

Patientenmerkblatt zu Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien

Was ist eine Anwendungsbeobachtung?

Gemäß § 28 des Arzneimittelgesetzes kann die Bundesoberbehörde anordnen, dass nach Zulassung eines Arzneimittels Erkenntnisse bei der Anwendung systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden müssen. Der pharmazeutische Unternehmer kann zu diesem Zweck Untersuchungen organisieren und durchführen (Anwendungsbeobachtungen), die bisher keiner weiteren Vorschrift unterlagen, als dass sie der Bundesoberbehörde und den kassenärztlichen Bundesvereinigungen anzuzeigen waren. Die Resultate derartiger Anwendungsbeobachtungen können bei der Bewertung von Nutzen und Risiko eines Präparates herangezogen werden.

- Die Zulassungsbehörde betrachtet die Resultate von Anwendungsbeobachtungen allerdings nur dann als verwertbar, wenn Planung und Durchführung wissenschaftlich nachvollziehbaren Kriterien entsprechen. Das BfArM hat in Zusammenarbeit mit Sachverständigen der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (AWBs) erstellt und im Bundesanzeiger veröffentlicht. Diese Empfehlungen sind als "vorgefertigtes Gutachten" anzusehen. Die Befolgung dieser Empfehlungen wird über die Qualität der Auswertung einer Anwendungsbeobachtung entscheiden.

Begriffsbestimmung Anwendungsbeobachtungen sind Beobachtungsstudien, bei denen – im Unterschied zur klinischen Prüfung (AMG §§ 40 –42) – die Beeinflussung des behandelnden Arztes in Bezug auf die Indikationsstellung, die Wahl und die Durchführung der Therapie weitgehend ausgeschlossen werden soll. Die AWB wird mit Handelsware durchgeführt. Eine AWB kann ohne Vergleichsgruppe oder mit mehreren zu vergleichenden Gruppen, zum Beispiel indikationsorientiert, angelegt sein. Indikationsvorgaben müssen den zugelassenen Indikationen entsprechen.

Generelle Anforderungen

AWBs erfordern Planung, Durchführung, Aus- und Bewertung nach dem Stand der jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisse. Die medizinisch-wissenschaftliche Fragestellung soll zuvor präzise formuliert sein. Das Design und die geplanten Methoden müssen geeignet sein.

Ziele der AWB Das Gewinnen von Erkenntnissen: zur Anwendung in der Praxis, zur Compliance, zur Wirksamkeit und Praktikabilität, zur Verträglichkeit (verbesserte Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), zur Identifizierung von (seltenen) Wechselwirkungen, zur Charakterisierung von Respondern/Non- Respondern.

Nichtintervention Die Nichtintervention bedeutet, dass dem behandelnden Arzt keine Vorgaben gemacht werden dürfen hinsichtlich der eigentlichen Therapie und der Modalitäten sowie der Behandlung inklusive Therapiedauer. Im Rahmen der systematischen Beobachtungen muss jedoch qualitativ und quantitativ sorgfältig kontrolliert und dokumentiert werden.

Studienplan Vor Beginn einer AWB ist ein Studienplan zu erstellen. Seine wesentlichen Bestandteile sind der Beobachtungs- und der Auswertungsplan. Zu den notwendigen Angaben im Studienplan gehören u. a.: Fragestellung(en), Begründung, Patientenauswahl, Fallzahlschätzungen, Festlegung der zu erhebenden Merkmale, Störgrößendiskussion, Zeitraster mit Abbruchkriterien, Regelung der Berichtswege, Qualitätssicherung, Verantwortlichkeiten, Biometrie und Berichterstattung mit medizinischer Bewertung.

Statistische Auswertung

Es sollen problemadäquate biometrische Methoden angewendet werden.

Aufklärung und Einwilligung

Nur im Rahmen der üblichen ärztlichen Aufklärungspflicht.

Bericht, Archivierung

Ein Abschlussbericht mit medizinischer und biometrischer Bewertung der Resultate muss innerhalb angemessener Frist erstellt werden, die Publikation sollte nach wissenschaftlichen Kriterien erfolgen. Die Unterlagen sollten für 10 Jahre archiviert werden.

