



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

Präambel	1
1. Begriffsbestimmung und rechtliche Einordnung.....	2
2. Abgrenzung zur klinischen Prüfung	4
3. Aufklärung der Patienten	4
4. Befassung einer Ethikkommission	5
5. Gebühren	5
6. Erstattung und Honorierung	5
7. Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen.....	6
8. Mögliche Ziele Nicht-interventioneller Studien	7
9. Beobachtungs- und Auswertungsplan.....	8
10. Anwendungsbelege	8
11. Abschlussbericht und Kurzfassung des Abschlussberichts.....	9
12. Wesentliche Änderungen	10
13. Referenzen (Auswahl)	10

Präambel

Der Begriff der Anwendungsbeobachtung wurde erstmals im Jahr 1994 im österreichischen Arzneimittelgesetz erwähnt (BGBl. Nr. 107/1994) und diente insbesondere auch der Abgrenzung in Bezug zur klinischen Prüfung.

Durch die Novelle zum Arzneimittelgesetz, durch das Bundesgesetz, BGBl. I Nr. 63/2009, wurde im Hinblick auf die europäisch gebräuchliche Terminologie der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ durch den Begriff der „Nicht-interventionellen Studie“ ersetzt und andererseits für die Planung und Durchführungen die Anforderung eingeführt, dass dabei der Stand der Wissenschaft einzuhalten ist, letzteres auch vor dem Hintergrund der vorgesehenen Meldepflicht.

Bei Zutreffen der Definition können je nach Studiendesign z.B. auch Auswertungen aus Registern, Korrelationsstudien mit aggregierten Daten oder Fall-Kontroll-Studien in Betracht kommen.

Durch die Novelle zum Arzneimittelgesetz BGBl. I Nr. 153/2005 (AMG) wurde in § 48 Abs. 3 eine Verordnungsermächtigung über eine Meldepflicht für Anwendungsbeobachtungen und die Führung eines Registers für Anwendungsbeobachtungen geschaffen.

§ 48 Abs. 3 sieht vor, dass der Bundesminister für Gesundheit, sofern dies aus Gründen der Arzneimittelsicherheit oder zur Einhaltung internationaler wissenschaftlicher Standards erforderlich ist, durch Verordnung Regelungen erlassen kann über die Meldepflicht für Nicht-interventionelle Studien, die zur Meldung Verpflichteten, den Umfang der Meldepflicht sowie über die Führung eines Registers für Nicht-interventionelle Studien einschließlich eines allenfalls öffentlich zugänglichen Teils dieses Registers.

Durch die Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Meldepflicht von Nicht-interventionellen Studien, BGBl. II Nr. 180/2010, geändert durch BGBl. II Nr. 484/2012 wurde von der Verordnungsermächtigung in § 48 Abs. 3 AMG Gebrauch gemacht. Die Verordnung sieht vor, dass jede Nicht-interventionelle Studie vor ihrer Durchführung vom Verantwortlichen elektronisch



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Bundesamt) zu melden ist. Ausgenommen von dieser Meldepflichtung sind jene Studien, die vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) beurteilt werden. Dies betrifft behördlich angeordnet Studien, die in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt werden (siehe § 9 NIS-Verordnung). Diese Studien sind im elektronischen Register der EU für Post-authorization Studies (EU PAS Register) zu melden. Das EU PASS Register wird von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zur Verfügung gestellt und bis zum Abschluss von Vorarbeiten fungiert das ENCePP E-Register als EU PASS Register. Der Umgang mit Studien dieser Art folgt den Anforderungen der Guideline on good pharmacovigilance practice - Modul VIII.

Regelungsinhalt der gegenständlichen Verordnung sind insbesondere die im Rahmen der Meldung beizubringenden Unterlagen, das jeweils anzuwendende Verfahren, die aus dem Transparenzgebot erwachsenden Veröffentlichungspflichten des Bundesamtes und die nach Beendigung vorzulegenden Unterlagen.

Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen sollen im Sinne der Transparenz dazu beitragen, die Nicht-interventionelle Studie als Instrument zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn darzustellen.

