

Verordnung 1/2010 des Vorstands der Pharmig über Nicht-Interventionelle Studien (VO-NIS 1/2010)

Aufgrund des Artikel 8.7 VHC iVm Artikel 14 VHC werden folgende Bestimmungen zu Artikel 8.3 VHC (Nicht-Interventionelle Studien, kurz NIS) verordnet:

Artikel 1

Geltungsbereich

- 1.1 Für NIS gem. § 2a (3) AMG gelten ergänzend zu den Bestimmungen des AMG und dessen ausführenden Verordnungen sowie des VHC die Bestimmungen dieser Verordnung.
- 1.2 Unter dem Begriff NIS sind insbesondere Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien, Korrelationsstudien mit aggregierten Daten, Auswertungen von Registern und Spontan-Meldesystemen zu verstehen.
- 1.3 Die Bestimmungen dieser Verordnung gelten für pharmazeutische Unternehmen, die selbst eine NIS erstellen, prüfen, genehmigen und/oder finanzieren oder in deren Auftrag eine NIS erstellt und/oder geprüft wird.

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

2.1 Im Sinne dieser Verordnung umfasst

- a) „Erstellung“ insbesondere die Planung von NIS, die Erarbeitung des Studienplans, die Gestaltung der erforderlichen Verträge, die Auswahl von geeigneten Erhebungsinstrumenten (etwa Fragebogen, Blutbild, Peak-Flow, Röntgen, EKG), die Implementierung (etwa die Auswahl und Ansprache der Ärzte/Krankenanstalten/Apotheken), die Erstellung der geeigneten Dokumentation, die Durchführung einschließlich der Betreuung während der Laufzeit, die Auswertung der Studienergebnisse, die Erstellung des Abschlussberichtes;
- b) „Prüfung“ insbesondere sämtliche Maßnahmen zur Qualitätssicherung mit dem Ziel die Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel zu beseitigen;
- c) „Genehmigung“ insbesondere den unternehmensinternen Freigabeprozess.

Artikel 3

Zweck von NIS

- 3.1 NIS dienen der Gewinnung, Vertiefung und Erweiterung von Erkenntnissen über die Anwendung eines Arzneimittels und dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit nach dessen Zulassung in der routinemäßigen Anwendung. Darunter ist insbesondere zu verstehen
- a) die Gewinnung von Erkenntnissen über Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben;
 - b) die Gewinnung von Erkenntnissen über bisher unbekannte, insbesondere seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen;
 - c) die Gewinnung von Erkenntnissen über besondere Populationen innerhalb der zugelassenen Indikationen;
 - d) die Vertiefung von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter routinemäßiger Anwendung (z.B. Bewertung von Schweregraden, Häufigkeitsabschätzungen, Wechselwirkungen);
 - e) die Erweiterung von Erkenntnissen innerhalb der zugelassenen Indikationen unter den Bedingungen der routinemäßigen Anwendung.
- 3.2 NIS sind für einen Wirksamkeitsnachweis im Sinne einer klinischen Prüfung Phase II bis IV nicht geeignet.
- 3.3 NIS dürfen nicht zum Zweck der Beeinflussung von Therapie- oder Beschaffungsentscheidungen oder zu bloßen Werbezwecken missbraucht werden. Die Entscheidung über die Verordnung eines Arzneimittels hat getrennt von der Entscheidung über den Einschluss eines Patienten in eine NIS zu erfolgen.

