

Nichtinterventionelle Studien in Deutschland NIS

Herausgegeben von
Christian Hinze
Christoph H. Gleiter
Marlis Herbold



EDITIO CANTOR VERLAG

Nichtinterventionelle Studien (NIS) in Deutschland

Herausgegeben von

Christian Hinze · Christoph H. Gleiter · Marlis Herbold

Unter Mitarbeit von

M. Barsch, M. Caeser, C. H. Gleiter, R. Haas, M. Herbold,
C. Hinze, I. Leunikava, C. Müller-Vöbing, C. Schiemann,
H. Wachenhausen, M. Wargenau

Geleitwort Thomas Sudhop



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Inhalt

Geleitwort	7
Vorwort	8
1 Definitionen und rechtliche Vorgaben		
C. H. Gleiter	9
1.1 Methodische Konzepte Nichtinterventioneller Studien	9
1.2 Legaldefinitionen (AMG, MPG, EU-Verordnung 536/2014)	14
1.3 Leitlinien und Empfehlungen	17
1.4 Registrierung von NIS	19
1.5 Anzeige- und Berichtspflichten in Deutschland	20
1.6 Behörden	24
1.7 Ethikkommission	24
1.8 Apothekenbasierte NIS	27
2 Qualitätsmanagement im Rahmen von NIS		
C. Müller-Vöbing, M. Barsch	30
2.1 Einführung	30
2.2 Qualitätsmanagementsystem für NIS	31
2.3 Qualitätsanforderungen in Bezug auf die Aufbewahrung der NIS-Studiendokumentation	37
2.4 Qualitätsmanagement von Computersystemen/Elektronische Daten in NIS	39
2.5 Audits und Inspektionen bei NIS	40
3 Durchführung		
I. Leunikava	48
3.1 Patientenaufklärung und Patienteneinwilligung	48
3.2 Patientenfragebogen	55
3.3 Planungsphase	58
3.4 Initiierungsphase	66
3.5 Steuerungsphase	69
3.6 Abschlussphase	76
3.7 Die Versicherung in Nichtinterventionellen Studien		
R. Haas	83

4 Datenmanagement und Statistik	
M. Wargenau 87
4.1 Datenmanagement 87
4.2 Codierung medizinischer Termini 97
4.3 Statistik 100
4.4 Statistischer Analyseplan	
M. Herbold, M. Wargenau 134
5 Vigilanz	
C. H. Gleiter 139
5.1 Pharmakovigilanz in Nichtinterventionellen Studien 139
5.2 Einzelfallberichte 141
5.3 Sammelberichte (DSUR, PSUR) 145
5.4 Sonderfall Post-Authorisation Safety Studies 146
5.5 Medizinproduktegesetz – Vorkommnisse in NIS 148
6 Verträge und Vergütungen	
C. Schiemann, H. Wachenhausen 151
6.1 Einführung 151
6.2 Auswirkungen der jüngsten Entwicklungen im Korruptions- strafrecht auf die Vertragsgestaltung 151
6.3 Auswirkungen der Verhaltenskodizes der Verbände auf die Vertragsgestaltung 156
6.4 Allgemeine Vorgaben für die Vertragsgestaltung 161
6.5 Angemessene Vergütung von Leistungen 166
6.6 Besondere Vorgaben für die Vertragsgestaltung 176
6.7 Finanzielle Förderung von NIS durch Dritte (IIT) 181
6.8 Praxistipps und Checkliste für Musterverträge 182
7 Nichtinterventionelle Studien und Gesundheitsökonomie: Grundlagen – Umsetzung – Problemfelder	
M. Caeser 186
7.1 Zusammenfassung 186
7.2 Einleitung 187
7.3 Methodische Überlegungen 190
7.4 Diskussion 200
Abkürzungen/Akronyme 203
Autorenadressen 207
Sachverzeichnis 209

Geleitwort

Während klinische Prüfungen von Arzneimitteln durch gesetzliche Vorgaben und weitgehend bindende Guidelines sehr umfassend bezüglich Planung und Durchführung reguliert sind, unterliegen Nichtinterventionelle Studien bisher nur relativ wenigen regulatorischen Anforderungen. Dies erhöht auf der einen Seite die Freiheit der Forscher bezüglich Design und Durchführung solcher Studien, führt aber auf der anderen Seite auch zu mehr Unsicherheiten. So ist bereits die Abgrenzung eines Forschungsvorhabens, das die Wirksamkeit und/oder Sicherheit einer Arzneimittelanwendung im Fokus hat, zwischen klinischer Prüfung einerseits und nur Nichtinterventioneller Studie andererseits nicht immer einfach. Sie ist aber von erheblicher rechtlicher Bedeutung, da klinische Prüfungen in der EU einer Genehmigungspflicht unterliegen, während für Nichtinterventionelle Studien nur Anzeigepflichten bestehen. Letztere wurden allerdings in den letzten Jahren kontinuierlich ausgeweitet und verschärft, um die Transparenz der Forschungsinhalte und insbesondere die Transparenz in Bezug auf finanzielle Zuwendungen für teilnehmende Ärztinnen und Ärzte durch i. d. R. pharmazeutische Unternehmen zu erhöhen. Die unlängst hinzugekommenen strafrechtlichen Antikorruptionsvorschriften für Ärztinnen und Ärzte erhöhen die Komplexität im Bereich der Finanzierung und des Vertragsmanagements solcher Studien zusätzlich. Da viele dieser Studien auch wettbewerbsrechtliche Aspekte berühren, spielt die Compliance mit Verhaltenskodizes der Verbände der pharmazeutischen Industrie eine zunehmend wichtigere Rolle. Auch die neu geschaffene Sonderform der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien (PASS) als Instrument der Pharmakovigilanz erfordert zusätzliche Abgrenzungen und Meldeobliegenheiten für diese Formen Nichtinterventioneller Studien.

Das vorliegende Buch beschreibt und diskutiert eine Vielzahl von Aspekten, die bei der Planung, Durchführung und Berichterstattung Nichtinterventioneller Studien zu berücksichtigen sind. Obwohl primär auf Nichtinterventionelle Studien mit Arzneimitteln ausgerichtet, werden auch besondere Aspekte bei Nichtinterventionellen Studien mit Medizinprodukten angesprochen, sodass die Leser weitreichende Informationen zu den wesentlichen Aspekten auch dieser Thematik erhalten.