Honorierung Die Honorierung soll sich am Zeitaufwand für zusätzlich erforderliche Dokumentations- und andere Maßnahmen orientieren. Die Erstattung von über die Routine hinausgehende Leistungen ist gesondert zu klären. Da AWBs aus dem Regelungsbereich der Richtlinien zur "Guten klinischen Praxis" bei der Durchführung von klinischen Prüfungen ausdrücklich ausgenommen wurden, sollen diese Empfehlungen dazu dienen, das Instrument der AWB für eine Erarbeitung von weiterem wissenschaftlichem Erkenntnismaterial in gewisser Weise zu standardisieren, um es bei den Anträgen auf (Nach-) Zulassung verwenden zu können.

Was sind klinische Studien?

Die meisten Fortschritte bei der Entwicklung von Medikamenten, gerade in der Behandlung von Krebskranken, wurden durch Forschungsstudien, sogenannte klinische Studien oder Protokolle, erreicht.
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum Seite 3 von 4

Neue Behandlungen und verbesserte Therapieregime haben dazu geführt, dass die Therapien für viele Erkrankungen zum Wohle der Patienten verbessert werden konnten.

Die Suche nach neuen Therapien beginnt in der Regel im Labor. Hier wird die neue Substanz an Zellen im Reagenzglas oder im Tierversuch getestet. Nachdem diese Labor- und Tierversuche gezeigt haben, dass die Substanz Tumorzellen zerstört und im Tierversuch sicher im Hinblick auf die zu erwartenden Nebenwirkungen ist, wird das neue Medikament auch bei Menschen im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Dies können Patienten sein, bei denen z. B. gerade erst die Diagnose "Krebs" gestellt wurde oder aber Patienten, bei denen die bisherigen Therapien keinen ausreichenden Erfolg gezeigt haben. Damit können klinische Studien eine existierende oder "Standard-Therapie" bei einem speziellen Krebs verbessern. Unter einer Standardtherapie verstehen wir Behandlungen, bei denen eine Wirksamkeit in der Behandlung bereits nachgewiesen wurde.

In einigen Studien wird nur die Dosierung eines bekannten Medikaments in unterschiedlicher Höhe geprüft. In anderen Protokollen werden als wirksam nachgewiesene Medikamente, die klinisch bereits regelmäßig im Einsatz sind, mit anderen Medikamenten neu kombiniert und man kontrolliert, ob sich hierdurch ein besserer Therapieerfolg einstellt.

Was auch immer die spezielle Fragestellung einer solchen Studie ist, man überprüft, ob sich die bisherige Behandlung noch verbessern lässt.

Warum soll gerade ich an einer solchen klinischen Studie teilnehmen?

Es gibt mehrere Gründe, warum Sie sich zu der Teilnahme an einer klinischen Studie entscheiden können. Vielleicht wollen Sie die Chance einer neuen und möglicherweise besseren Therapie für Ihre Erkrankung nützen. Vielleicht möchten Sie auch die Forscher und Ärzte, die sich mit dieser Erkrankung intensiv beschäftigen, unterstützen, um mehr über die neue Behandlung - ihre Wirksamkeit und ihre Nebenwirkungen - zu erfahren und damit auch anderen, zukünftigen Tumorpatienten helfen. Alle bisherigen Erfahrungen in der Therapie von z. B. Tumorpatienten beruhen auf der Durchführung solcher Studien und der Unterstützung durch betroffene Patienten. Was immer Ihre persönlichen Beweggründe an der Teilnahme einer klinischen Studie sind, Sie helfen uns, die Behandlung von Kranken weiter zu verbessern. ***Wie sieht der Ablauf von klinischen Studien aus?***

Klinische Studien sind geplante Behandlungsprogramme, die bestimmte Fragen zur Behandlung einer Erkrankung beantworten sollen. Dieser Behandlungsplan ist auch für die Qualität der Therapie der Patienten in dieser Studie wichtig.

