

# 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

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-442-1

pharmind-Serie Dokumentation

© 2018 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Satz: rdz GmbH, St. Augustin

Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

# Inhalt

---

<b>Geleitwort</b>	.....	7
<b>Vorwort</b>	.....	8
<b>1 Definitionen und rechtliche Vorgaben</b>		
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
<b>2 Qualitätsmanagement im Rahmen von NIS</b>		
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
<b>3 Durchführung</b>		
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

<b>4 Datenmanagement und Statistik</b>	
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
<b>5 Vigilanz</b>	
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
<b>6 Verträge und Vergütungen</b>	
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
<b>7 Nichtinterventionelle Studien und Gesundheitsökonomie:     Grundlagen – Umsetzung – Problemfelder</b>	
M. Caeser	..... 186
7.1 Zusammenfassung	..... 186
7.2 Einleitung	..... 187
7.3 Methodische Überlegungen	..... 190
7.4 Diskussion	..... 200
<b>Abkürzungen/Akronyme</b>	..... 203
<b>Autorenadressen</b>	..... 207
<b>Sachverzeichnis</b>	..... 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

## Definitionen und rechtliche Vorgaben

Christoph H. Gleiter

---

### 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-

## 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 Qualitätsmanagementsysteme 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 <sup>1</sup>
Qualitätsstandards und Standardarbeitsanweisungen (SOP) im Allgemeinen; Abdeckung relevanter Studienprozesse (Planung, Durchführung/Steuerung, Auswertung, Berichterstattung, Abschluss)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP-System (regulatorische Referenzen, SOP, Vorlagen etc.)</li> <li>• Definierte Revisionszyklen</li> <li>• Dokumentenmanagement</li> <li>• Management von Abweichungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPP [2]</li> <li>• GEP [3]</li> <li>• nach ICH E6(R2) GCP [4]* Standards für klinische Studien gefordert</li> </ul>
<sup>1</sup> 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 aufzugreifen 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 Erinnerungstütze 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*

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass ein EDC-System i. d. R. deutlich mehr Grundkosten verursacht, die definitionsgemäß unabhängig von der Patientenzahl sind. Diese Grundkosten sind natürlich auch abhängig von der Komplexität der Studie und der damit verbundenen Komplexität des Erhebungsbogens und der Datenstruktur (die sich nicht zuletzt durch die Anzahl an unterschiedlichen Daten-Domänen ausdrückt).

In jedem Fall ist die Patientenzahl ein entscheidender Kostenfaktor bei der Wahl zwischen papier- und EDC-basierter Studiendurchführung, denn die Gesamtkosten sind für ein EDC-basiertes Datenmanagement umso günstiger, je größer die Patientenzahl ist.

Selbstverständlich kann sich die Rentabilität eines EDC-Systems deutlich erhöhen, wenn dieses nicht nur auf die Durchführung einer einzelnen Studie mit geringer Patientenzahl ausgerichtet ist, sondern es eine standardisierte Grundlage für die Durchführung mehrerer Studien mit vergleichbaren Studiendesigns darstellt.

#### 4.1.5 Typen von Datenprüfungen

Datenprüfungen lassen sich bezüglich ihrer Komplexität und dem damit verbundenen Aufwand für programmiertechnische Umsetzung in verschiedene Kategorien einteilen:

- a) einfache Prüfungen auf Plausibilität
  - fehlende Werte, z. B. kein Eintrag für das Körpergewicht
  - implausible Werte (beurteilt anhand von Normal- oder Referenzbereichen), z. B. der systolische Blutdruck liegt außerhalb des Bereichs von 100–180 mmHg
  - implausible Werte (beurteilt anhand von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Merkmalen), z. B. der systolische Blutdruck ist kleiner als der diastolische
- b) hierarchische Prüfungen
  - Ja-Nein-Abfragen verlangen im Fall von Ja weitere Spezifikationen, z. B. wenn „Raucher = Ja“ eingetragen ist, sollten auch Details zum Rauchverhalten angegeben sein.
  - Labortests nur unter bestimmten Bedingungen, z. B. Testergebnis auf Antikörper (insofern dies routinemäßig vorliegt)
- c) „Cross-Checks“
  - chronologische Abfolge von Datenerhebungen, z. B. das Datum der Laborbestimmungen nach achtwöchiger Behandlung sollte nach dem Datum der Laborbestimmungen bei Aufnahme in die NIS liegen