Bonn, im Winter 2017

PD Dr. med. Thomas Sudhop

Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher Service

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Vorwort

Nichtinterventionelle Studien (NIS) sind per definitionem Beobachtungsstudien und daher besonders geeignet für Fragestellungen der Epidemiologie, Versorgungsforschung und zur Generierung von Hypothesen. Der Terminus „Nichtinterventionelle Studie“ kann sich auf jeden medizinischen Untersuchungsgegenstand beziehen, Arzneimittel müssen nicht zwingend beteiligt sein.

NIS mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten können einen wesentlichen Beitrag zum Erkenntnisgewinn bei deren Anwendung unter Alltagsbedingungen leisten. Voraussetzung hierfür ist ein wissenschaftlich und regulatorisch adäquater Beobachtungsplan, sowie geeignete Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität und damit der Aussagefähigkeit der Studie. Im Vergleich zur klinischen Prüfung, die – bedingt durch ihren interventionellen Ansatz – umfangreichen regulatorischen Anforderungen genügen muss, sind NIS in Deutschland bedeutend weniger reguliert. Hieraus resultiert ein großer Freiraum, den es zu nutzen gilt ohne dabei die wissenschaftliche Qualität der Studie oder andere Standards (z. B. der Transparenz) zu vernachlässigen. Der Anwendungsbeobachtung (prospektive Beobachtungsstudie mit Arzneimitteln) haftet noch immer ein negatives Image an, obwohl seit vielen Jahren Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität und der Compliance mit den Empfehlungen der Bundesoberbehörden und Verhaltenskodizes der einschlägigen Industrieverbände greifen.

Unser Ziel ist es dem Leser – Neueinsteiger oder langjähriger Praktiker – Wege aufzuzeigen, eine Nichtinterventionelle Studie unter Beachtung der regulatorischen Vorgaben, Leitlinien und Empfehlungen, mit einem geeigneten Studiendesign korrekt zu planen, durchzuführen, auszuwerten und das Ergebnis auf Basis valider Daten zu publizieren. Deshalb folgen die Kapitel in etwa dem konkreten Ablauf einer NIS, auch inhaltlich wurde besonderer Wert auf einen direkten Praxisbezug gelegt. Die Autoren sind ausgewiesene Experten in ihrem jeweiligen Arbeitsgebiet, die den Leser teilhaben lassen an ihrer Erfahrung.

Herausgeber und Autoren hoffen mit dieser Zusammenstellung des aktuellen Wissens einen Beitrag zur kontinuierlichen Weiterentwicklung des wissenschaftlichen Standards Nichtinterventioneller Studien und ihres Stellenwerts im Kontext medizinischer Forschung zu leisten.

Dezember 2017

Christian Hinze, Christoph H. Gleiter und Marlis Herbold

Herausgeber

1.1 Methodische Konzepte Nichtinterventioneller Studien

Nichtinterventionelle Studien, synonym Beobachtungsstudien, zeichnen sich durch eine große methodische Vielfalt aus. Ungeachtet des Studiendesigns ist allen NIS gemeinsam, dass sie sich auf eine systematische Dokumentation der diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen beschränken. Es erfolgt keine studienbedingte Untersuchung oder Behandlung, sondern es werden ausschließlich Daten aus einer routinemäßig stattfindenden Standarduntersuchung oder -behandlung systematisch gesammelt oder bereits vorhandene Daten verwendet. Dies bedeutet, dass die medizinische Diagnostik oder Therapie der Studienteilnehmer so verläuft, wie sie – unbeeinflusst durch die Studie – durch die individuelle ärztliche Entscheidung des behandelnden Arztes festgelegt wird.

Studienbedingte diagnostische oder therapeutische Vorgaben hingegen signalisieren methodisch ein Experiment – im Gegensatz zu einer ausschließlichen Beobachtung. Sie kennzeichnen eine experimentelle, synonym interventionelle, Studie.

Eingriffe, die als Intervention gewertet werden, sind z. B. *studienbedingte* Biopsien, die prospektive Zuordnung von Therapien in verschiedenen Behandlungsarmen einer Studie durch Randomisierung, per Prüfplan exakt festgelegte Visitenzeitpunkte, Prüfung einer Off-Label-Anwendung eines Arzneimittels, zusätzliche *studienbedingte* Blutabnahmen u. ä.

Die entscheidende Frage an ein Studienkonzept ist, ob die Untersuchung oder Behandlung einer Versuchsanordnung folgt. Methodisch können Studien wie in Abb. 1-1 vorgeschlagen klassifiziert werden.

Nichtinterventionelle Studien lassen sich je nach angewendetem Design weiter charakterisieren (Abb. 1-1).

Werden Beobachtungen ohne Vergleichsgruppe an einem einzelnen Fall oder einer Reihe von ähnlichen Einzelfällen als Fallserie dokumentiert, sind dies die einfachsten deskriptiven Beobachtungsstudien. Da es sich i. d. R. um wenige Beobachtungen handelt, ist die Repräsentativität des Ergebnisses für alle Patienten mit den gleichen Merkmalen nicht sicher. Aber die Ergebnisse fassen, häufig als Erstbeschreibung von Einzelfällen, neue Beobachtungen zusammen und generieren damit Vorschläge für die Hypothesenbildung. Viele Erstbeschreibungen von Erkrankungen sind der differen-

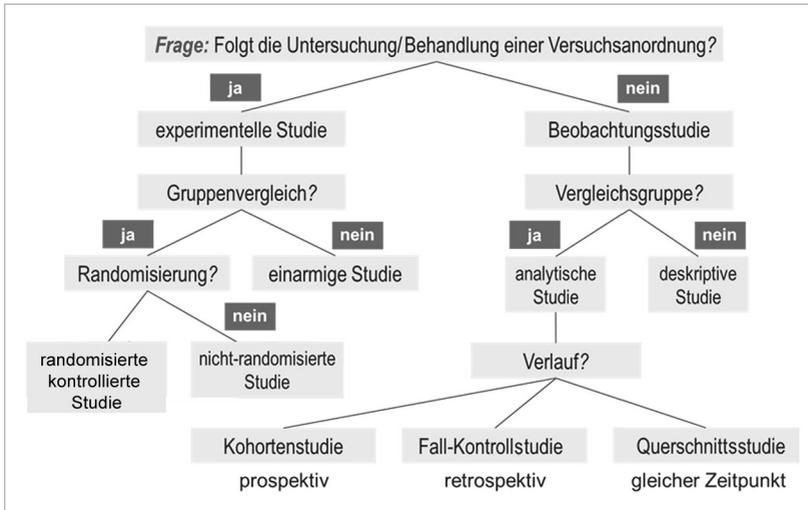


Abb. 1-1. Klassifizierung von Studiendesigns.