Der vorliegende Leitfaden hat das Ziel, eine Hilfestellung zur Planung, Meldung und Durchführung einer Nicht-interventionellen Studie zu geben.

Ausdrücklich darf darauf hingewiesen werden, dass der vorliegende Leitfaden keine Rechtsverbindlichkeit entfaltet.

1. Begriffsbestimmung und rechtliche Einordnung

Die Definition der Nicht-interventionellen Studie ist dem österreichischen Arzneimittelgesetz (AMG) in § 2a Abs. 3 zu entnehmen. Mit dieser Definition wird die entsprechende europäische Bestimmung, Art 2c der Richtlinie 2001/20/EG, umgesetzt.

§ 2a Abs. 3 AMG lautet:

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

- 1. die Arzneyspezialität 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 Arzneyspezialität klar von der Entscheidung getrennt ist, einen Patienten in die Studie einzubeziehen.*

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



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

Die Voraussetzung, dass die verschriebene Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird bedeutet, dass diese in Übereinstimmung mit der genehmigten Fach- bzw. Gebrauchsinformation angewendet wird (wie z.B. die Angaben bezüglich der Indikationen, Kontraindikationen, Dosierung, Art der Anwendung,...).

Die Nichtintervention bezieht sich in diesem Zusammenhang darauf, dass dem Arzt im Beobachtungs- und Auswertungsplan keine studienspezifischen Vorgaben darüber gemacht werden dürfen, ob und warum er ein Arzneimittel verschreibt. Aus diesem Grund kann und darf die Entscheidung über den Einschluss eines Patienten in eine Nicht-interventionelle Studie immer erst nach der Verschreibungs- und Behandlungsentscheidung getroffen werden. Die Entscheidung, einen Patienten in eine Nicht-interventionelle Studie einzuschließen, muss von der Entscheidung über die Verordnung eines Arzneimittels getrennt sein. Dies gilt folgerichtig auch für Nicht-interventionelle Studien mit zwei Gruppen (dass ein Gruppenvergleich automatisch dazu führt, dass die Studie unter die Definition einer klinischen Prüfung fällt, wurde durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 35/2004 ersatzlos gestrichen).

Sofern in einer Nicht-interventionellen Studie zwei Arzneimittel verglichen werden, kann ein Patient erst dann eingeschlossen werden, wenn ihm eines der beiden Arzneimittel verschrieben wurde.

Grundsätzlich sollten Nicht-interventionelle Studien so wenige Ein- und Ausschlusskriterien wie möglich beinhalten.

Nicht-interventionelle Studien können nur im Rahmen der ärztlichen Routine durchgeführt werden. Eine darüber hinausgehende zusätzlich diagnostische Untersuchung, Behandlung oder Überwachung ist ausgeschlossen.

Gemäß der Definition darf die Behandlungsstrategie nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt werden. Diese Bestimmung bezieht sich nur auf die Behandlungsstrategie, die durch die ärztliche Routine zu bestimmen ist. Sie muss für jeden einzelnen Patienten an Hand der medizinischen Praxis nach seinen individuellen Bedürfnissen getroffen werden. Als Qualitätskriterium der Nicht-interventionellen Studie wird jedoch ein Plan zu Durchführung und Auswertung gefordert, der als „Beobachtungs- und Auswertungsplan“ bezeichnet wird. Dieser ist nicht zu verwechseln mit dem Prüfplan der klinischen Prüfung (siehe Punkt 2 dieses Leitfadens).

Eine Randomisierung ist im Rahmen einer Nicht-interventionellen Studie nicht erlaubt. Dies würde nämlich bedeuten, dass die Behandlung für jeden einzelnen Patienten nicht an Hand der medizinischen Praxis nach seinen individuellen Bedürfnissen getroffen wurde; daher wäre dieser Studienansatz als klinische Prüfung im Sinne des Arzneimittelgesetzes einzustufen.

