

Kommentare und Anregungen der Gesellschaft für Phytotherapie zum Entwurf:

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)

Die Gesellschaft für Phytotherapie (GPT) begrüßt den Entwurf der Bekanntmachung des BfArM und PEI zu Anwendungsbeobachtungen (AWB), die die frühere Bekanntmachung von 1998 ersetzen soll. Zum größten Teil entsprechen die Formulierungen der Bekanntmachung aus 1998.

Allerdings sind im Entwurf Erläuterungen und Ausführungen genannt, die aus Sicht der GPT im Widerspruch zur bisherigen Bedeutung der Methodik einer AWB sowie auch im Widerspruch zur gesetzlichen Verankerung der epidemiologischen Forschung stehen.

Die GPT hatte sich in der Vergangenheit bereits mehrfach mit der Methodik der AWB befasst, in Fachbeiträgen einzelne Aspekte inhaltlich vertieft und Vorschläge zur wissenschaftlichen Verbesserung der Fachöffentlichkeit vorgestellt (1-5). Im Detail haben wir daher folgende Kommentare and Änderungsvorschläge, die im Text durch unterstreichen kenntlich gemacht worden sind.

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
Präambel	-
<p>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 ausdrücklich ausgenommen¹ und stellen keine klinische Prüfung am Menschen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG dar.</p> <p>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.</p>	<p>In der Folge der 1986 vorgenommenen Anfügung von Abs. 6 an § 67 Arzneimittelgesetz (AMG) wurden Untersuchungen verschiedener 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 <u>zu klinischen Prüfungen</u> ausdrücklich ausgenommen¹ und stellen keine klinische Prüfung am Menschen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG dar.</p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Wir empfehlen die Einfügung des Begriffes „klinische Prüfung“ in der Präambel für eine Erleichterung des Verständnisses.</p>
1. Begriffsbestimmung	-
1.1 Anwendungsbeobachtungen (AWB)	-
<p>AWB 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 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.“ Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt.</p>	<p>AWB sind nichtinterventionelle Prüfungen im Sinne von § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG. <u>Sie sind</u> 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“. <u>Dabei</u> „folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“ Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt.</p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	Kommentar/Anregung: Einfügung zur Erleichterung des Text-Verständnisses.
<p>Eine AWB 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, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel der Anwendungsbeobachtung und beteiligte Ärzte namentlich anzugeben.</p>	-
<p>Untersuchungen am Menschen nach der Zulassung des Arzneimittels, die dazu bestimmt ist, 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, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen und deren Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung über die ärztliche Praxis hinausgehen, sind als klinische Prüfungen gemäß § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG durchzuführen und stellen keine AWB mehr dar. Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen im Sinne einer Randomisierung sowie Verwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation sind ebenfalls 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 zuständige Ethikkommission sind auch für klinische Prüfungen innerhalb der zugelassenen Indikation, so genannte Phase IV-Prüfungen, erforderlich.</p>	<p><u>Nach der Zulassung eines Arzneimittels gelten als genehmigungspflichtige klinische Prüfungen gemäß § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG Untersuchungen am Menschen, 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, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen und deren Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung über die ärztliche Praxis hinausgehen. Sie sind als klinische Prüfungen gemäß § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG durchzuführen und stellen keine AWB mehr dar. Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen im Sinne einer Randomisierung sowie Verwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation sind ebenfalls 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 zuständige Ethikkommission sind auch für klinische Prüfungen innerhalb der zugelassenen Indikation, so genannte Phase IV-Prüfungen, erforderlich.</u></p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Zur Klarstellung sollte der Abschnitt bzw. die Aussagen bzgl. der klinischen Prüfung besser präzisiert werden.</p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
1.2 Nichtintervention	-
Die Nichtintervention im Rahmen von AWB bezieht sich darauf, dass dem behandelnden Arzt keine Vorgaben dazu gemacht werden, ob überhaupt oder mit welchem Arzneimittel zu therapieren ist und unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird.	-