zierenden Beobachtungsgabe einzelner Ärzte zu verdanken, die mit einer solchen Einzelfallbeschreibung die Erforschung und Charakterisierung einer bis dahin unbekanntes Krankheit induziert haben. In diesem Zusammenhang sei exemplarisch an Alois Alzheimer erinnert, der mit der Beschreibung eines einzigen Falls ein neues, relevantes Krankheitsbild vorschlug [1]. Fallbeschreibungen sind kostengünstig, ihr wissenschaftlicher Wert hängt aber von der Beobachtungs- und Darstellungsgenauigkeit des Beschreibers ab. Es bleibt in einer Fallbeschreibung immer unklar, ob es sich dabei um ein zufälliges Zusammentreffen oder die tatsächlich führenden Merkmale eines neuen Krankheitsbilds handelt.

Weitere nichtinterventionelle Studienkonzepte stellen analytische Studien dar, d. h. Studien, die eine Kontrollbeobachtungsgruppe mitführen (Abb. 1-1). Hier ist zunächst die Kohortenstudie zu nennen, in der die prospektiven Verläufe von einem definierten Ausgangspunkt hin zu einem zuvor festgelegten Beobachtungsschlusspunkt in Gruppen beobachtet werden. Es wird zwischen Gruppen unterschieden, die das zu untersuchende Merkmal aufweisen, und Kontrollgruppen, die das Merkmal nicht aufweisen. Dabei fällt der Beginn des Beobachtungszeitraums typischerweise mit dem Studienstart zusammen. Es gibt aber auch Kohortenstudien mit einem in die Vergangenheit zurückverlegten Beobachtungsbeginn. Entscheidend ist, dass der zuvor festgelegte Beobachtungsschlusspunkt für den einzelnen Studienteilnehmer noch nicht eingetreten ist [2]. Beispiel für eine Kohortenstudie ist die Framinghamstudie [3]. Diese Studie wurde 1948 in Framingham, MA, USA, begonnen. Ziel war die Beobachtung von Faktoren, die kardiovaskuläre

2.1 Einführung

Unter einem Qualitätsmanagementsystem (QMS) versteht man ein Managementsystem einer Organisation zur Steuerung und Kontrolle der Qualität ihrer Dienstleistungen und Produkte. Ein QMS beinhaltet formale und kontrollierte Dokumente und Prozesse, wie z. B. QM-Handbuch, Standardarbeitsanweisungen, Arbeitsinstruktionen, Formulare und Dokumentvorlagen, Leistungsmesszahlen und Trainingsanforderungen. Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung sind Bestandteile des QMS [1].

Ein QMS ist grundsätzlich auch auf alle Arten von NIS anwendbar, ob es sich nun um Arzneimittel oder Medizinprodukte, prospektive oder retrospektive Untersuchungen handelt. Die Prozesse und Werkzeuge müssen natürlich unter Beachtung der regulatorischen Rahmenbedingungen adaptiert werden. NIS unterscheiden sich hinsichtlich der wissenschaftlichen Fragestellungen und der Verwendung der mit ihnen generierten Daten (z. B. für Zulassungszwecke), des Designs sowie der regulatorischen Anforderungen (s. Kap. 1). Dies muss das QMS für NIS reflektieren. Weitere Qualitätsanforderungen ergeben sich, wenn Daten in einem wissenschaftlichen Journal publiziert oder in Studienportalen/-registern akzeptiert werden sollen [2,3]. Entsprechende Vorgaben und Empfehlungen liegen in relevanten Richtlinien und Publikationen vor (s. Kap. 1.2 und 1.3). Sinngemäß ist ICH E6(R2) in vielen Teilen auf Nichtinterventionelle Studien übertragbar [4].

Für prospektive NIS (Anwendungsbeobachtung) sind die gesetzlichen Rahmenbedingungen sowohl für Arzneimittel als auch für Medizinprodukte oder andere medizinische Fragestellungen in Kap. 1 aufgeführt. Die Meldepflichten aus der Vigilanz werden in Kap. 5 behandelt. Da es sich um prospektive Beobachtungen handelt, müssen die QM-Prozesse diese Datensammlung abdecken.

Für retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien, Registerstudien und retrospektive Querschnittsstudien muss die Datenextraktion und -auswertung qualitätsgesichert sein. Bei retrospektiven Studien allgemein hängt die Ergebnisqualität von der Qualität bereits vorhandener Daten ab. Hier entspricht die Qualität der Quelldaten der Qualität des Dokumentationsstandards des einzelnen Arztes, die deshalb im Vorfeld einer NIS als „Einschlusskriterium“ geprüft werden müssen. Ohne Monitoring, zumindest stichprobenartig, kann keine Aussage zur Validität der Daten und der Über-

tragungsqualität in Prüfbogen gemacht werden, sondern nur zur Qualität von deren Verarbeitung beim Auftraggeber.

2.2 Qualitätsmanagementsystem für NIS

In der Praxis ist der Umfang des QMS und der qualitätssichernden Maßnahmen für die Durchführung von NIS abhängig vom Design der durchgeführten Studie, den zur Verfügung stehenden Ressourcen und der regulatorischen Funktion des Studieninitiators, z. B. des pharmazeutischen Unternehmers oder des Medizinprodukteherstellers, Zulassungsinhabers, akademischen Forschers. Industrieunternehmen oder Auftragsforschungsinstitute verfügen i. d. R. über ein ausgereiftes QMS für Studienplanung, -durchführung und -berichterstattung sowie der Verarbeitung sicherheitsrelevanter Informationen. Dagegen ist das Qualitätsmanagement bei akademischen NIS oder an NIS teilnehmenden Studienzentren nicht in jedem Fall auf einem einheitlichen und sachgerechten Niveau implementiert.