- Beispiel 1: Als Konsequenz einer schwerwiegenden Nebenwirkung/Vorkommnis hat der Arzt „Behandlung abgebrochen“ auf der entsprechenden Erhebungsbogenseite angegeben. Es ist zu überprüfen, ob dies auch als Abbruchgrund auf der Abschlusseite des Erhebungsbogens spezifiziert ist.
  - Beispiel 2: Aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (z. B. Durchfallerkrankung) hat der Arzt eine Medikation verordnet. Diese Medikation sollte detailliert auf der Erhebungsbogenseite „Medikation“ beschrieben sein.
- d) Prüfung auf Einhaltung von routinemäßig vorgesehenen zeitlichen Abläufen
- Beispiel 1: Wurden die Arzttermine (Visiten) eingehalten, z. B. monatliche Visiten über 12 Monate?
  - Beispiel 2: Wurden Blutabnahme-Zeitpunkte eingehalten?
- e) Prüfung auf Einhaltung der Routine-Behandlung
- Beispiel: Erfolgte die Tabletteneinnahme 2-mal täglich (morgens und abends)?

Es ist möglich, dass sich die Datenprüfungen d) und e) mit der Fragestellung einer NIS decken und damit gleichzeitig Gegenstand der statistischen Auswertung wären. In diesem Fall ist es jedoch umso wichtiger, jegliche Anstrengungen zu unternehmen, die ein hohes Maß an Richtigkeit der erhobenen Angaben gewährleisten. Dies bedeutet z. B., dass auffällige Behandlungsmuster hinterfragt werden sollten (z. B. vier Applikationen in einem Monat, obwohl routinemäßig nur monatliche Applikationen vorgesehen sind), um Dokumentationsfehler definitiv ausschließen zu können.

#### 4.1.6 Klärung von Datenproblemen

Grundsätzlich ist vor Studienbeginn zu überlegen und im Beobachtungsplan oder Datenmanagement-Manual festzulegen, in welchem Umfang Datenprüfungen vorgenommen werden sollten (als adäquate Auswahl der in Kap. 4.1.5 dargestellten Bandbreite möglicher Prüfungen), und inwieweit sich daraus ergebende fehlende, auffällige bzw. implausible Daten vom Datenmanagement nachgefragt werden sollen. Dies hängt maßgeblich von der Zielsetzung der NIS und der damit verbundenen Relevanz der zu erhebenden Parameter ab. Soll z. B. im Rahmen der Studie beobachtet werden, wie sich die Routinetherapie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auf bestimmte Lungenparameter (z. B. forciertes expiratorisches Volumen) über eine definierte Zeitspanne hinweg auswirkt, wäre es sinnvoll, fehlende FEV1-Werte nachzufragen. Möglicherweise wurde lediglich vergessen, diese in den Erfassungsbogen zu übertragen. Wichtig wäre in

ternehmen) finanziell gefördert. Diese Frage wird in Zukunft sicher noch mehr an Bedeutung gewinnen, da auch nicht-kommerzielle Einrichtungen über § 67 Abs. 6 AMG verpflichtet sind, die dort vorgesehenen Meldungen und Anzeigen umzusetzen. Da die Abwicklung von NIS mit einem erheblichen administrativen Aufwand verknüpft ist, wird die Frage nach einer Forschungsförderung durch Dritte ansteigen. Der sog. IIT-Vertrag ist streng von dem eigentlich Vertrag über die Durchführung einer NIS zu trennen. Der IIT-Vertrag legt den Umfang und die Voraussetzungen der Forschungsförderung fest und dient zugleich auch der Verantwortungsverteilung. Da allerdings im Bereich der NIS die Funktion des regulatorischen Sponsors nicht existiert, müssen für die IIT-Verträge zur Förderung einer NIS besondere Lösungen geschaffen werden. Ferner muss im Einzelfall entschieden werden, ob das fördernde Unternehmen tatsächlich nur die Förderung übernehmen soll oder auch eigene Verantwortung.