Zusätzlich ist die Nichtintervention dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit den Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für ihre Anwendung stattfindet, und der Arzt / die Ärztin die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung so durchführt, so wie sie üblicherweise in der ärztlichen Behandlungspraxis durchgeführt wird.	<p>Zusätzlich ist die Nichtintervention dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mit den Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für ihre Anwendung stattfindet, und <u>der Arzt / die Ärztin</u> die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung so durchführt, so wie sie üblicherweise in der ärztlichen Behandlungspraxis durchgeführt wird.</p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>In diesem Abschnitt wird der Term „der Arzt / die Ärztin“ verwendet; wenn dies einheitlich vorgesehen ist, sollte dies an den anderen Stellen entsprechend berücksichtigt werden.</p>
Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verordnet werden, einen Patienten in eine AWB einzuschließen. Verordnung eines Arzneimittels und Einschluss des Patienten in eine AWB sind zwei Aspekte, die zu trennen sind. Diese Trennung ist z.B. dann realisiert, wenn der Patient erst für die AWB identifiziert wurde, nachdem die Entscheidung über die Therapie getroffen worden ist.	-
<p>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 bei dem behandelnden Arzt unumgänglich, um eine ausreichende Beobachtungsgleichheit und eine ausreichend hohe Qualität bezüglich Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen. Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen (Randomisierung) ist jedoch unzulässig. Die Anwendung muss ausschließlich gemäß der ärztlichen Praxis erfolgen.</p> <p>Darüber hinaus darf beim Patienten kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren benutzt werden.</p>	<p>Das für einen Erkenntnisgewinn <u>im Rahmen einer AWB</u> notwendige systematische Beobachten erfordert Vorgaben zur Erhebung von Daten, zu Art und Umfang <u>deren</u> Dokumentation und <u>der Kontrolle zur Vermeidung von mangelhaften Angaben</u>. In Abhängigkeit vom Erkenntnisziel sind Vorgaben bei dem behandelnden Arzt unumgänglich, um eine ausreichende Beobachtungsgleichheit und eine ausreichend hohe Qualität bezüglich Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen. Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen (Randomisierung) ist jedoch unzulässig. <u>Bei Kohortenstudien können Therapievergleiche von Behandlungsalternativen dokumentiert werden, wobei die Zuordnung der Patienten zu der Behandlungsalternative ausschließlich nicht</u></p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	<p><u>randomisiert erfolgen darf.</u></p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Zur Klarstellung sollte der Abschnitt bzw. die Aussage „deren Kontrolle“ erläutert werden.</p>
<p>1.3 Beobachtungs- und Auswertungsplan</p>	<p>1.3 <u>Studienunterlagen</u></p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Wie bereits in der BKM aus 1998 wird nur der <u>Beobachtungs- und Auswertungsplan</u> erläutert. Wir empfehlen jedoch, auch hier orientierende Angaben zum Inhalt des Beobachtungsbogen zu machen (siehe weiter unten) und den Abschnitt mit der neuen Überschrift „<u>Studienunterlagen</u>“ in 2 Unterkapitel zu untergliedern.</p>
<p>Vor Beginn einer AWB ist ein Beobachtungsplan zu erstellen, der 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:</p>	<p>Vor Beginn einer AWB sind ein Beobachtungsplan <u>und ein Beobachtungsbogen</u> zu erstellen, die dem aktuellen Stand der medizinischen, epidemiologischen und biometrischen Wissenschaft entsprechen.</p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Siehe oben (Untergliederung)</p>
	<p>1.3.1 Beobachtungs- und Auswertungsplan</p> <p>Der Beobachtungsplan sollte sich am routinemäßigen Vorgehen ausrichten. Er soll eine strukturierte, systematische Beobachtung ermöglichen. Der Beobachtungsplan soll mindestens folgende Angaben enthalten:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Formulierung einer (oder mehrerer) präzisen(r) Fragestellung(en) sowie eine Begründung, weshalb die AWB für ihre Beantwortung das geeignete Instrument ist; 	<p>-</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Definition der einzubeziehenden Patienten sowie gegebenenfalls eine Beschreibung des Vorgehens bei der Auswahl der zu dokumentierenden Patienten; 	<p>-</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität 	<p>Beschreibung der Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität</p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
(für Ärzte und Patienten);	(für Ärzte und Patienten) <u>um zu gewährleisten, dass die in eine AWB einbezogenen Patienten und Ärzte sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der medizinischen Praxis geben.</u> Kommentar/Anregung: Die Formulierung in der BKM ist ohne die Erläuterungen wie bereits in der Bekanntmachung aus 1998 (s. dort Pkt. 9) kaum verständlich und sollte daher erläutert werden.