Es ist empfehlenswert ein QMS zur qualitätsgesicherten Durchführung von NIS zu entwickeln oder in ein bereits bestehendes QMS für klinische Prüfungen zu integrieren. BfArM und PEI schlagen in der Gemeinsamen Bekanntmachung [5,10] vor, dass die für die klinischen Prüfungen üblichen Qualitätsstandards, soweit anwendbar und der Fragestellung angemessen, auch bei der Durchführung von NIS herangezogen werden sollten. Diese Aussage lässt sich sinngemäß auch auf NIS übertragen, in denen andere medizinische Verfahren als Arzneimitteltherapie beobachtet werden.

In Tab. 2-1 werden Qualitätsmanagementelemente für NIS in der Zusammenschau mit deren Anwendungsbereich in einer NIS aufgelistet sowie ein Bezug zu vorliegenden Referenzen hergestellt. Die Tabelle beinhaltet aus Autorsicht die wichtigsten für NIS relevanten Qualitätsmanagementaspekte.

Tab. 2-1. QMS-Elemente bei NIS.

QMS-Element	Abzudeckende Prozesse im QMS – soweit anwendbar	Referenzen ¹
Qualitätsstandards und Standardarbeitsanweisungen (SOP) im Allgemeinen; Abdeckung relevanter Studienprozesse (Planung, Durchführung/Steuerung, Auswertung, Berichterstattung, Abschluss)	<ul style="list-style-type: none"> • SOP-System (regulatorische Referenzen, SOP, Vorlagen etc.) • Definierte Revisionszyklen • Dokumentenmanagement • Management von Abweichungen 	<ul style="list-style-type: none"> • GPP [2] • GEP [3] • nach ICH E6(R2) GCP [4]* Standards für klinische Studien gefordert
¹ Referenzen aus nicht direkt anwendbaren GxP-Regularien sind mit * gekennzeichnet.		

Forts. nächste Seite

3

Durchführung

Iryna Leunikava

3.1 Patientenaufklärung und Patienteneinwilligung

Mit persönlichen Informationen zu arbeiten, die von Patienten für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt werden, ist ein Privileg, mit dem entsprechend respektvoll umgegangen werden muss. Daher ist darauf zu achten, dass alle Patientendaten streng vertraulich behandelt werden und dass aus ihnen der größtmögliche wissenschaftliche Nutzen gezogen wird [19].

Die Einwilligung nach Aufklärung (informed consent) umfasst Aufklärung, Verstehen und Einwilligung.

- Im Rahmen der Aufklärung soll der potenzielle Studienteilnehmer über Ablauf, Zweck und Nutzen der bevorstehenden Studienteilnahme informiert werden. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass die Teilnahme keine über eine Routinebehandlung hinausgehenden Risiken mit sich bringt. Da es in einer NIS keine studienbedingte Diagnostik oder Therapie gibt, sondern die Behandlung der Routine folgt, entfällt eine studienspezifische medizinische Aufklärung (im Unterschied zu interventionellen klinischen Prüfungen nach AMG). Aufklärung und Einwilligung beziehen sich vielmehr auf die Erfassung, Speicherung, Veränderung, Übermittlung und Löschung von individuellen Gesundheitsdaten. Die Aufklärung erfolgt idealerweise durch den behandelnden Arzt oder per Delegation an ein anderes angemessen qualifiziertes Mitglied des Studienteams. Anders als bei klinischen Prüfungen nach AMG ist die Aufklärung über Studieninhalte nicht auf Studienärzte beschränkt. Dies ist nachvollziehbar, da der Patient im Rahmen der Routinebehandlung ärztlich-medizinisch aufgeklärt wird. Für die NIS ist ausschließlich eine Aufklärung zum Datenschutz notwendig. Es ist sinnvoll, den Patienten in einem Gespräch aufzuklären, um Fragen aufgreifen zu können und sich zu vergewissern, dass der Patient die Informationen verstanden hat. Des Weiteren werden schriftliche Unterlagen ausgehändigt (die sog. Patienteninformation), die dem Patienten als Erinnerungsstütze und dem Arzt als Nachweis dienen, worüber er den Patienten aufgeklärt hat [2,5].
- Patienten müssen in einer für den medizinischen Laien verständlichen Sprache aufgeklärt werden, um basierend auf den mitgeteilten Informationen eine fundierte Entscheidung treffen zu können [19].

- Die Einwilligung wird nach § 4a BDSG schriftlich eingeholt [3]. Mit der Einwilligung erklärt der Patient sein Einverständnis zur Studienteilnahme und zur Datenverarbeitung. Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten sind die Bestimmungen des Datenschutzrechts auf europäischer, Bundes- und Landesebene zu berücksichtigen. Die im BDSG aufgeführten Möglichkeiten zur Pseudonymisierung oder Anonymisierung der personenbezogenen Daten sind dabei zu berücksichtigen [3].

3.1.1 Patientenaufklärung

3.1.1.1 Rechtlicher Hintergrund

Bei der Planung, Durchführung, Qualitätssicherung und Analyse von NIS sollten die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und die *für NIS geeigneten* Grundsätze der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice), der Guten Epidemiologischen Praxis (Good Epidemiological Practice), der Guten Pharmakoepidemiologischen Praxis (Good Pharmacoepidemiological Practice) sowie der Guten Praxis der Pharmakovigilanz (Good Pharmacovigilance Practice) beachtet werden (s. dazu Kap. 1.3 und 5). Die Einhaltung der vorgenannten ethischen Prinzipien und Regelwerke dient dem Schutz der Patientenrechte und der Qualität und Validität der Daten. NIS, die nicht Arzneimittel betreffen, werden häufig ebenfalls in Anlehnung an die o. g. Leitlinien durchgeführt, da in anderen Gebieten oft keine speziellen Vorgaben existieren.

Da es keine einheitlichen europäischen Regularien für NIS gibt, müssen Zulassungsinhaber und Forscher, die eine NIS durchführen wollen, jeweils die nationalen Bestimmungen befolgen (s. Kap. 1).