Eine ähnliche Problematik eröffnet sich bei der Durchführung von NIS mit Medizinprodukten. Allerdings ist dort bereits die Frage der IIT bei klinischen Prüfungen umstritten. Ursache dafür ist, dass die Durchführung einer klinischen Prüfung mit Medizinprodukten, die nicht dem Zweck der Durchführung eines Konformitätsbewertungsverfahrens dient und z. B. verantwortlich von einer medizinischen Einrichtung durchgeführt wird, zumindest vom Anwendungsbereich der MPKPV ausgenommen ist (§ 1 Abs. 1 Nr. 1 MPKPV).<sup>76</sup> Die finanzielle Unterstützung einer IIT durch einen Hersteller in Form einer NIS mit einem Medizinprodukt ist grundsätzlich rechtlich zulässig, sollte aber ebenfalls mit einem speziellen IIT-Vertrag unter Berücksichtigung der Festlegung des Erreichens von Milestones und anderen wichtigen medizintechnikrechtlichen Aspekten abgewickelt werden. Es handelt sich bei dieser Vertragsform praktisch um einen Fördervertrag, bei dem der Förderer auch die Qualität der Studie und deren Förderungswürdigkeit prüfen muss.

## 6.8 Praxistipps und Checkliste für Musterverträge

Die hier dargestellten Prinzipien zur Ausgestaltung von Verträgen und Vergütungen im Rahmen von NIS bedürfen i. d. R. immer einer Bewertung im Einzelfall. Daher sind der Beobachtungsplan und die Datenerhebungsbögen von maßgeblicher Bedeutung für die Inhalte des Vertrags.

---

<sup>76</sup> Vgl. hierzu: Wachenhausen H. Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen (IITs), in: MPJ 4/2011, S. 257; Lehmann E, Neumann M, Reischl W, Tolle I. Neuregelung des Rechts der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika in Deutschland. MPJ 3/2010, S. 174.

Es kann aber vorteilhaft sein, für die Durchführung von NIS unabhängig vom jeweiligen Projekt Musterverträge zu entwerfen. Ein Mustervertrag zu einer AWB mit einem niedergelassenen Arzt findet sich in: Scholz/Treptow, Beck'sches Formularbuch Medizin- und Gesundheitsrecht, bearbeitet von Wachenhausen, Kapitel D.VII.2, München: CH Beck; 2017. Hierdurch wird sichergestellt, dass Mindestvorgaben befolgt werden und ein allgemeiner Standard etabliert wird. Die oben aufgeführten Themenkomplexe und Beispielsklauseln können dabei einen erheblichen Umfang annehmen. Es ist daher empfehlenswert zu prüfen, welche Vorgaben überhaupt in den Vertrag aufzunehmen sind. Gerade Verträge zu NIS sollten nach Möglichkeit kurz gehalten werden, da häufig eine große Anzahl von Auftragnehmern tätig wird und die Vertragsabwicklung sich nicht zu einer praktischen Hürde entwickeln sollte, die schließlich den Beginn der Studie verzögert. In diesen Fällen können Kurzversionen von Verträgen durchaus hilfreich sein. Der Nachteil dieser Kurzversionen ist allerdings, dass möglicherweise nicht alle Gesichtspunkte dokumentiert werden. Die Spannweite von Musterverträgen ist in der Praxis der Durchführung von NIS groß. Es lohnt sich daher, mit eigenen Mustern zu arbeiten und diese von Zeit zu Zeit weiterzuentwickeln. Hierin müssen sich auch gesetzliche Änderungen widerspiegeln.

Die nachfolgende Checkliste kann als Grundlage für den Entwurf von Musterverträgen dienen (ACHTUNG: Nicht alle Punkte müssen aufgenommen werden!):

Vertragsabschnitt/Klausel	Fragestellungen
Vertragsrubrum/Vertragsparteien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wer sind der Auftraggeber und der Auftragnehmer der Studie (z. B. Unternehmen und Arzt)?</li> </ul>
Präambel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurze Einleitung – worum geht es bei der geplanten Studie?</li> </ul>
Vertragsgegenstand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie kann die geplante Studie (Titel, Ziel und Ablauf) beschrieben werden?</li> <li>• Wie viele Studienteilnehmer sollen eingeschlossen werden?</li> <li>• Um welchen Studientyp handelt es sich (z. B. NIS mit einem Arzneimittel oder Medizinprodukt)?</li> <li>• Welche Anlagen sind in die Beschreibung einzubinden (z. B. Beobachtungs- und Auswertungsplan)?</li> </ul>