• Bei Gruppenvergleichen ist auf eine Beobachtungsgleichheit der Gruppen zu achten;	Bei Gruppenvergleichen (<u>Kohortenstudien</u>) ist auf eine Beobachtungsgleichheit der Gruppen zu achten) Kommentar/Anregung: Ergänzung für ein besseres Verständnis.
• Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihres Stellenwertes für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflussgröße, Störgröße);	Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihres Stellenwertes für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflussgröße, Störgröße <u>wie z.B. Einfluss der Zuteilung, individueller Ausgangs- und Behandlungsbedingungen auf die Ergebnisse</u>); Kommentar/Anregung: Erläuterung für ein besseres Verständnis.
• Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle;	Diskussion der möglichen Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle <u>wie Stratifikation und Regressionsanalyse</u> ; Kommentar/Anregung: Erläuterung für ein besseres Verständnis.
• Zeitraster der Beobachtung;	<u>Zeitliche Dauer der Therapiebeobachtung für jeden einzelnen Patienten</u> ; Kommentar/Anregung: Textänderung für ein besseres Verständnis.
• Dauer der AWB;	<u>Vorgesehene zeitliche Dauer der AWB insgesamt</u> ; Kommentar/Anregung: Ergänzung für ein besseres Verständnis
• Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente (z.B. Dokumentationsbogen);	Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente. <u>Ein Muster des Dokumentationsbogens ist Bestandteil des Beobachtungsplans.</u> Kommentar/Anregung: Ergänzung für ein besseres Verständnis
• Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten;	-
• Festlegung der Berichtsprozesse über beobachtete unerwünschte	Festlegung der Berichtsprozesse über beobachtete unerwünschte

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
Arzneimittelwirkungen (UAWs) vom Arzt an den Auftraggeber;	<p>Arzneimittelwirkungen (UAWs) vom Arzt an den Auftraggeber (<u>die im Rahmen von AWB aufgetretenen (Verdachtsfälle auf) UAW unterliegen der gleichen Berichtspflicht und den gleichen Berichtswegen wie die (Verdachtsfälle auf) UAW bei der Routineanwendung eines Arzneimittels;</u></p> <p>Kommentar/Anregung: Einfügung des Hinweises, dass die regulären Melderverpflichtungen wie für Spontanmeldungen bestehen; der Auftraggeber (z.B. CRO) ist ggf. nicht der verantwortliche Stufenplanbeauftragte des Zul.-Inhabers.