3.1.1.2 Inhalt und Aufbau der Patienteninformation

Potenzielle Studienteilnehmer müssen entsprechend der Deklaration von Helsinki *„angemessen über die Ziele, Methoden, Geldquellen, eventuelle Interessenkonflikte (...), den erwarteten Nutzen und die potentiellen Risiken durch die Studienteilnahme, die möglicherweise damit verbundenen Unannehmlichkeiten, die vorgesehenen Maßnahmen nach Abschluss einer Studie sowie alle anderen Aspekte der Studie informiert (aufgeklärt) werden“* [1]. Dabei ist auf den „spezifischen Informationsbedarf“ des Individuums sowie auf die „für die Informationsvermittlung verwendeten Methoden“ zu achten. Für die Patientenaufklärung bei AWB formulieren BfArM und PEI: *„Bezüglich der Therapieentscheidung ist eine über die übliche ärztliche Aufklärungspflicht hinausgehende zusätzliche Information des Patienten nicht notwendig. Jedoch kann bzgl. des Umgangs mit Patientendaten sowie*

4.1 Datenmanagement

4.1.1 Leitlinien

Es wurde bereits im Kap. 1.3 darauf hingewiesen, dass Vorgehensweisen und Empfehlungen existierender Leitlinien wie GPP und GCP, ICH E6 auch bei NIS Berücksichtigung finden sollten. Dies gilt speziell bezüglich der Entwicklung des Beobachtungsplans, der Festlegung von Verantwortlichkeiten, der zu dokumentierenden ärztlichen Versorgung, der Berichterung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. Vorkommnisse und der Archivierung.

Selbstverständlich sind gesetzliche Datenschutzbestimmungen zu beachten. Datenerhebungen im Rahmen einer NIS sind pseudonymisiert oder anonymisiert durchzuführen.

Neben den grundlegenden Datenschutzbestimmungen ist im Rahmen der Datenerhebung und Datenverarbeitung darauf zu achten, dass die *Datenintegrität* gewährleistet ist. Dies umfasst folgende Anforderungen an ein Datenmanagementsystem:

- Gewährleistung der Vertraulichkeit
- Korrektheit, d. h. Richtigkeit der in der Datenbank abgebildeten Patientendaten
- Datensicherheit, d. h. Abwehr von unautorisierten Zugriffen auf die Daten. Dies betrifft – über unerlaubte Lesezugriffe hinausgehend – speziell das unautorisierte Modifizieren von Daten.
- Nachvollziehbarkeit von Datenmodifikationen: Jede Datenänderung in der Datenbank muss dokumentiert, begründet und nachvollziehbar sein. Das Datenmanagementsystem muss gewährleisten, dass unerwünschte Datenmodifikationen entdeckt werden können (dies ist durch studienbeteiligte Personen, die eine Datenzugriffserlaubnis haben, möglich).

Der Bereich klinisches Datenmanagement ist aus regulatorischer Sicht insbesondere für NIS nicht spezifisch adressiert. Folgende Leitlinien sind jedoch im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen Aspekt der Datenintegrität zu nennen, speziell im Hinblick auf die elektronische, internetbasierte Datensammlung:

- Good Clinical Practice Guide (compiled by MHRA), 2012 [1]
- FDA Guidance for Industry: Computerized systems used in clinical investigations, 2007 [2]
- FDA 21 CFR Part 11, 2003: Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application [3]
- EMA/INS/GCP/454280/2010: Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials [4]

Häufig wird bei NIS der für die Erfassung und Säuberung der Daten erforderliche Aufwand unterschätzt. Es geht in diesem Zusammenhang nicht nur um die reine Erfassung der Daten, sondern auch um Prüfung auf Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten. Wenn an die Datenqualität einer NIS andere (geringere) Qualitätsansprüche gestellt werden als an die Daten kontrollierter klinischer Studien, so sollte das im Beobachtungsplan oder Datenmanagement-Manual begründet werden. Bei der Planung einer NIS kann daher der Prozess des Datenmanagements nicht vernachlässigt werden. „Schlankere“ als die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Prozesse sind möglich und sollten in einem Datenmanagement-Manual vor Beginn der Datenerfassung festgelegt werden.

Dieser Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten – und die damit verbundenen Datenprüfungen – gilt nicht nur für prospektive Studien, sondern ebenso für die anderen Studiendesigns wie Querschnittsstudien und retrospektive Kohortenstudien. Werden z. B. Daten aus Krankenhausarchiven erhoben, sollte dies auch mithilfe von validierten Datenerfassungsmasken geschehen, programmisierte Prüfungen auf Vollständigkeit und Plausibilität sollten durchgeführt werden und Datenänderungen müssen nachvollziehbar sein.

Bei Vernachlässigung dieser Aspekte werden Datenprobleme sehr häufig erst während der statistischen Analyse sichtbar. Eine Klärung ist dann nur mit deutlich erhöhtem zeitlichem Aufwand verbunden oder ist unter Umständen gar nicht mehr möglich.

4.1.2 Datenbanksystem

Ein Datenbanksystem besteht grundsätzlich aus zwei wesentlichen Komponenten („Zwei-Ebenen-Architektur“), der zugrunde liegenden Datenbank und dem Datenmanagementsystem (Abb. 4-1).

5.1 Pharmakovigilanz in Nichtinterventionellen Studien

Unter dem Begriff Pharmakovigilanz (= Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln) versteht man alle Aktivitäten zur Erkennung, Bewertung, Verminderung oder Abwehr von Arzneimittelrisiken. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Abwägung der Risiken gegen den Nutzen, den das Arzneimittel beansprucht. Die Risiken werden maßgeblich anhand der arzneimittelbedingten Nebenwirkungen (UAW) beurteilt.

Es gibt eine international harmonisierte Klassifizierung aller Patientenergebnisse, die in der Risikobewertung berücksichtigt werden; die dazugehörigen Begriffsdefinitionen finden sich überwiegend auch im deutschen AMG. Die Klassifizierung ist risikobasiert und dient v. a. dazu, statistisch abgesicherte Auswertungen machen zu können. Sie beinhaltet die folgenden Kategorien:

- **Unerwünschtes Ereignis** ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten in der Routinebehandlung oder auch in einer NIS nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung vermutet wird oder ob ein bestimmungsgemäßer Gebrauch vorliegt. Der Begriff ist im AMG nicht definiert.
- **Nebenwirkung** ist jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel; hier wird also ein ursächlicher Zusammenhang gefordert. Damit sind die Nebenwirkungen eine Teilmenge der UE.