Folgende Maßnahmen sind im Rahmen der Nicht-interventionellen Studien gestattet, sofern die folgenden Anforderungen erfüllt sind: Sie sind für den Patienten individuell von Nutzen (in Bezug auf Therapieerfolg und/oder –sicherheit), nicht invasiv (ohne Verletzung der körperlichen Integrität) und weder psychisch noch physisch belastend:

- Erhebung von Daten durch Befragen, Beobachten, Messen oder Wiegen
- Mäßige Belastungstests, Muskelkraftmessungen und Bestimmung der Körper-Zusammensetzung, sofern sie routinemäßig in der klinischen Praxis verwendet werden und in Anbetracht des Alters, Gewichtes und des Gesundheitszustandes der Patientin/des Patienten vertretbar erscheinen



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

- Testprogramme für Verhalten und/oder sensorische und/oder mentale Fähigkeiten, sofern diese Methoden routinemäßig in der klinischen Praxis verwendet werden
- Körperliche Untersuchung (klinischer Befund)

2. Abgrenzung zur klinischen Prüfung

Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Abgrenzung zur klinischen Prüfung im Sinne des § 2a Abs. 1 Arzneimittelgesetz. Sofern die Voraussetzungen der Nicht-interventionellen Studie erfüllt sind, handelt es sich dabei ausdrücklich nicht um eine klinische Prüfung.

Die Ziffern 1-3 des § 2a Abs. 3 AMG sind hierbei additiv zu betrachten. Dies bedeutet, bei Nichtzutreffen auch nur einer Voraussetzung, ist die vorliegende Studie als klinische Prüfung im Sinne des Arzneimittelgesetzes anzusehen und bedarf somit eines ordnungsgemäßen Genehmigungsantrages an das Bundesamt und die zuständige Ethikkommission.

Hingewiesen wird, dass gemäß § 6 Abs. 5 der Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Meldepflicht von Nicht-interventionellen Studien das Bundesamt, sofern die Voraussetzungen der Meldung nicht oder nicht mehr gegeben sind, die Nicht-interventionelle Studie bescheidmäßig auszusetzen oder zu untersagen hat.

Die Definition der klinischen Prüfung gemäß § 2a Abs. 1 AMG lautet:

§ 2a. (1) „Klinische Prüfung“ ist eine systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem Prüfungsteilnehmer, die mit dem Ziel durchgeführt wird,

- 1. Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen,*
- 2. Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen, oder*
- 3. die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen.*

3. Aufklärung der Patienten

Gemäß § 2 der Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Meldepflicht von Nicht-interventionellen Studien, BGBl. II Nr. 180/2010, geändert durch BGBl. II Nr. 484/2012 sind diese unter Einhaltung der an die ärztliche Aufklärung zu stellenden Anforderungen, insbesondere auch hinsichtlich der Teilnahme an einer Nicht-interventionellen Studie, entsprechend dem Stand der Wissenschaften zu planen und durchzuführen.

Dies bedeutet, dass der an der Nicht-interventionellen Studie teilnehmende Patient durch den behandelnden Arzt über die Teilnahme – insbesondere im Hinblick auf die damit verbundene Verwendung seiner Daten - aufzuklären ist. Eine schriftliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten ist derzeit gesetzlich nicht erforderlich.

In diesem Zusammenhang darf jedoch auf die entsprechenden Dokumentationspflichten in Zusammenhang mit der Behandlung und der Anfertigung der Krankengeschichte, insbesondere auf § 51 Abs. 1 Ärztegesetz und § 10 Abs. 1 Z 2 Krankenanstalten- und Kuranstaltengesetz hingewiesen werden.



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

4. Befassung einer Ethikkommission

Die Befassung einer Ethikkommission im Rahmen der Nicht-interventionellen Studie ist rechtlich nicht zwingend erforderlich. Eine diesbezügliche Befassung wird jedoch seitens des Bundesamtes empfohlen, zudem setzen im akademischen Bereich anerkannte wissenschaftliche Journale Ethikvoten zur Publikation von Studien am Menschen voraus.