Artikel 4

Abgrenzung zur klinischen Studie

- 4.1 Die Abgrenzung der NIS zur klinischen Prüfung ist durch Beachtung der Nichtintervention gegeben. Die Nichtintervention im Rahmen einer NIS bezieht sich darauf, dass
- a) dem behandelnden Arzt keine Vorgaben dazu gemacht werden, ob überhaupt oder mit welchen Arzneimitteln zu therapieren ist und unter welchen Umständen die Therapie abgesetzt bzw. geändert wird und
 - b) die Behandlung mit den Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für deren Anwendung (das umfasst auch alle Angaben der Zulassung zu Kontraindikationen, Dosierung und Dosierungsschemata, Begleitmedikationen, Patientenpopulationen, Kombinationstherapien etc.) stattfindet und

- c) der Arzt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung so durchführt, wie sie üblicherweise in der entsprechenden lokalen ärztlichen Behandlungspraxis durchgeführt wird und
- d) keine zusätzlichen diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahmen beim Patienten notwendig gemacht werden oder zusätzliche Belastungen für den Patienten entstehen.

Artikel 5

Erstellung einer NIS

- 5.1 Die Erstellung einer NIS hat unter der Leitung der medizinischen Abteilung des Pharmaunternehmens bzw. bei Nichtvorhandensein unter der Leitung einer entsprechend medizinisch qualifizierten Person zu erfolgen, die nicht dem Bereich Marketing/Sales unterstellt sein darf. Sofern Mitarbeiter anderer Bereiche an der Erstellung einer NIS beteiligt sind, ist eine entsprechende Schulung dieser Mitarbeiter durchzuführen und zu dokumentieren.
- 5.2 Die Wahl des geeigneten Erhebungsinstruments wird durch das Erkenntnisziel der NIS bestimmt. Das gewählte Erhebungsinstrument muss methodisch adäquat, aussagekräftig und effizient (etwa hinsichtlich der Patientenzahl) sein, um das Erkenntnisziel zu erreichen.
- 5.3 Studienplan
 - 5.3.1 Der Studienplan hat sich an der routinemäßigen Anwendung/Behandlung zu orientieren, wobei durch Vorgaben im Studienplan systematisches Beobachten ermöglicht und das Ziel der Beobachtungsgleichheit unterstützt werden soll.
 - 5.3.2 Studienpläne haben zumindest folgende Angaben zu enthalten:
 - a) Formulierung einer (oder mehrerer) detaillierten(r) Fragestellung(en) samt Begründung, weshalb die NIS für deren Beantwortung ein geeignetes Instrument darstellt;
 - b) Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihrer Stellung für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflussgröße, Störgröße);
 - c) Zeitraster der Beobachtung (Ablauf und Erhebungszeiträume);
 - d) Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente inkl. der Begründung, dass die hiermit erhobenen Daten geeignet sind, die formulierte Fragestellung zu beantworten;
 - e) Beschreibung des Vorgehens zur Auswahl der geeigneten Ärzte/Krankenanstalten/Apotheken;

- f) Beschreibung von Art und Umfang der Dokumentation für Ärzte/Krankenanstalten/Apotheken;
- g) Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten;
- h) Regelung der Berichtswege zu unerwünschten Wirkungen;
- i) Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung;
- j) Beschreibung der statistischen Auswertung, wobei die Auswertung der Daten mit problemadäquaten biometrischen Methoden zu erfolgen hat und das geplante Vorgehen im Studienplan vorab festzulegen ist;
- k) Regelung der Verantwortlichkeiten (etwa Sponsor, Projektleiter, verantwortlicher Biometriker), wobei der Pharmakovigilanz-Verantwortliche zwingend einzubinden ist, um die geltenden Meldebestimmungen der Pharmakovigilanz-Verordnung einhalten zu können;
- l) Regelungen über Art und Weise der Berichterstellung inkl. biometrischer und medizinischer Bewertung sowie über geplante Publikation;
- m) Begründung, ob aufgrund des Umgangs mit Patientendaten ein ergänzender Aufklärungsbedarf besteht; ggf. Beschreibung der Einholen der Patienteneinwilligung.