Nebenwirkungen werden weiter unterteilt nach schwerwiegend/nicht schwerwiegend und erwartet/unerwartet:

- **Schwerwiegende Nebenwirkungen** sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. Hierbei geht es nicht primär um die medizinische Intensität im Sinne von leichten oder starken Beschwerden, sondern allein um die Erfüllung eines der aufgelisteten Kriterien.
- **Unerwartete Nebenwirkungen** sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abwei-

chen. Dieser Ansatz basiert auf der Überlegung, dass die schon bekannten, also erwarteten, Nebenwirkungen eines Arzneimittels, die in der Fachinformation beschrieben sind, bereits in die Nutzen-Risiko-Bewertung des Präparats eingeflossen sind und sich eine Änderung derselben dann ergeben kann, wenn neue, in Art, Ausmaß oder Ergebnis bisher nicht bekannte Nebenwirkungen hinzutreten. Bezüglich der Meldepflichten an die Behörden spielt die Einordnung als „erwartet/unerwartet“ allerdings keine Rolle.

Da bis zur Markteinführung nur vergleichsweise wenige und meist sorgfältig vorselektierte Patienten mit einem neuen Präparat behandelt wurden, sind weitere Pharmakovigilanzdaten unter den Behandlungsbedingungen der ärztlichen Routine essenziell für eine fortlaufende Nutzen-Risiko-Bewertung. Zu diesem Zweck wurde das sog. Spontanmeldesystem eingerichtet, bei dem ein Berichterstatter „spontan“, also unaufgefordert, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen z. B. an den Zulassungsinhaber, AkdÄ oder die AMK melden kann. Ärzte und Apotheker sind hierzu im Rahmen ihrer jeweiligen Berufsordnung verpflichtet. Allerdings sind die über das Spontanmeldesystem eingehenden Daten quantitativ und auch qualitativ nicht immer ausreichend für die Erkennung und Einschätzung der Arzneimittelrisiken. Vor diesem Hintergrund sind NIS ein wichtiges Instrument der Pharmakovigilanz, da sie die Möglichkeit eröffnen, gezielt weitere Daten über Nebenwirkungen zu sammeln, besonders über solche mit geringer Inzidenz.

Grundsätzlich können Studien im Nachzulassungsbereich prospektiv oder retrospektiv durchgeführt werden. Prospektive Studien im Nachzulassungsbereich, die der weiteren Untersuchung der Arzneimittelsicherheit dienen, werden als PASS, im AMG als „Unbedenklichkeitsprüfung“ bezeichnet und sind in Kap. 5.4 näher beschrieben. Bei einer PASS kann es sich entweder um eine NIS oder um interventionelle, d. h. mit studienbedingten Maßnahmen am Patienten einhergehende klinische Prüfung nach AMG handeln. Die Zulassungsbehörde kann solche Studien anordnen, sie können aber auch vom Hersteller selbst veranlasst werden.

Bei NIS wird zwischen solchen mit primärer und mit sekundärer Datensammlung unterschieden. Dabei bedeutet „primär“, dass die Daten direkt und prospektiv beim Arzt, Apotheker, einem anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe oder beim Patienten erhoben werden, während „sekundär“ die retrospektive Auswertung bereits vorhandener Daten beinhaltet. Im Rahmen der prospektiven primären Datensammlungen werden auch unerwünschte Ereignisse dokumentiert, die ggf. als „Einzelfallmeldungen“ an die Behörden zu übermitteln sind (s. Kap. 5.2). Bei retrospektiver sekundärer Datensammlung sind keine Einzelfallberichte notwendig. Hier werden

6

Verträge und Vergütungen

Cornelia Schiemann, Heike Wachenhausen

6.1 Einführung

Der Entwurf und die Abwicklung von Verträgen für die Durchführung von NIS ist ein komplexes Gebiet. Neben der Einhaltung von regulatorischen Vorgaben und schwierigen Abgrenzungsfragen sind auch hohe Anforderungen im Hinblick auf die Korruptionsprävention zu berücksichtigen. Diese Gesichtspunkte finden insgesamt ihren Niederschlag in dem jeweiligen Vertrag. Die größte rechtliche und praktische Herausforderung ist in diesem Zusammenhang die Festlegung einer angemessenen Vergütung. Nachfolgend sollen die wesentlichen Gesichtspunkte für die Vertragsgestaltung und Festlegung der Vergütung erläutert und mit praktischen Beispielen veranschaulicht werden. Bevor jedoch die einzelnen Aspekte der Vertragsgestaltung näher beleuchtet werden, erscheint es zur späteren Einordnung bestimmter Vorgaben ratsam, kurz auf die jüngsten korruptionsstrafrechtlichen Entwicklungen und die Auswirkungen der von der Pharma- und Medizintechnikindustrie entwickelten Standards einzugehen.

6.2 Auswirkungen der jüngsten Entwicklungen im Korruptionsstrafrecht auf die Vertragsgestaltung

Die Zusammenarbeit zwischen Angehörigen der medizinischen Fachkreise und pharmazeutischen bzw. medizintechnischen Unternehmen sehen sich regelmäßig der Kritik der unsachgemäßen Beeinflussung von Ärzten ausgesetzt. So begegnet insbesondere die Anwendungsbeobachtung als besondere Form der NIS in der Öffentlichkeit immer wieder dem Vorwurf der „legalen Korruption“.¹ Obgleich die Zusammenarbeit zwischen Fachkreisangehörigen und pharmazeutischen bzw. medizintechnischen Unternehmen erforderlich und forschungs- und gesundheitspolitisch sogar gewünscht ist,² stehen bestimmte Kooperationsformen regelmäßig im Fokus von Ermitt-

1 Vgl. Baars C und Bolz B. Patientstudien: Wie Ärzte doppelt kassieren in: ARD Panorama Beitrag vom 10. März 2016. Beitrag verfügbar unter: <http://daserste.ndr.de/panorama/archiv/2016>

2 Vgl. Bundestag Drucksache 18/6446, S. 19.

lungsverfahren der Staatsanwaltschaften.³ Unter anderem vor diesem Hintergrund ist nach langen und kontroversen Diskussionen am 04. Juni 2016 das Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen⁴ in Kraft getreten. Durch dieses wurden die neuen §§ 299a und 299b StGB in das Strafrecht eingeführt, welche die Bestechung und Bestechlichkeit im Gesundheitswesen unter Strafe stellen. Durch den damit erfolgten Einbezug von niedergelassenen Ärzten in den Anwendungsbereich des Korruptionsstrafrechts wurde eine bis dahin bestehende Strafbarkeitslücke geschlossen.⁵ Vor dem Hintergrund, dass NIS vor allem auch im niedergelassenen Bereich durchgeführt werden, ist diese Gesetzesänderung von besonderer Bedeutung für die Planung und Abwicklung solcher Studien und wirkt sich auch auf die Vertragsgestaltung aus.

