

Nicht-interventionelle Studien

Walter Lehmacher

Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln

1. Studienformen in der Epidemiologie
2. Nicht-interventionelle Studien (NIS)/
Anwendungsbeobachtungen (AWB)
3. Diskussion

Literatur



Studientypen

		Outcome		
		K	\bar{K}	
Exposition	E	A	B	A + B
	\bar{E}	C	D	C + D
		A + C	B + D	N

Studien-Typ:

ausgehend von:

**Kohorten-Studie,
prospektive St.**

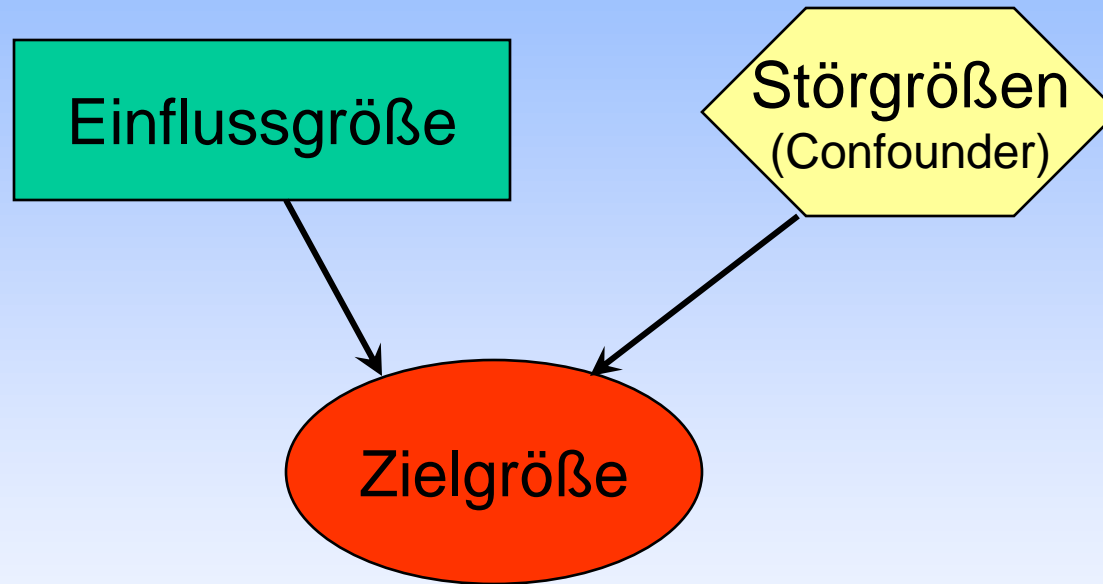
Exponierten (A + B), Nicht-Exponierten (C + D)

**Fall-Kontroll-St.
retrospektive St.**

Kranken („Fällen“ A + C), Nicht-Kranken („Kontrollen“ B + D)

**Querschnitt-Studie, Zufallsstichprobe aus Population (N)
Prävalenz-St.**

Ziel-, Einfluss- und Störgrößen



Beispiel

Zielgröße: Blutdrucksenkung

Einflussgröße: Therapieart

Störgrößen: Alter, Geschlecht, Gewicht, Bewegungsmangel, Alkohol, Nikotin, soziale Schicht, etc.

Bias-Typen

- **Selektions-Bias:**
bei Vergleichen von Gruppen, die sich in zusätzlich zu den untersuchten Determinanten des Outcomes unterscheiden
⇒ *Fehlende Strukturgleichheit*
- **Informations-Bias:**
bei Vergleichen von Gruppen, die mit uneinheitlichen Mess- und Erhebungsmethoden untersucht werden
⇒ *Fehlende Beobachtungsgleichheit*
- **Confounding:**
bei Vorliegen eines Störfaktors (Confounder), der mit einem Einfluss-Faktor assoziiert (vermengt) ist und auf das Outcome einwirkt
⇒ *Fehlschlüsse*

Sicherung der Vergleichbarkeit der Gruppen

vor, während und nach der Behandlung

	Maßnahmen
Strukturgleichheit (↓ selection bias)	Randomisierung Schichtbildung (Stratifikation) z.B. bzgl. Alter, Geschlecht, Schweregrad etc. Paarbildung (Matching) Einengung der Studienpopulation
Behandlungsgleichheit (↓ performance bias)	Placebo Verblindung gleiche Umgebung gleiche Kobehandlungen
Beobachtungsgleichheit (↓ detection bias)	Doppel-Verblindung gleiche Untersucher Instruktion der Untersucher Standardisierung der Meßverfahren Referenzlabor

Statistische Analysen epidemiologischer Studien

1. Elementare Lösung: Stratifizierte Analyse

- Mantel-Haenszel-Technik
oder Matching-Techniken

2. Multifaktorielle Modellierung der Effekte

- logistische Regression
- Multiple lineare Regression, Kovarianzanalyse
- Cox-Regression

