweitertes Safety Reporting

Bei speziellen Fragestellungen, wo ein volles Safety Reporting relevant ist, ist es notwendig, die Bedeutung dieser Daten im Beobachtungsplan zu erläutern, damit die beteiligten Zentren ihren Meldepflichten entsprechend nachkommen. Außerdem ist es ratsam, den Ärzten die Bedeutung der Safety Daten a priori überzeugend zu erklären, um so die Motivation und Compliance zu steigern.

Zusammenfassung

Es ist wichtig, sich für jede NIS, basierend auf der jeweiligen Fragestellung und den gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben in den beteiligten Ländern, kritisch Gedanken zu machen, welche Form des Safety Reportings notwendig und zweckmäßig ist. Wie immer: Viel hilft nicht immer viel. Im Beobachtungsplan ist darauf zu achten, dass die Regeln, Pflichten und auch die Sinnhaftigkeit der geforderten Maßnahmen transparent erläutert werden, um so von vornherein die Akzeptanz bei den Ärzten zu erhöhen.

2.8. Wie wichtig ist das Monitoring bei einer NIS?

Die Frage nach der Wichtigkeit des Monitorings ist einfach zu beantworten. Wer ein Monitoring im Rahmen einer NIS durchführt, hat sich den Weg zu einer besseren Datenqualität geebnet, da über das Monitoring die charakteristischen Schwachpunkte einer NIS (wie z.B. fehlende Einwilligungserklärungen, Diskrepanzen zwischen der Dokumentation im CRF/eCRF und der Patientenakte, unvollständige Dokumenta-

tion und Berichterstattung von UAW) aufgedeckt und ggf. korrigiert werden können.

Das Qualitätsverständnis bei den Ärzten

Durch ein Monitoring wird zum einen die Qualität der dokumentierten Daten verbessert, zum anderen wächst auch das Qualitätsverständnis bei den Ärzten, um eine NIS korrekt durchzuführen und wissenschaftlich fundierte Daten für die Auswertung zu generieren.

Patienteninformation

Ein Monitoring setzt allerdings voraus, dass der Patient vorab über die NIS aufgeklärt wurde und seine schriftliche Einwilligung gegeben hat, dass dritte Personen Einsicht in seine Krankenakte nehmen dürfen. Ohne dieses Einverständnis darf der Monitor keinen Datenabgleich zwischen dem CRF/eCRF und der Patientenakte durchführen. In solchen Fällen kann z.B. auf ein Interview zwischen Arzt und Monitor zurückgegriffen werden, bei dem lediglich der Arzt Einsicht in die Patientenakte hat und die Fragen des Monitors zu Angaben im CRF anhand dieser beantwortet.

Umfang des Monitorings

Über den Umfang des Monitorings im Rahmen einer NIS lässt sich keine pauschale Aussage treffen, da hier im Gegensatz zur klinischen Prüfung der Sponsor gemäß ICH-GCP kein adäquates Monitoring sicherstellen muss. Vielmehr ist es den Unternehmern selbst überlassen, wie häufig und wie viele Zentren im Rahmen einer NIS monitort werden. Meist erfolgt das Monitoring aufgrund der großen Zentren- und Patientenzahlen nur stichprobenartig. Hierbei werden nicht nur teilnehmende Zentren und dokumentierte Patienten, sondern häufig auch nur ausgewählte Parameter (wie z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, primärer Zielparame- ter) stichprobenartig überprüft.

Um mehr Sicherheit bezüglich der Datenqualität im Rahmen einer NIS zu erhalten, kann es sinnvoll sein, das Monitoring nicht nur auf eine

kleine Stichprobe der Zentren und Patientendaten zu beschränken, sondern möglichst viele Zentren und Parameter zu monitorieren.

2.9. Ist eine Versicherung der Patienten erforderlich?

Anders als bei einer klinischen Prüfung erfolgt bei einer NIS die Behandlung der Patienten mit bereits zugelassenen Medikamenten im Rahmen der ärztlichen Routine. Daher ist für eine NIS keine zusätzliche Patientenversicherung erforderlich. Vielmehr kommen hier die Produkthaftpflicht des Arzneimittelherstellers sowie die Haftpflicht des behandelnden Arztes zur Anwendung, so wie im therapeutischen Alltag auch.

3. Fazit

Eine NIS kann, je nach Fragestellung, viele verschiedene Formen annehmen und es ist die wissenschaftliche Fragestellung, die den Zweck und die Art der NIS definiert. In der Praxis spielen jedoch viele weitere Faktoren eine Rolle (siehe Abbildung Seite 68/69), die den erfolgreichen Verlauf einer NIS entscheidend

beeinflussen können. Die sorgfältige Abwägung aller Aspekte bildet die Grundlage für eine erfolgreiche und qualitativ hochwertige NIS. |

Referenzen

- [1] CORRECT!V – Recherchen für die Gesellschaft. 2016 (aufgerufen: 07.04.2016); Available from: <https://correctiv.org/recherchen/eurosfuer-aerzte/datenbank/>.
- [2] Glaeske, G. and C. Schickanz; BARMER GEK Arzneimittelreport 2015. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse 2015. 32.
- [3] Wink, K. Anwendungsbeobachtung in der ärztlichen Praxis 2010. 2. Auflage.
- [4] Frosch, D.L., et al.; Variation und Verteilungsgerechtigkeit – Patientenpräferenzen berücksichtigen. Deutsches Ärzteblatt 2010. 107(43):2100–2104.
- [5] Gahr, M., et al; Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Warum Meldungen nicht erfolgen. Deutsches Ärzteblatt 2016. 113(9):320–321.
- [6] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2010; Artikel: Jetzt einfach und schnell zu melden; (aufgerufen: 04.07.2016); Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/Info/UAW-Bogen-Artikel.html>
- [7] European Medicines Agency (EMA); Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). 8. September 2014.

AUTOREN

Die Autoren sind Mitarbeiter der GKM Gesellschaft für Therapiefor- schung mbH, München, einer Full-Service-CRO für klinische Forschung, und für die Planung, Durchführung und Auswertung von nicht-interventionellen und klinischen Studien zuständig.



Dr. Alexandre V. Patchev
PhD, Head of
Medical Advising
and Clinical Safet

Kontakt: a.patchev
@gkm-therapieforschung.de



Dr. Andrea Röhler
Head of Project
Management

Kontakt: a.roethler
@gkm-therapieforschung.de



Dr. Dieter Schremmer
Head of
Biostatistics



Dr. Stephanie Patchev
Business Relations
Manager