6.2.1 Gegenstand und Zweck der §§ 299a und 299b StGB

Die neu eingeführten Korruptionsstraftatbestände differenzieren zwischen Vorteilsnehmern (§ 299a StGB) und Vorteilsgebern (§ 299b StGB):

§ 299a StGB – Bestechlichkeit im Gesundheitswesen

„Wer als Angehöriger eines Heilberufs, der für die Berufsausübung oder die Führung der Berufsbezeichnung eine staatlich geregelte Ausbildung erfordert, im Zusammenhang mit der Ausübung seines Berufs einen Vorteil für sich oder einen Dritten als Gegenleistung dafür fordert, sich versprechen lässt oder annimmt, dass er

1. *bei der Verordnung von Arznei-, Heil- oder Hilfsmitteln oder von Medizinprodukten,*
2. *bei dem Bezug von Arznei- oder Hilfsmitteln oder von Medizinprodukten, die jeweils zur unmittelbaren Anwendung durch den Heilberufsangehörigen oder einen seiner Berufshelfer bestimmt sind, oder*
3. *bei der Zuführung von Patienten oder Untersuchungsmaterial einen anderen im inländischen oder ausländischen Wettbewerb in unlauterer Weise bevorzuge, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.“*

³ Vgl. z. B. BGH Beschluss vom 29. März 2012, GSSt 2/11.

⁴ Vom 30. Mai 2016, BGBl. 2016 I, S. 1254.

⁵ Vgl. Bleicken K C und Zumdick U. Das Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen vom 30. Mai 2016 - Eine erste Bestandsaufnahme, Stand 19. September 2016, S. 14.

7

Nichtinterventionelle Studien und Gesundheitsökonomie: Grundlagen – Umsetzung – Problemfelder

Manfred Caeser

7.1 Zusammenfassung

Gesundheitsökonomische Evaluationen werden für eine stetig wachsende Zahl von Zielgruppen und Anwendungen durchgeführt. Neben wissenschaftlichem Interesse an den vielfältigen Fragestellungen zur Ökonomie des Gesundheitswesens, sowie Fragen zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, treiben zunehmend konkrete Anforderungen von Behörden zum Zweck der Preisfindung, Erstattungsvereinbarungen und Allokation von Budgets die Nachfrage nach gesundheitsökonomischen Analysen an. Während ihre Integration in kontrollierte Studien (insbesondere RCT) schon seit langem etabliert ist, steigt das Interesse an RWE in der jüngeren Vergangenheit stark an. Unter RWE werden Studien, Daten und Analysen verstanden, welche die tatsächliche Versorgungssituation möglichst realitätsnah abbilden. Diese Entwicklung findet ihre Entsprechung in der Etablierung der Versorgungsforschung als Teilgebiet der Gesundheitssystemforschung, deren Ziel ist es, evidenzbasierte Handlungsempfehlungen für die Weiterentwicklung der Patientenversorgung und Allokation von Gesundheitsleistungen zu formulieren.

Gemeinsam ist diesen Bemühungen eine möglichst weitgehende Berücksichtigung von realen Versorgungsdaten. Dies schließt prinzipiell alle Formen von interventionellen Studien aus, da hier mehr oder weniger stark in das Behandlungsgeschehen eingegriffen wird. RWE bzw. Versorgungsforschung ist somit zentral auf Nichtinterventionelle Studien und deren methodische Weiterentwicklung ausgerichtet. Dies vorausgeschickt unterscheiden sich gesundheitsökonomische Ansätze nicht wirklich von klinischen Studienansätzen mit der Ausnahme, dass die Fragestellung und Datenerhebung neben klinischen auch ökonomische Parameter umfassen. Deren Erhebung kann prospektiv und/oder retrospektiv, einarmig oder vergleichend, innerhalb eines Gesundheitssektors oder sektorenübergreifend erfolgen. Somit gelten für gesundheitsökonomische Analysen im Rahmen von NIS die gleichen inhaltlichen, strukturellen und formalen Rahmenbedingungen wie für klinische Analysen. Allerdings müssen ergänzend die methodischen An-

forderungen an gesundheitsökonomische Studien beachtet werden, woraus unter Umständen komplexere und umfangreichere Fragestellungen und Studiendesigns resultieren können.

Die Bearbeitung gesundheitsökonomischer Fragestellungen mittels NIS erfordert eine sorgfältige Planung. Da überwiegend Routinedaten zur Anwendung kommen, stehen als Datenquellen primär Krankenakten (z. B. Krankenhaus, Arztpraxis) bzw. Indikations- und Therapieregister zur Verfügung. Ergänzend kommen spezielle Datenerhebungsbogen zur Anwendung, mit der Nebenbedingung, keinen Einfluss auf die Routineversorgung zu nehmen. Hieraus resultiert eine hohe Abhängigkeit der Aussagequalität von der Qualität, Plausibilität und Vollständigkeit der verfügbaren Routinedaten. Im Einzelfall ist daher empfohlen, den Dokumentationsumfang auf wesentliche Parameter zu begrenzen. Diese sollten für den Adressaten der Studienergebnisse und die Fragestellung von besonderer Bedeutung und gleichzeitig in den verfügbaren Quelldokumenten in ausreichender Qualität und Vollständigkeit verfügbar sein. Weitergehende Bemühungen auch Parameter ohne große Budget- oder Handlungsrelevanz zu berücksichtigen, führen oft zu einer sinkenden Aussagesicherheit, da ihre Qualität und Vollständigkeit oft unzureichend ist.

Zusammenfassend sind gesundheitsökonomische Evaluationen, im Rahmen von NIS, ein zielorientierter Forschungsansatz zur Verbesserung der Patientenversorgung und Ressourcenallokation. In der Regel werden gesundheitsökonomische und klinische Parameter gemeinsam erhoben, wobei die Qualität und Aussagekraft der verfügbaren Studienergebnisse und daraus abgeleiteter Schlussfolgerungen kritisch zu hinterfragen ist und die methodischen Anforderungen der Gesundheitsökonomie zu beachten sind.