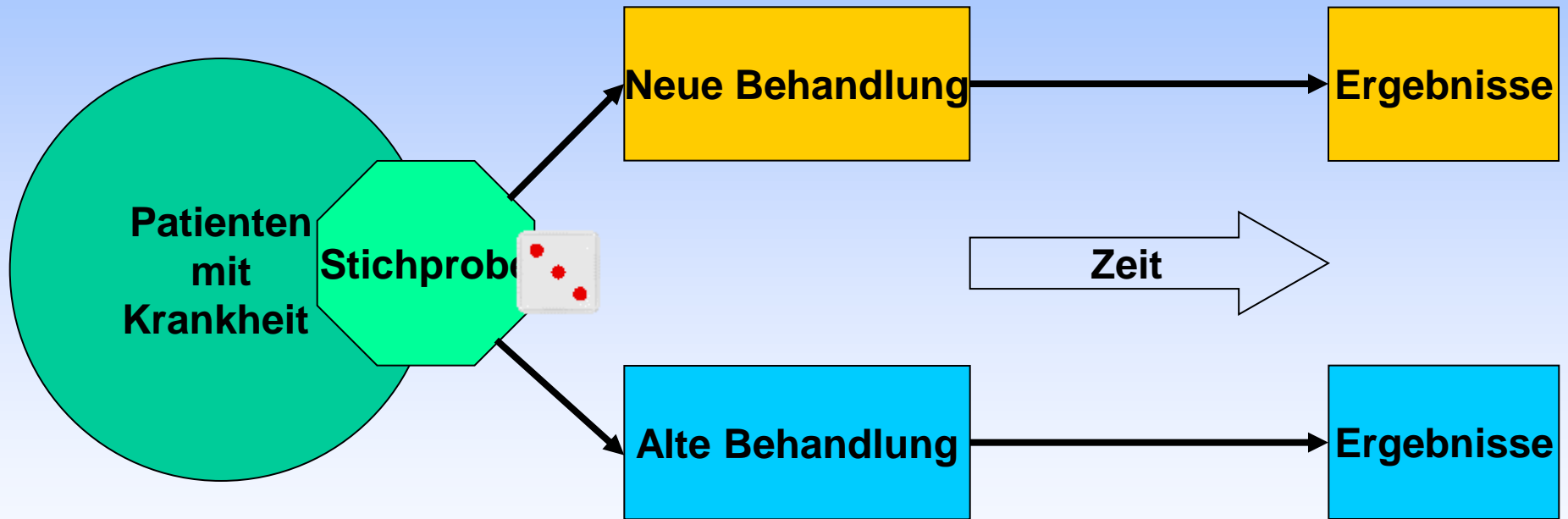
3. Propensity Scores

Grundprinzipien einer klinischen Studie

- **Mitlaufende Kontrollen**
 - Placebo
 - Standard
 - beides oder mehrere Kontrollen
- **Verblindung**
 - Patienten
 - Untersucher
 - beide (doppelblind)
- **Randomisierung**
 - zufällige Zuordnung der Therapien
- **Statistik**
 - Planung
 - Auswertung
- **GCP**



Struktur einer randomisierten klinischen Studie



Nichtinterventionelle Prüfung nach AMG

(23) **Klinische Prüfung** bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, 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.

Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. **Nichtinterventionelle Prüfung** ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.



Nichtinterventionelle Prüfung nach AMG

§ 2a Abs. 3 AMG lautet:

„**Nicht-interventionelle Studie**“ ist eine systematische Untersuchung zugelassener Arzneispezialitäten an Patienten, sofern

1. die Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird,
2. die nicht-interventionelle Studie keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht und keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringt,
3. und die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt wird, sie der medizinischen Praxis entspricht und die Entscheidung zur Verordnung der Arzneispezialität klar von der Entscheidung getrennt ist, einen Patienten in die Studie einzubeziehen.

Zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewendet. Nichtinterventionelle Studien sind entsprechend dem Stand der Wissenschaften zu planen und durchzuführen.



Anwendungsbeobachtung (AWB)

Nichtbeeinflussung des Arztes bezüglich Therapiewahl und -durchführung:

- ☞ **Aufnahme in NIS/AWB erst nach Verordnung**
- ☞ **Behandlung gemäß üblicher Praxis**
 - Therapie, Diagnostik, Überwachung**
 - keine Randomisation, keine experimentelle Therapie**
- ☞ **Keine Festlegung bzw. Einengung per Prüfplan**
- ☞ **Epidemiologische Methoden**
 - Beobachtung der routinemäßigen Anwendung,**
 - Beobachtungsstudie (Kohorten-Studie) zur Sammlung von**
 - Erkenntnissen bekannter Therapien;**
 - zusätzlich nur strukturierte Dokumentation & Auswertung**
- ☞ **Systematische Planung, Durchführung, Erfassung und Auswertung**
- ☞ **GEP**