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung (in Anlehnung an GCP Standards); 	<p><u>Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung (in Anlehnung an GCP Standards); bei Datenüberprüfung im Rahmen eines Monitoring sind die Bestimmungen des Datenschutzes einzuhalten, d.h. indirekte Datenüberprüfung mittels Interview des Arztes bzw. vorherige Einwilligung des Patienten in Einsichtnahme in Originaldaten;</u></p> <p>Kommentar/Anregung: Ein Hinweis auf eine GCP-gemäße Datensicherung – wie vor allem dem Monitoring - darf an dieser Stelle nicht ohne Hinweis auf die Bestimmungen des Datenschutzes gegeben werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der statistischen Auswertung; 	<p>Beschreibung der <u>vorgesehenen</u> statistischen Auswertestrategie; <u>die (statistische) Auswertung der Daten einer AWB erfolgt mit problemadäquaten epidemiologischen Methoden. Das geplante Vorgehen ist im Auswertungsplan vor Beginn der AWB festzulegen; spätere Abweichungen von diesem Vorgehen sind zu begründen bzw. zu erläutern;</u></p> <p>Kommentar/Anregung: Ergänzung und Erläuterungen zur Präzisierung.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Regelung der Verantwortlichkeiten (Leitung und Koordination der Beobachtungsstudie, Biometrie, Auftraggeber etc.); 	-
<ul style="list-style-type: none"> • Regelungen für Berichterstellung einschließlich biometrischer und medizinischer Bewertung. 	-
	<p>Kommentar/Anregung: Die GPT empfiehlt die Aufnahme eines neuen Unterkapitels 1.3.2 zum</p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	Beobachtungsplan; dieser kann bzw. sollte zumindest einige wichtige Punkte enthalten (detaillierte Auflistungen sind in den Publikationen der GPT aus 1997 enthalten)
	<p>1.3.2 Beobachtungs- und Auswertungsplan</p> <p>Vor Beginn einer AWB ist ein Beobachtungsbogen zu erstellen, der sich einerseits am Ablauf der Routinebehandlung orientiert und andererseits in strukturierter Form die für eine epidemiologische Studie erforderlichen Abfragen sowie die für die Beantwortung der vorgesehenen Ziele erforderlichen geeigneten Fragen enthält.</p> <p>Der Beobachtungsbogen soll mindestens folgende Abfragen bzw. Angaben für jeden Untersuchungszeitpunkt enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datum der jeweiligen Untersuchung, - Demographische und anamnestische Daten (bei der Aufnahmeuntersuchung), - Diagnose bzw. Befund und Verordnung (bzw. ggf. Änderung), - Begleitdiagnosen/-Erkrankungen und Therapie/n (bzw. ggf. Änderung), - Angaben zur Wirksamkeit und Verträglichkeit, - Angaben zur Praktikabilität bzw. studienspezifische weitere Abfragen, - Unerwünschte Ereignisse und/oder (Verdachtsfälle auf) Nebenwirkungen.
Die (statistische) Auswertung der Daten einer AWB erfolgt mit problemadäquaten epidemiologischen Methoden. Das geplante Vorgehen ist im Auswertungsplan vor Beginn der AWB festzulegen; Abweichungen von diesem Vorgehen sind zu begründen.	Abschnitt hier streichen Kommentar/Anregung: Dieser Abschnitt „Die (statistische) Auswertung ...“ wurde in die Auflistung (s.o.) im Kp. 1.3.1 (Beobachtungsbogen) eingefügt.