7.2 Einleitung

Die klinische und die gesundheitsökonomische Forschung unterscheiden zwischen interventionellen und Nichtinterventionellen Studien. Interventionellen Studien liegt ein Prüfplan zugrunde, der einen unterschiedlich stark ausgeprägten Eingriff in die verordnete Therapie und den Behandlungsablauf bedingt. Interventionelle Studien (insbesondere RCT) erheben Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit unter kontrollierten Bedingungen und sind ein essenzieller Bestandteil von klinischen Zulassungsverfahren weltweit. Gleichzeitig werden sie von Kostenträgern bei der Preisfindung, Erstattungsvereinbarung und Ressourcenallokation berücksichtigt. Nichtinterventionelle Studien sind folgerichtig Studien, bei denen kein Eingriff in die verordneten Therapien und den Behandlungsablauf vorgenommen wird. Ihre Durchführung ist i. d. R. auf den Zeitraum nach Markteinführung be-

Abkürzungen/Akronyme

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AKG	Arbeitskreis Kooperation im Gesundheitswesen e.V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	(deutsches) Arzneimittelgesetz
AMK	Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker
ATC	Anatomic Therapeutic Chemical [Classification]
AWB	Anwendungsbeobachtung
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BO	Buerufsordnung für Ärztinnen und Ärzte
BOB	Bundesoberbehörde(n)
BPI	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.
CAPA	Corrective Action and Preventive Action
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CFR	Code of Federal Regulations
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organization
CV	Variationskoeffizient
DAE	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie
DDD	Daily Defined Dose/Tagesdosis
DGEpi	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e.V.
DRG	Diagnosis Related Group
DSUR	Development Safety Update Report
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EbM	evidenzbasierte Medizin
eCRF	elektronischer Datenerhebungsbogen

EDC	Electronic Data Capture
EK	Ethikkommission
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ENCePP	European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire/Gesundheitsfragebogen
EU	Europäische Union
EVCTM	EudraVigilance Clinical Trial Module
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FEV1	„Forced Expiratory Volume“ in einer Sekunde
FSA	Verein Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittel-industrie e.V.
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Guidelines for Good Epidemiologic Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMP	Good Manufacturing Practice
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GPP	Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices
GVP	Good Pharmacovigilance Practice
HARTS	Hoechst Adverse Reaction Terminology System
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HWG	Heilmittelwerbe-gesetz
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	(WHO) International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikationsparameter
IEA	International Epidemiological Association
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
IIT	Investigator Initiated Trials

ISPE	International Society for Pharmacoepidemiology
JART	Japanese Adverse Reaction Terminology
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KZBV	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
LLT	Low Level Term
MBO	Musterberufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MPG	(deutsches) Medizinproduktegesetz
MPKPV	Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten
MPSV	Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung
MSSO	Maintenance and Support Services Organisation
NIS	Nichtinterventionelle Studie
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
Off-label	Verordnung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes
OG	Obergrenze
On-label	Verordnung innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAES	Post-authorisation efficacy study
PAS	Post-authorisation study
PASS	Post-authorisation safety study
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PKV	Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.
PMCF	Post Market Clinical Follow-up
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRO	Patient Reported Outcome
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term
Q	Quartil
QM	Qualitätsmanagement
QMS	Qualitätsmanagementsystem
QPPV	Qualified Person for Pharmacovigilance
RCT	Randomised Controlled Trial

RMP	Risikomanagementplan
RWE	Real World Evidence
SAP	Statistischer Auswertungsplan
SD	Standardabweichung
SDTM	Study Data Tabulation Model
SDV	Source Data Verification
SEM	Standard Error of the Mean
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SGB V	Sozialgesetzgebung, Fünftes Buch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SN/V	Schwerwiegende Nebenwirkung/Vorkommnis
SOC	System Organ Class
SOP	Standardarbeitsanweisung
STROBE-Statement	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement
UAT	User Acceptance Test
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UAW/V	Unerwünschte Arzneimittelwirkung/Vorkommnis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UG	Untergrenze
UMC	Uppsala Monitoring Center
UWG	Gesetz gegen unlauteren Wettbewerb
vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
WHO	World Health Organisation
WHO-ART	World Health Organisation Adverse Reaction Terminology
WHO-DD	World Health Organisation Drug Dictionary
WHO-QOL	World Health Organisation Quality of Life Assessment
WMA	World Medical Association
ZE	Zusatzentgelt
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Autorenadressen

Michael Barsch
Phantasiestr. 34
81827 München
E-Mail: michaelbarsch@web.de

Dr. Manfred Caesar
LSCN Ltd
Hinter Weingarten 2a
78343 Gaienhofen
E-Mail: manfred.caeser@
googlemail.com

Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
CenTrial GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 5
72076 Tübingen
E-Mail: christoph.gleiter@central.de

Roland Haas
Atrialis GmbH
Obereckstr. 49A
79539 Lörrach
E-Mail: r.haas@atrialis.eu

Dr. Marlis Herbold
Brückenstr. 72d
65719 Hofheim
E-Mail: herbold-bertram@t-online.de

Christian Hinze, MD FFPM (RCP
UK)
medcom drug development services
Gieselbachstr. 26
77866 Rheinau
E-Mail: c.hinze@medcom-dds.com

Iryna Leunikava
Wickenweg 9
40231 Düsseldorf
E-Mail: I.leunikava@yahoo.de

Dott. Christa Müller-Vöbing
c/o UCB Biosciences GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
E-Mail: christa.mueller-
voessing@ucb.com

Cornelia Schiemann, LL.M.
Wachenhausen Rechtsanwälte
Partnerschaft mbB
Mühlenbrücke 5a
23552 Lübeck
E-Mail: c.schiemann@
wachenhausen-law.com

Dr. Heike Wachenhausen
Wachenhausen Rechtsanwälte
Partnerschaft mbB
Mühlenbrücke 5a
23552 Lübeck
E-Mail: h.wachenhausen@
wachenhausen-law.com

Dr. Manfred Wargenau
M.A.R.C.O. GmbH & Co. KG
Schirmerstr. 71
40211 Düsseldorf
E-Mail: manfred.wargenau@
marco-institut.de