5.3.3 Darüber hinaus haben Studienpläne folgende Angaben wenn zutreffend zu enthalten:

- a) Beschreibung der Patientenauswahl, wobei im Hinblick auf die Fragestellung(en) Maßnahmen zu treffen sind, die eine möglichst gute Repräsentativität der in die NIS eingeschlossenen Patienten gewährleisten (etwa durch den Einschluss möglichst aller geeigneten Patienten pro Arzt, durch ein Logbuch der verfügbaren Patienten);
- b) Beschreibung der Maßnahmen zum Erreichen von Repräsentativität (für Ärzte/Krankenanstalten/Apotheken und/oder Patienten);
- c) Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu deren Kontrolle;
- d) Dokumentationsmuster und Muster einer Einwilligungserklärung des Patienten.

5.4 Abschlussbericht

5.4.1 Der Abschlussbericht hat zumindest folgende Angaben zu enthalten:

- a) alle Angaben gemäß Artikel 5.3.2 und wenn zutreffend gemäß Artikel 5.3.3 aus dem Studienplan;
- b) eine biometrische Auswertung der erhobenen Daten;

- c) wenn zutreffend eine Bewertung der Wirkungen, insbesondere der unerwünschten Wirkungen, aus medizinischer Sicht;
- d) alle im Rahmen der NIS gemeldeten unerwünschten Wirkungen, die gemäß § 75b Abs. 1 AMG zu melden sind;
- e) eine Liste aller beteiligten Ärzte/Krankenanstalten/Apotheken.

5.4.2 Der Abschlussbericht ist spätestens 12 Monate nach Abschluss der NIS (nach der letzten Beobachtung des letzten Patienten in der NIS) fertig zu stellen und für mindestens 15 Jahre zu archivieren.

5.5 Die Ergebnisse der NIS müssen in geeigneter Weise in den regelmäßigen aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels ("Periodic Safety Update Report") dargestellt werden. Sofern erforderlich ist das Nutzen-Risiko Profil des Arzneimittels zu aktualisieren und falls vorhanden der „Risk Management Plan“ zu überarbeiten.

Artikel 6

Prüfung einer NIS

- 6.1 Die Prüfung einer NIS hat unter der Leitung der medizinischen Abteilung des Pharmaunternehmens bzw. bei Nichtvorhandensein unter der Leitung einer entsprechend medizinisch qualifizierten Person zu erfolgen, die nicht dem Bereich Marketing/Sales unterstellt sein darf. Sofern Mitarbeiter anderer Bereiche an der Prüfung einer NIS beteiligt sind, ist eine entsprechende Schulung dieser Mitarbeiter durchzuführen und zu dokumentieren.
- 6.2 Bei der Qualitätssicherung sind Systeme zum Einsatz zu kommen, welche die Validität und Repräsentativität der erhobenen Daten sicherstellen. Beispielsweise ist aufgrund der üblicherweise fehlenden Datenkontrolle vor Ort verstärktes Augenmerk auf Plausibilitäts- und Vollständigkeitskontrollen der Datensätze zu legen.
- 6.3 Datenprüfung, Datenkoordination und Datenauswertung haben durch Hinzuziehung einer ausreichend qualifizierten Person zu erfolgen.

Artikel 7

Genehmigung einer NIS

- 7.1 Die Genehmigung einer NIS hat unter der Leitung der medizinischen Abteilung des Pharmaunternehmens bzw. bei Nichtvorhandensein unter der Leitung einer entsprechend medizinisch qualifizierten Person zu erfolgen, die nicht dem Bereich Marketing/Sales unterstellt sein darf. Sofern Mitarbeiter anderer Bereiche an der Genehmigung einer NIS beteiligt sind, ist eine entsprechende Schulung dieser Mitarbeiter durchzuführen und zu dokumentieren.

Artikel 8

Inkrafttreten und Übergangsbestimmungen

8.1 Diese Verordnung tritt mit 1. März 2010 in Kraft.

8.2 NIS, bei denen die Dokumentation des ersten Patienten nach dem 30. Juni 2010 erfolgt, haben den Bestimmungen dieser Verordnung zu entsprechen.