Bei der Auswahl der Ethikkommission ist darauf Bedacht zu nehmen, dass gemäß § 6 der Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Meldepflicht für Nicht-interventionelle Studien die Begutachtung ausschließlich in die Zuständigkeit einer Leit-Ethikkommission fällt.

Rein rechtlich betrachtet kann jede Leit-Ethikkommission gewählt werden. Da Leit-Ethikkommissionen die ortsübliche medizinische Praxis beurteilen sollen, könnte ein örtlicher Nahebezug (zumindest wenn die NIS im Krankenhaus stattfindet) allerdings sinnvoll sein. Eine Informationspflicht für lokale Ethikkommissionen (in Analogie zur klinischen Prüfung) ist für Nicht-interventionelle Studien nicht vorgesehen.

Hat das Bundesamt Zweifel an der Zulässigkeit der geplanten Nicht-interventionellen Studie, kann es innerhalb einer Frist von 21 Tagen nach ordnungsgemäßer Meldung dem Verantwortlichen die Vorlage einer Stellungnahme einer Leit-Ethikkommission auftragen. Die Nicht-interventionelle Studie darf in einem solchen Fall erst begonnen werden, wenn dem Bundesamt vom Verantwortlichen eine entsprechende positive Stellungnahme übermittelt wurde.

Sollte die befasste Ethikkommission eine negative Stellungnahme abgeben und der Verantwortliche an der Durchführung der Nicht-interventionellen Studie festhalten, so hat die Meldung an das Bundesamt unter Vorlage dieser negativen Stellungnahme zu erfolgen. In diesem Fall hat das Bundesamt innerhalb von 60 Tagen bescheidmäßig über die Zulässigkeit der Durchführung der Nicht-interventionellen Studie abzusprechen.

Eine Liste der Leit-Ethikkommissionen ist der Homepage des Forums Österreichischer Ethikkommissionen unter folgendem Link: www.ethikkommissionen.at zu entnehmen.

5. Gebühren

Gemäß Anlage XIV.5 der Verordnung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen mit der die Verordnung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über den Gebührentarif wird die Meldung einer NIS mit 600 € vergebührt. Dies gilt für Nicht-interventionellen Studien, die ab 07.11.2012 gemeldet werden.

6. Erstattung und Honorierung

Unter Erstattung und Honorierung sind grundsätzlich jegliche Vergütungen in Geld oder geldwerten Leistungen zu verstehen. Sie dürfen keinen Anreiz zu einer vermehrten Verschreibung der entsprechenden Arzneimittel darstellen.

Die Höhe der Honorare, die an teilnehmende Ärzte, Zahnärzte oder Apotheker geleistet



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

werden, muss zur erbrachten Leistung in einem angemessenen Verhältnis stehen, da widrigenfalls eine verdeckte verbotene Zuwendung nach § 55a Abs. 1 AMG vorliegt.

Es wird empfohlen, dass sich die finanzielle Vergütung der teilnehmenden Ärzte und Zahnärzte an den zutreffenden Honorarordnungen orientiert.

Der Vollständigkeit halber wird darauf hingewiesen, dass das Gebot einer adäquaten Honorierung sich auch im Ärztlichen Verhaltenskodex bei der Zusammenarbeit mit der Pharma- und Medizinprodukteindustrie und dem Pharmig-Verhaltenskodex findet.

7. Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen

Der Geltungsbereich der österreichischen Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 (PhVO), BGBl. II Nr. 472/2005, in der geltenden Fassung, erstreckt sich gemäß § 1 auf in Verkehr gebrachte Arzneimittel, zugelassene Arzneispezialitäten, registrierte apothekeneigene und traditionelle pflanzliche Arzneispezialitäten sowie deren Bestandteile und schließt auch deren Anwendung im Rahmen einer NIS ein.

Demgemäß sind die in § 5 Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 Genannten verpflichtet, ihren diesbezüglichen Meldeverpflichtungen nachzukommen.