Vorteile von NIS/AWB

- ☞ **keine klinische Prüfung nach AMG**
- ☞ **Weniger GCP-Aufwand**
- ☞ **Keine Genehmigung durch BfArM, aber Anzeige bei BfArM/PEI, kassenärztlicher Bundesvereinigung und Spitzenverband der Krankenkassen, auch Ärzte und Honorare anzuzeigen**
- ☞ **Keine Stellung der Medikation**
- ☞ **Keine Versicherungspflicht**
- ☞ **Evtl. keine Patientenaufklärung und kein Einverständnis, dadurch geringer Hawthorne-Effekt**
- ☞ **Evtl. kein Ethik-Votum „notwendig“**
- ☞ **Untersuchungen zur Effektivität (Effectiveness) und Sicherheit unter Praxisbedingungen**

Ziele von Anwendungsbeobachtungen

- **Erkenntnisse über Verordnungs- und Verschreibungsverhalten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben**
- **Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten UAWs, auch unbekanntem seltenen, Wechselwirkungen, Subgruppen**
- **Erweiterung von Erkenntnissen zum Therapieverlauf (Effectiveness), auch Subgruppen**

Bei Anwendungsbeobachtung

- **Keine studienbedingte Verordnung (Studienbeginn nach Entscheidung)**
- **Keine Abweichung von Zulassungsaufgaben und üblicher Praxis**
- **Keine zusätzlichen Belastungen für Patienten, keine zusätzlichen Untersuchungen, keine Extra-Termine**
- **Keine neue Behandlung, incl. neuer Varianten oder Dosierungen**
- **Keine Indikationserweiterung**
- **Keine Randomisierung (bei MP evtl. doch)**
- **Keine Erfassung/Auswertung von Nebenwirkungen bei Off-Label-Use**

Nachteile von NIS/AWB

- ☞ **Bias-anfällig**
- ☞ **Geringere wissenschaftliche Möglichkeiten**
- ☞ **Keine validen Aussagen bzgl. Wirksamkeit (Efficacy) und Verträglichkeit**
- ☞ **Nur supportive Erkenntnisse**

Berufsordnung

für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte

§ 15

Forschung

- (1) Ärztinnen und Ärzte müssen sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen - ausgenommen bei ausschließlich retrospektiven epidemiologischen Forschungsvorhaben - durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen. Dasselbe gilt vor der Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe.
- (2) Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.
- (3) Zum Zweck der wissenschaftlichen Forschung und Lehre dürfen der Schweigepflicht unterliegende Tatsachen und Befunde grundsätzlich nur soweit offenbart werden, als dabei die Anonymität der Patientin oder des Patienten gesichert ist oder deren / dessen ausdrückliche Zustimmung vorliegt.
- (4) In Publikationen sind die Beziehungen der Ärztin oder des Arztes zur auftraggebenden Institution und deren Interessen offenzulegen. Interessenlagen sind transparent zu machen.

Ethik-Kommission

- ☞ **Rechtlich (AMG) kein Ethik-Votum nötig**
- ☞ **Nach Berufsrecht meist doch (in D)**
- ☞ **Nach „Hausrecht“ (Institutional Review Board faktisch in Unis)**
- ☞ **Beratung empfehlenswert wegen Publikation, Diskussion in der Öffentlichkeit, rechtlichen Aspekten etc.**
- ☞ **Bei NIS/AWBs meist keine ethischen Probleme, allerdings oft rechtliche bzgl. Datenschutz, Patientenaufklärung, AMG-Abgrenzung**

Methodische Anforderungen an NIS/AWBs

- Rein epidemiologische Methodik (im Sinne von Beobachtungsstudien)
- Umfangreicher Studienplan (prinzipiell analog Prüfplan)
- Evtl. komplexe multivariate Auswertungen, um Bias durch Adjustierungen zu vermeiden
- Anlehnung an GCP, GEP

Beobachtungs- und Auswertungsplan

Fragestellung, Begründung für NIS/AWB

Studienpopulation

Repräsentativität (Ärzte & Patienten)

Vergleichbarkeit der Gruppen, Biasvermeidung

Aufnahme in die Studie

Behandlungen

Zielkriterien

Untersuchungen

Dokumentation, Datenorganisation

Statistik

Ethische und rechtliche Aspekte, Datenschutz

Patienteneinwilligung, Patientenerhebungsbögen

Literatur

Wichtig auch zur Belegung der wissenschaftlichen Seriosität!

Diskussion

😊 **Vorteile: Weniger Aufwand**

😞 **Nachteile: Weniger wissenschaftliche Möglichkeiten**

Analoge Situation bei Registerstudien, Kohorten-Studien

**Restriktive Behandlung seitens der Behörden,
Bevorzugung von klinischen Prüfungen der Phase IV**

Ausblick:

PASS (Post Authorization Safety Study): wohl öfter auch als NIS/AWB

PAES (Post Authorisation Efficacy Study): eher nicht als AWB

Literatur

Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, 07.07.2010



**Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES),
Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen
Studien (NIS) in Österreich, 11.08.2010**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher
Direktor
Institut für Med. Statistik, Informatik und Epidemiologie
der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62 - Geb. 22
50931 Köln
Tel: 0221-478-6500/01 Fax: -6520
Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de