Um die Vorlage der Unterlagen nach 1.3 sowie der unter Punkt 7 und 8 genannten Anzeigen und Berichte bei den Bundesoberbehörden in geeigneter elektronischer Form (z.B. CD-ROM) wird gebeten.	Kommentar/Anregung: Inhaltlich wäre der nachfolgende Abschnitt („Um die Vorlage ...wird gebeten.“) dem Kp. 7 (Anzeige- und Berichtspflichten) zuzuordnen. Es ergibt sich jedoch aus den regulatorischen Vorgaben im AMG nicht die

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	<p>ergibt sich jedoch aus den regulatorischen Vorgaben im AMG nicht die Verpflichtung, dass der Aufsichtsbehörde die genannten Unterlagen und Angaben mit der Anzeige nach § 67 (6) AMG zur Verfügung gestellt werden. Da eine AWB nicht genehmigungs-, sondern anzeigepflichtig ist, ist diese Forderung nicht nachvollziehbar. Die Berichtspflicht ergibt sich wie unter Pkt. 7 genannt aus den Ausführungen in § 29 Abs. 1 und 1a AMG sowie daraus, dass die im Rahmen von AWB aufgetretenen Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen im Periodic Safety Update Report (PSUR) entsprechend zu berücksichtigen sind.</p> <p>Die GPT empfiehlt daher die ersatzlose Streichung dieses Abschnittes.</p>
2. Generelle Anforderungen an AWB	
<p>AWB erfordern eine Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis der beteiligten Disziplinen. Sie müssen eine medizinischwissenschaftliche 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 AWB ist prospektiv, ggf. mit zurückverlegtem Anfangspunkt, durchzuführen und orientiert sich in Anlage und Durchführung an einer Kohortenstudie. Sie kann auch auf geeigneten pharmakoepidemiologischen Datenbeständen basieren. Da eine AWB in Ergänzung zu klinischen Prüfungen Ergebnisse bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern sollen, 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.</p>	-
3. Ziele von AWB	
Mögliche Ziele von AWB sind:	Mögliche Ziele von AWB <u>können sein</u> :

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	<p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Die Ziele einer AWB können vielfältig sein und können daher nicht abschließend vorgegeben werden; dies sollte in der Einleitung zum Ausdruck gebracht werden.</p>
<p>a) das Gewinnen von Erkenntnissen über Ordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben etc.;</p>	<p>-</p>
<p>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 sowie Untersuchungen zu besonderen Populationen innerhalb der zugelassenen Indikation;</p>	<p>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;</p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Dieses Unterkapitel sollte sich nur auf Risiken und Verträglichkeit der Anwendung bzw. Medikation beziehen.</p>
	<p>c) Untersuchungen zu besonderen Populationen innerhalb der zugelassenen Indikation;</p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>Trennung von Verträglichkeit und spezifischen Populationen (s.o.)</p>
<p>c) das Erweitern von Erkenntnissen innerhalb der zugelassenen Indikation unter den Bedingungen der routinemäßigen Anwendung.</p>	<p>d) <u>das Erweitern von Erkenntnissen zur Wirksamkeit (z.B. unter Bedingungen der routinemäßigen Anwendung; in Gruppen, die in klinische Prüfungen nicht eingeschlossen wurden, in Subgruppen; zur Charakterisierung von Nonrespondern; Erfassung von erwünschten Langzeiteffekten, Therapievergleich zu anderen pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Maßnahmen; etc.) (ggf. mit dem Zusatz: innerhalb der zugelassenen Indikation).</u></p> <p>Kommentar/Anregung:</p> <p>In der Auflistung der möglichen Ziele einer AWB ist in dem Entwurf der Bekanntmachung der Hinweis auf den unterstützenden Nachweis der Wirksamkeit, wie noch in der BKM aus 1998 gelistet, nicht mehr</p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	<p>enthalten. Dies wird gerade auch für die Phytotherapie als gravierend betrachtet, da dies nicht im Einklang mit den gesetzlichen Vorgaben und auch nicht dem wissenschaftlichen Erkenntnistand steht. Eine AWB kann zumindest unterstützende Hinweise auf die Wirksamkeit erbringen.