§ 5 Pharmakovigilanz Verordnung 2006 lautet:

Meldepflichtig sind Ärzte/Ärztinnen, Zahnärzte/Zahnärztinnen, Dentisten/Dentistinnen, Tierärzte/Tierärztinnen, Hebammen, und soweit sie nicht der Meldepflicht als Zulassungsinhaber oder als Inhaber einer Registrierung als apothekeneigene oder traditionelle pflanzliche Arzneispezialität gemäß §§ 8 oder 9 oder als Inhaber einer Genehmigung für den Vertrieb im Parallelimport gemäß § 11 unterliegen, Apotheker/Apothekerinnen und Gewerbetreibende, die gemäß der Gewerbeordnung 1994 zur Herstellung von Arzneimitteln oder zum Großhandel mit Arzneimitteln berechtigt sind, und Drogisten/Drogistinnen.

Für Zulassungsinhaber und Inhaber von Registrierungen traditioneller pflanzlicher Arzneispezialitäten gilt die Verpflichtung zur Meldung von in Österreich aufgetretenen vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen an das Bundesamt (unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden) sowie zur Meldung von nicht in Österreich aufgetretenen Nebenwirkungen gemäß PhVO bzw. den Bestimmungen der Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI + VIII

Melderegeln, -wege und -formate folgen den Vorgaben der Guideline of good pharmacovigilance practice (GVP) – Module VI + VIII

Insbesondere bei durch Zulassungsinhaber initiierten Nicht-interventionellen Studien wird empfohlen, bei der Festlegung des Systems zur Erfassung und Behördenmeldung von allfälligen vermuteten Nebenwirkungen auf die Vermeidung von Doppelmeldungen zu achten.



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

Ergänzend wird auf die Bestimmungen bezüglich des Abschlussberichtes gemäß § 7 der Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Meldepflicht von Nicht-interventionellen Studien hingewiesen. Dieser hat die im Rahmen der Nicht-interventionellen Studie aufgetretenen Meldungen gemäß §§ 75a bzw. 75b Arzneimittelgesetz zu enthalten.

8. Mögliche Ziele Nicht-interventioneller Studien

Nicht-interventionelle Studien dienen dem medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn. Daher erfordern sie Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der Wissenschaft. Sie müssen eine medizinisch-wissenschaftliche Zielsetzung verfolgen, die als detaillierte Fragestellung vorab formuliert sein muss. Für jede Nicht-interventionelle Studie muss daher ein Beobachtungs- und Auswertungsplan erstellt werden, in dem alle notwendigen Informationen enthalten sind. Das vorab gewählte Design und die geplanten Methoden müssen zur Beantwortung der Fragestellung geeignet und im Beobachtungsplan (siehe Punkt 8) beschrieben und begründet sein.

Die Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VIII von Firmen durchgeführte Post authorization safety studies, die Nicht-interventionelle Studien sein können, sofern sie die relevante Definition erfüllen. Folgende Zielsetzungen zur Durchführung Nicht-interventioneller Studien werden gelistet, die auch für jene Studien anwendbar sind, die nicht von Zulassungsinhabern durchgeführt werden:

- Identifikation bisher unbekannter Bedenken zur Sicherheit des Arzneimittels (Hypothesenentwicklung)
- Untersuchung potentieller und bereits identifizierter Sicherheitsrisiken
- Bestätigung eines bekannten Sicherheitsprofils eines Arzneimittels unter Anwendung im Rahmen der ärztlichen Routine
- Quantifizierung bekannter Nebenwirkungen
- Identifizierung von unbekanntem Risikofaktoren

Neben den bereits genannten Punkten können Nicht-interventionelle Studien auch dem Erkenntnisgewinn hinsichtlich Arzneimittel-Utilisation (Verordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Akzeptanz, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben) dienen.

Aussagen zur Wirksamkeit sind im Rahmen von Nicht-interventionellen Studien nur sehr eingeschränkt möglich. Grundsätzlich sind Wirksamkeitsnachweise im Rahmen von klinischen Prüfungen zu erbringen (siehe Punkt 2).