*Forts. nächste Seite*

# Sachverzeichnis

---

Abschlussbericht	21, 24, 35, 76ff, 146	Box-and-Whisker-Plot	111
AKG-Verhaltenskodex	158	Bund der Krankenkassen	20
ambidirektionell	194	Bundesoberbehörde, BOB	17
Analyse		CDISC	89
– UAW	137	Chi-Quadrat	121
– UE	137	– Test	105
Analyse-Datenbank	93	CIOMS	19
Analyseplan, statistischer (SAP)	65, 77, 134	Codieren	97
Anonymisierung	52	COPD	95
Anwendungsbeobachtung	15	COSTART	97
Anzeigepflicht	66	Cross-Check	94
Äquivalenzprinzip	156, 168	<b>Datenbank</b>	89
Archivierung	35	Datenbanksystem	88
Arzneimittelkommission der deutschen		Datenerfassungsmaske	88
Ärzeschaft	24	Datenerhebung	194
Arztmappe	68f	– ungerichtete	100
Arztnummer	20	Datenerhebungsbogen	92, 165
Audit	44	Datenintegrität	87
– systematisches	41	Datenmanagement	34
Auditkategorien	42	Datenmanagementsystem	90
Aufbewahrung der NIS-Studien-		Datenmodell	89
dokumentation	37	Datenprüfungen	94
Aufklärung	48, 55	Datenschutz	52
Auftraggeber	161, 177, 179ff	Datenschutzerklärung	54
Auftragnehmer	161, 177, 179f	Datensicherheit	87
Aufwandsentschädigung	51, 61	dBase	90
Aufwendungsersatz	174	Deklaration von Helsinki	19
Ausreißer	123	Dokumentationsprinzip	156
AWB	18	Dokumente	63
<b>Balkendiagramm</b>	107	DSUR	145
Beobachtungseinheit	105	<b>EDC-System</b>	92
Beobachtungsplan	17, 21, 64f, 102f, 147, 164	Effizienz	13
Beratung	25	Ein-Stichproben-Fall	115
– ethische	67, 72	Einflussfaktoren	108
Berufsordnung	26	Einwilligung	48f, 53, 55
Bewertung, zustimmende	29	Einwilligungserklärung	54
		Einzelfallbericht	140
		Einzelfallbeschreibung	10



EMA	19	Inspektion	24, 40
ENCePP	18	Intellectual Property Rights	178
Entschädigung	167	interventionelle Studie	9
Ereignis, unerwünschtes	139	Inverkehrbringer	149
Ergebnisdarstellung	135	Investigator Initiated Trial	181
Erhebungsbogen	65	Inzidenz	132
Erwartungswert	113	Inzidenzrate r	132
Ethikkommission	24	ISPE	18
ethische Beratung	67	<b>Kassenärztliche o. Kassenzahnärztliche</b>	
EU-PAS-Register	23	Bundesvereinigung	20
EudraVigilance-Datenbank	143	Klinische Prüfung	25
Evaluation,		Kodex Fachkreise	158
gesundheitsökonomische	186	Kodex Medizinprodukte	160, 169
EVPM	145	Kohortenstudie	10, 124
Extrembereich	111	Konfidenzintervall	115
Extremwerte	123	Kontrollgruppe	126
Fachinformation	140	Korrelationsdiagramme	122
Fall-Kontrollstudie	11, 126	Korrelationskoeffizient	122
Fallgruppe	126	Korruptionsstrafatbestand	152ff
Fallzahl	131	Kosten	51, 61, 63
Fallzahlplanung	130f	Labordaten	128
First Level Support	91	Laborwerte	128
Forschungseinrichtung	58ff	Länderbehörde	24
Fragebogen	55	Längsschnittstudien	124
FSA-Transparenzkodex	159	LLT	97
<b>Gauß-Verteilung</b>	112	<b>McNemar-Test</b>	121
GCP	19	MedDRA	97, 138
Genehmigungspflicht	66	Median	110
GEP	18	Medizinprodukt	24
Gesamtpopulation	105	Medizinproduktegesetz	148
GOÄ	169ff, 173	MedTech Code	160
Grenzwertsatz	113	Meldepflicht	140
Grundgesamtheit	105	Merkmale	105
Grundkosten	94	– quantitative	135
GVP	17, 141	Merkmalsausprägung	105
<b>HCP Code</b>	157f	Metaanalyse	102
Heilmittelwerberecht	174	Microsoft Access	90
High Level Group Term	98	Minimal Kriterien	142
High Level Term	98	Monitoring	34, 73, 75
Honorierung	61	Monitoringmodell	73f
IT-Vertrag	182	MPSV	148
Impfstoffe	143	MSSO	97
informed consent	48	MySQL	90