</p> <p>AWB haben einen besonderen Stellenwert – gerade auch für pflanzliche Arzneimittel - im Zusammenhang mit Artikel 4 Nr. 8 a) ii der EU-Richtlinie 75/318/EEC bzw. der Änderungsdirektive 1999/83/EC zum „well-established medicinal use“. Hier wird der Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung mit bibliographischen Belegen (Publikationen) geführt und umfaßt mit den „post-marketing studies“ im eigentlichen Sinne AWBen, epidemiologische und vergleichende epidemiologische Studien. Mit einer „echten“ klinischen Prüfung der Phase IV als ebenfalls Post-Marketing Studie wird nicht die reguläre medizinische Anwendung abgebildet: bedingt durch die Patientenselektion über die Ein- und Ausschlusskriterien und durch die Vorgabe der diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen einer klinischen Studie. Hier können nur Konzepte, die den Praxisalltag, das Verordnungsverhalten bzw. die Selbstmedikation mit erfassen, den „<i>well-established medicinal use</i>“ dokumentieren. Insofern kommt der sorgfältig geplanten, durchgeführten, ausgewerteten und dokumentierten bzw. berichteten AWB eine entscheidende Funktion für den Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung zu.</p> <p>Verwiesen werden muss an dieser Stelle auch an regulatorische Vorgaben im AMG und in den Arzneimittelprüfrichtlinien, in denen es lautet:</p> <p>§ 22 Abs. 3 AMG:</p> <p>Anstelle der Ergebnisse nach Absatz 2 Nr. 2 und 3 kann <u>anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial</u> vorgelegt werden, und zwar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bei einem Arzneimittel, dessen Wirkungen und Nebenwirkungen bereits bekannt und aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind,

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	<p>2. bei einem Arzneimittel, das in seiner Zusammensetzung bereits einem Arzneimittel nach Nummer 1 vergleichbar ist,</p> <p>3. bei einem Arzneimittel, das eine neue Kombination bekannter Bestandteile ist, für diese Bestandteile; es kann jedoch auch für die Kombination als solche anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden, wenn die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nach Zusammensetzung, Dosierung, Darreichungsform und Anwendungsgebieten auf Grund dieser Unterlagen bestimmbar sind. Zu berücksichtigen sind ferner die medizinischen Erfahrungen der jeweiligen Therapierichtungen.</p> <p>Fünfter Abschnitt der Arzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG (Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien, BAnz. Nr. 96a vom 20. Mai 1995): Abweichende Anforderungen an die Unterlagen</p> <p>Abweichend von den Anforderungen des Dritten und Vierten Abschnitts gilt folgendes:</p> <p>1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff. Bei Arzneimitteln, die einem bekannten Wirkstoff enthalten, soll das Erkenntnismaterial, das nach § 22 Abs. 3 des AMG eingereicht wurde, eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der angegebenen Dosierung unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen ermöglichen. <u>Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial</u> sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzusehen in Form von</p> <ul style="list-style-type: none"> -kontrollierten Studien, -nicht kontrollierten Studien, -<u>Anwendungsbeobachtungen</u> (vgl. § 67 Abs. 6 des AMG), -Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen. <p>Die GPT möchte daher ausdrücklich betonen, dass die Aufnahme des Hinweises auf Erweiterung der Erkenntnisse zur Wirksamkeit ebenfalls als ein mögliches Ziel von AWB in der Bekanntmachung den</p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
	gesetzlichen Rahmenbedingungen als auch der gängigen wissenschaftlichen Praxis entsprechend angegeben werden.