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

9. Beobachtungs- und Auswertungsplan

Um die oben genannten Ziele erfüllen zu können muss vor Beginn einer Nicht-interventionellen Studie ein Beobachtungs- und Auswertungsplan erstellt werden. Es ist generell empfehlenswert, dass pharmakoepidemiologische Studien den Guidelines for good pharmacoepidemiology practices folgen. In Bezug auf Aufbau und Inhalt kann die "Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies" (EMA/623947/2012) der European Medicines Agency der Orientierung dienen.

Ein Plan mit zumindest folgenden Inhalten sollte erstellt werden:

- Formulierung und Begründung der medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellung(en)
- Beschreibung des Patientenzugangs und gegebenenfalls des Vorgehens zur Auswahl der beteiligten Ärzte
- Definition der Patienten, ihrer Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien
- Festlegung der zu erhebenden Merkmale und eine Beschreibung ihrer Relevanz
- Mögliche Störgrößen (Confounding) und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Erfassung und Kontrolle
- Mögliche systematische Fehler (Bias), wie zum Beispiel Informations- und Selektionsbias, und Beschreibung von Maßnahmen zur Minimierung
- Zeitraum der Beobachtung
- Beschreibung der für die Beobachtung verwendeten Erhebungsinstrumente
- Begründung der Patientenzahl
- Beschreibung von Art und Umfang der Dokumentation
- Beschreibung des Systems zur Erfassung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen und Qualitätsmängeln
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung, insbesondere der Datenqualität
- Beschreibung der statistischen Auswertung
- Klärung der Verantwortlichkeiten (z.B. Verantwortlicher, Studienleiter, Biometriker) und der zuständigen Personen
- Berichterstattung inklusive biometrischer und medizinischer Bewertung sowie Publikation
- Vorlage/Muster für den Anwendungsbeleg

10. Anwendungsbelege

Anwendungsbelege (= Dokumentationsbögen) beinhalten die protokollierte Verabreichung bzw. Abgabe einer Arzneispezialität durch den Arzt, Zahnarzt oder Apotheker an Patienten und sollen mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Name, Qualifikation (falls zutreffend Fach bzw. Sonderfach) und Anschrift
- Verabreichungs- und Beobachtungszeitraum
- Diagnose bzw. Anwendungsgebiet
- Sonstige verabreichte Arzneimittel oder andere Therapien
- Angaben zur Wirksamkeit
- Angaben zur Verträglichkeit: Dokumentation von vermuteten Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen
- Allfällige Laborbefunde



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

- Die Anwendungsbelege sollen vom teilnehmenden Arzt, Zahnarzt oder Apotheker unterzeichnet und datiert und dem Verantwortlichen vorgelegt werden. Dies kann auch auf elektronischem Wege erfolgen.

11. Abschlussbericht und Kurzfassung des Abschlussberichts

Für Nicht-interventionellen Studien, die der Meldepflicht im elektronischen NIS Register des Bundesamtes unterliegen ist dem Bundesamt ein Abschlussbericht vorzulegen. Abschlussberichte für Studien, die der Bewertung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) unterliegen (§ 11 NIS VO) unterliegen den Vorgaben des PRAC.

§ 7 Abs. 1 der Verordnung über die Meldepflicht von Nicht-interventionellen Studien schreibt vor, dass nach Beendigung der Nicht-interventionellen Studie dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen vom Verantwortlichen spätestens innerhalb von zwölf Monaten elektronisch ein Abschlussbericht sowie eine Kurzfassung des Abschlussberichts vorzulegen ist, sofern sich nicht durch behördliche Vorgaben dafür andere Fristen ergeben. Als Ende der Nicht-interventionellen Studie wird jener Zeitpunkt angesehen, an dem die letzten erhobenen Daten der Auswertung zugeführt werden.

Der Abschlussbericht soll den wissenschaftlichen Anforderungen an das Berichtsformat einer Beobachtungsstudie entsprechen (siehe z.B. STROBE Statement) und zumindest die Kriterien der Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice beinhalten. Die Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen ist in Abschnitt 7 beschrieben.