Nebenwirkung	139	Qualitätsmanagement	30
– schwerwiegende	139	Qualitätsmanagementelemente	31
– unerwartete	139	Qualitätsmanagementsystem	31
Nichtinterventionelle Studien	14, 186f	Qualitätsrisikomanagement	37
nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung	16	Qualitätssicherung	69
NIS		Qualitätsstandards	31
– Apothekenbasierte	27	Quantile	111
– elektronische Daten	39	Querschnittsstudie	11, 121
Normalverteilung	112f	Referenzbereiche	128
Nutzen-Risiko-Bewertung	140, 145	Register	11
Nutzen-Risiko-Verhältnis	147	Registerstudie	12
<b>Odds Ratio</b>	101, 127f	Regressionskoeffizient	123
Offenlegungspflicht	167	Regularien	49
Oracle	90	Rentabilität	94
<b>PASS</b>	140	Ressourcenverbrauch	188
Patientenfragebogen	55ff	retrospektiv	194
Patientenidentifikationsnummer	90	Richtlinie 2001/83/EG	146
Patienteninformation	48ff	Risikobewertung	139
Pearson	122	Risikomanagementplan	146
Pharmakovigilanz	139	Rückwärts-Selektion	123
pharmazeutischer Unternehmer	145	RWE	186
Plausibilität	94	Scatter Plots	122
Plausibilitätskontrolle	71	Schätzungen	115
Post-Authorisation Safety Study	146	Schwerwiegende Nebenwirkung	139
Power	118	SDTM	90
PRAC	147	solicited report	144
Praxisrelevanz	190	Spearman	123
Präzision	116	Spontanmeldesystem	140
Präzisionskriterium	131	Standardarbeitsanweisungen (SOP)	31
Preferred Term	98	Standardnormalverteilung	113
Probandenversicherung	84f	Statistische Auswertung	35
Produktverantwortlicher	149	Statistischer Analyseplan	65, 77, 134
prospektiv	194	Stichprobe	105
Prüfungen, hierarchische	94	– verbundene	131
Pseudonymisierung	52	Stichprobengröße	116
PSMF	147	Streuungsmaße	111
PSUR	145	Studie	
Publikation	35	– analytische	10
Publikationsrecht	179	– interventionelle	13
<b>QMS</b>	31	– nichtinterventionelle	14, 186f
Qualifikation	33, 68	Studienpopulation	105
qualitative Merkmale	135	Symmetrie	121
		System Organ Class	98

Title 21 CFR Part 11	39	Veröffentlichungspflicht	179
Training	33	Versicherungsschutz	51
Trial Master File	38	Versorgungsforschungsstudien	189
UAW-Analysen	137	Verteilung	108f
UE-Analysen	137	Verträglichkeit	137
Unbedenklichkeitsprüfung	14, 146	Vertragsgegenstand	183
– freiwillige	23	Vertragsrubrum	161f, 183
– nichtinterventionelle	16	vfa	18
Unerwartete Nebenwirkung	139	Vorkommnis	148
Unerwünschtes Ereignis	139	Vorwärts-Selektion	123
User Acceptance Test	92	WHO Drug Dictionary	100
Variabilität	112	WHO-DD	97, 100
Varianz	113	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	120
Verband der Privaten Krankenversicherung	20	Wirksamkeit	13, 137
Verdachtsfall schwerwiegender und nicht schwerwiegender Nebenwirkung	24	Wirkung	13
Vergütung 158, 166, 168f, 171f, 175, 184		Zentrumsordner	38
– Angemessenheit 166, 168f, 171f, 175		Zielpopulation	105
– Zahlung 175, 184		Zulassungsinhaber	141, 145
Verlaufskurven	119	Zusammenhangsanalysen	122
		Zuverlässigkeit	116