4. Qualitätssicherung	
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, herangezogen werden	<p>Ziel flankierender Maßnahmen zur Qualitätssicherung während einer AWB ist es, mögliche Verzerrungen der Ergebnisse 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, herangezogen werden.</p> <p>Kommentar/Anregung: Wir empfehlen die Erläuterungen für eine Erleichterung des Verständnisses.</p>
5. Patientenaufklärung und -einwilligung	
<p>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 weitergegeben bzw. von diesem anhand von Quelldaten überprüft werden sollen. Die Vorgaben des Datenschutzes müssen berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p> <p><u>Die Vorgaben des Datenschutzes müssen berücksichtigt werden. Wenn erhobene Daten an den Auftraggeber nicht-anonymisiert weitergegeben bzw. von diesem anhand von Quelldaten überprüft werden sollen, ist die Zustimmung des Patienten vorab einzuholen.</u></p> <p>Kommentar/Anregung: Eine allgemeine Aufklärung ist zu trennen von einer Gestattung der Einsichtnahme gem. Datenschutzgesetz.</p>
6. Interessenkonflikte, Ethik	
<p>AWB bergen eine Reihe möglicher Interessenkonflikte im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten, Schutz und Haftung des Arztes, Interesse des Auftraggebers. Die Beratung durch eine Ethikkommission wird dringend empfohlen. Im Übrigen wird auf einschlägige Verordnungen (Berufsordnungen) und Gesetze sowie insbesondere auf in den einzelnen Bundesländern unterschiedliche</p>	<p>AWB bergen eine Reihe möglicher Interessenkonflikte im Spannungsfeld zwischen Datenschutz, Schutz des Patienten, Schutz und Haftung des Arztes, Interesse des Auftraggebers. Die Beratung durch eine Ethikkommission <u>kann sinnvoll sein</u>. Im Übrigen wird auf einschlägige Verordnungen (Berufsordnungen) und Gesetze sowie insbesondere auf in den einzelnen Bundesländern unterschiedliche</p>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
Regelungen im Arztrecht verwiesen.	Regelungen im Arztrecht verwiesen. Kommentar/Anregung: Die Beratung durch eine Ethikkommission ist in AWB, die eine Routinetherapie bzw. Routineanwendung abbilden, nicht erforderlich und sollte daher nur in spezifischen vom einzelnen Studienkonzept abhängigen Situationen oder möglichen Konflikten empfohlen werden.
7. Anzeige- und Berichtspflichten	
Gemäß § 67 Abs. 6 AMG besteht für Anwendungsbeobachtungen eine unverzügliche Anzeigepflicht. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel der Anwendungsbeobachtung und beteiligte Ärzte mit Name und Adresse anzugeben. Die gemäß § 63b AMG bestehenden Dokumentations- und Meldepflichten gelten uneingeschränkt auch bei der Durchführung von AWB. Jegliche Änderungen des wissenschaftlichen Kenntnisstandes im Sinne von § 29 Abs. 1 und 1a AMG müssen angezeigt werden.	Gemäß § 67 Abs. 6 AMG besteht für Anwendungsbeobachtungen eine unverzügliche Anzeigepflicht. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel der Anwendungsbeobachtung und beteiligte Ärzte mit Name und Adresse anzugeben; <u>der KBV ist ein Muster der vertraglichen Vereinbarung mit den teilnehmenden Ärzten vorzulegen.</u> Die gemäß § 63b AMG bestehenden Dokumentations- und Meldepflichten für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gelten uneingeschränkt auch bei der Durchführung von AWB. Jegliche Änderungen des wissenschaftlichen Kenntnisstandes im Sinne von § 29 Abs. 1 und 1a AMG müssen angezeigt werden. <u>Die im Rahmen von AWB aufgetretenen Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen sind im Periodic Safety Update Report (PSUR) entsprechend zu berücksichtigen.</u> Kommentar/Anregung: Die Anzeigepflichten für eine AWB sind in § 67 Abs. 6 AMG geregelt. Darüber hinaus ist der KBV ein Muster der vertraglichen Vereinbarung mit den teilnehmenden Ärzten vorzulegen. Eine weitere Berichtspflicht ergibt sich aus den Vorgaben zum Periodic Safety Update Report (PSUR).