Im Resultateteil des Abschlussberichts sollen nur aggregierte Daten zu Nebenwirkungen dargestellt werden. Sicherheitsrelevante Daten zu Einzelfallmeldungen – einschließlich jener, die nicht der Verpflichtung zur unmittelbaren Meldung („Expedited Reporting“) an das BASG unterliegen - sind aber dem Abschlussbericht als Line Listing in einem Anhang beizufügen. Weiters muss dem Abschlussbericht eine Liste der durchführenden österreichischen Ärzte, Zahnärzte, Apotheker bzw. Zentren (Namen und Anschrift) beigelegt werden. Der Abschlussbericht wird nicht veröffentlicht.

Die Kurzfassung des Abschlussberichtes soll für Laien in verständlicher Form die Ergebnisse der NIS zusammenfassen. Diese wird im Register der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Inhalt und Format von Abschlussbericht und seiner Kurzfassung folgen den Anforderungen der Guideline on good pharmcovigilance practices (GVP) – Module VIII.

Eine automatisierte Aufforderung durch das NIS-Meldesystem zur Einreichung des Abschlussberichts sowie der Kurzfassung des Abschlussberichts erfolgt nach Ablauf der 12-Monatsfrist berechnet nach dem eingegebenen Beendigungsdatum (im Falle einer nationalen Studie ist das Datum des Abschlusses in Österreich, bei multinationalen Studien ist das Datum des internationalen Abschlusses einzugeben) bzw, falls in diesem Feld kein Eintrag besteht, nach dem in der Erstmeldung genannten geplanten Beendigungsdatum der Studie.



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

Sollten sich Verzögerungen ergeben, richten Sie bitte ein begründetes Schreiben an nis@ages.at mit der Angabe der erwarteten Dauer der Verzögerung. An einer technischen Lösung zur Direkteingabe im System wird derzeit gearbeitet.

12. Wesentliche Änderungen

Wesentliche Änderungen der Nicht-interventionellen Studie im Sinne des § 6 Abs. 4 der VO über die Meldepflicht für Nicht-interventionelle Studien sind dem BASG über eine Korrektur des jeweiligen Datensatzes zur Nicht-interventionellen Studie direkt im Register zu melden. Als wesentliche Änderungen werden jene Daten angesehen, die gemäß § 5 der VO bei der erstmaligen Registrierung zu melden sind.

Ergänzend dazu sind folgende weitere Informationen im Melderegister bis zum Abschluss der Nicht-interventionellen Studie generell änderbar (Hochladen des Abschlussberichts bzw. der Kurzfassung des Abschlussberichts): die Klassifizierung als nationale/multinationale Studie, der voraussichtliche Behandlungsbeginn und voraussichtlicher Abschluss der Studie. Die bei Meldung hochgeladenen Dokumente können bis zum Abschluss der Studie aktualisiert werden, i.e. Beobachtungs- und Auswertungsplan, Mustervertrag, gegebenenfalls Ethikvotum. Durchgeführte Änderungen müssen im Abschlussbericht angegeben werden.

13. Referenzen (Auswahl)

- Richtlinie 2001/20/EG
- Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) i.d.g.F.
- Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 - PhVO 2006
- Good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf
- Good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VIII.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf
- STROBE Statement. Lancet 2007;370:1453
www.strobe-statement.org
- Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice. International Society of Pharmacoepidemiology
www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm#4
- Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies (EMA/623947/2012)
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133174.pdf
- EMA Post Authorisation Safety Study (PASS): questions and answers
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000134.jsp&mid=WC0b01ac058066e979
- Gemeinsame Empfehlung des BfArM und des PEI zur Durchführung von NISs (abrufbar über die Homepage www.bfarm.de)



Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich

- PHARMIG Guideline „Quality and Transparency of Non-interventional Studies“ 2007
PHARMIG Verordnung 1/2010 des Vorstands der Pharmig über Nicht-Interventionelle Studien (VO-NIS 1/2010) Die beiden Dokumente finden sich auf der Webseite www.pharmig.at
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance EU Post-Authorization Safety (PASS) Register
www.encepp.eu