8. Bericht, Archivierung	
Über die Durchführung und Ergebnisse einer AWB ist innerhalb angemessener Frist ein Abschlußbericht zu erstellen, der eine biometrische Auswertung und eine Bewertung aus medizinischer Sicht enthält. Die Ergebnisse der AWB sollen in geeigneter Weise in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (= „Periodic Safety Update Report“) dargestellt und nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden. Es wird empfohlen, alle Unterlagen einer AWB für spätere Zugriffe und	Über die Durchführung und Ergebnisse einer AWB ist innerhalb angemessener Frist ein Abschlußbericht zu erstellen, der eine biometrische Auswertung und eine Bewertung aus medizinischer Sicht enthält. Die Ergebnisse der AWB sollen in geeigneter Weise in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (= „Periodic Safety Update Report“) dargestellt werden. <u>Bei einer Publikation der Ergebnisse sollte dies unter Beachtung wissenschaftlicher Kriterien erfolgen.</u>

Publizierter Entwurf der Bekanntmachung	Kommentare, Anregungen und Vorschläge der GPT
Auswertungen mindestens 10 Jahre zu archivieren.	<p><u>wissenschaftlicher Kriterien erfolgen.</u></p> <p>Es wird empfohlen, alle Unterlagen einer AWB für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre zu archivieren.</p> <p>Kommentar/Anregung: Die Publikation der Ergebnisse einer AWB kann nicht als Vorgabe gemacht werden. So hat der Sponsor ein im Besonderen berechtigtes Interesse an Unterlagenschutz. Mit der PSUR-Verpflichtung bzw. der regulären Meldeverpflichtung von (Verdachtsfällen auf) UAW ist der Informationspflicht genüge getan.</p>
9. Erstattung und Honorierung	
<p>Die Beteiligung an einer AWB ist eine ärztliche Tätigkeit (Verweis auf Fußnote 2). Ein über die Regelversorgung hinaus durch die AWB entstehender Aufwand ist in Anlehnung an die ärztliche Gebührenordnung zu honorieren. Die Honorierung soll sich am Zeitaufwand für zusätzlich erforderliche Dokumentations- und andere Maßnahmen orientieren. Die Erstattung von über die Routine hinausgehenden Leistungen ist gesondert zu klären und mit der Ethikkommission zu beraten. Erstattung und Honorierung dürfen die wissenschaftliche Zielsetzung und die Auswahl der einzubeziehenden Patienten nicht beeinflussen.</p>	<p>Die Beteiligung an einer AWB ist eine ärztliche Tätigkeit (Verweis auf Fußnote 2). Ein über die Regelversorgung hinaus durch die AWB entstehender Aufwand ist in Anlehnung an die ärztliche Gebührenordnung zu honorieren. Die Honorierung soll sich am Zeitaufwand für zusätzlich erforderliche Dokumentations- und andere Maßnahmen orientieren. Die Erstattung von über die Routine hinausgehenden Leistungen ist gesondert zu klären; <u>gegebenenfalls kann dies mit einer Ethikkommission beraten werden.</u> Erstattung und Honorierung dürfen die wissenschaftliche Zielsetzung und die Auswahl der einzubeziehenden Patienten nicht beeinflussen.</p> <p>Kommentar/Anregung: Vorgaben für eine angemessene Honorierung sind in diesem Kp. zweifelsfrei beschrieben worden. Es besteht darüber hinaus keine Notwendigkeit oder Verpflichtung, eine Ethikkommission einzubeziehen. Sie kann allenfalls im Zweifelsfall konsultiert werden.</p>

Referenzen

1. Kemper F. AWB in der klinischen Prüfung und Bewertung von Herbal Medicinal Products (HMP). BfArM im Dialog / Symposium zu Ehren von Frau Prof. Holz-Slomczyk, Bonn, 29. August 2006.
2. Kraft K, Loew D, Schneider B, Kemper FH. Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY). *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1997; 47: 990-994.
3. Kraft K, Loew D, Schneider B, Kemper FH. Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY). *Pharm Ind* 1997; 59: 755-759.
4. Wegener T, Schneider B, Arbeitsgruppe „Klinische Prüfung pflanzlicher Arzneimittel“ der Gesellschaft für Phytotherapie. Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität von Anwendungsbeobachtungen. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2003; 24: 233-240
5. Wegener T, Schneider B, Working Party of the German Society of Phytotherapy. Proposals to enhance the quality of observational cohort studies. *Phytomedicine* 2003; 10: 700-707.