Bevor eine klinische Studie beginnt, wird das Behandlungsprogramm der zuständigen Ethikkommission (in der verschiedene Fachbereiche einer Universität vertreten sind - also nicht nur Mediziner) zur Begutachtung vorgelegt. Hier soll beurteilt werden, ob die wissenschaftlichen Beweggründe für die Studie gerechtfertigt sind, die Planung und Durchführung der Studie korrekt und die Untersuchung insgesamt ethisch unbedenklich ist. Erst wenn die Ethikkommission einverstanden ist, kann die Studie beginnen.

Neue Therapien müssen verschiedene Phasen durchlaufen: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum Seite 4 von 4

Phase I: In diesem Stadium wird ein neues Medikament erstmals am Menschen erprobt. Das Medikament wird dabei an einer kleinen Gruppe gesunder Menschen angewandt. Ziel dieser Phase ist der Nachweis guter Verträglichkeit. Darüber hinaus werden Information darüber gesammelt, wie sich das Medikament im Körper verteilt, wie es umgebaut, abgebaut und ausgeschieden wird.

Phase II: In Phase-II-Studien wird untersucht, in welcher Dosierung das neue Medikament eine hohe Wirksamkeit hat, ohne dass gleichzeitig schwere Nebenwirkungen auftreten. Es werden für diese Studien unterschiedliche Patientengruppen gebildet, die jeweils mit einer anderen Dosis behandelt werden.

Phase III: Hier wird geprüft, ob die neue oder die "Standardtherapie" wirksamer ist. Es geht bei Krebstherapien z.B. um die Frage, ob die alte oder die neue Therapie besser ist und welche Therapie das Tumorwachstum schneller und effektiver aufhalten kann.

Phase IV: Hierbei handelt es sich um Studien, die nach der Zulassung eines Medikamentes durchgeführt werden. Ziel dieser Studien kann z.B. die Untersuchung des Medikamentes auf sehr seltene Nebenwirkungen sein, die nur in sehr großen Patientenkollektiven nachweisbar sind. Studien werden meist an verschiedenen Zentren gemeinsam durchgeführt (Multi-Center-Studie). Die Patienten werden, wenn sie sich einverstanden erklärt haben an der Studie teilzunehmen, zufällig in die eine oder andere Behandlungsgruppe eingeteilt. Diese Verteilung nach dem Zufallsprinzip nennt man Randomisierung. Ihr behandelnder Arzt hat auf die Verteilung also genauso wenig Einfluss wie Sie als Patient. Nur so lässt sich ein objektives Ergebnis bzgl. der Frage, welche die bessere Therapie ist, erzielen. In einer Phase-III-Studie kann eine bekannte Behandlung, die Standardtherapie, gegen eine neue geprüft werden. Falls es im Falle von Krebserkrankungen für ein bestimmtes Stadium einer Krebsart keine Standardtherapie gibt, kann auch eine Gruppe der Patienten unbehandelt bleiben, d. h. sie erhalten keine Behandlung.

Alle Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, werden sorgfältig im weiteren Verlauf beobachtet. Klinische Untersuchungen, Bluttests und Röntgen- und Ultraschall-Untersuchungen erfolgen regelmäßig, um die Effektivität der Behandlung zu überprüfen und auf eventuelle Nebenwirkungen der Therapie zu achten. Die Behandlung in einer klinischen Studie kann aus verschiedenen Gründen beendet werden. Ihre Erkrankung kann sich unter der Therapie verbessern oder verschlechtern oder es treten Nebenwirkungen auf, die den Abbruch dieser Therapie erfordern. Auch Sie können von sich aus jeder Zeit aus der Studie ausscheiden, ohne dadurch Nachteile für sich befürchten zu müssen.

Für jede Teilnahme an einer klinischen Studie müssen Sie schriftlich Ihr Einverständnis erklären. Zuvor erhalten Sie eine ausführliche Information über die geplante Studie mit einer Beschreibung der möglichen Vorteile, Risiken und Nebenwirkungen. Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, um über die Teilnahme nachzudenken und alle anstehenden Fragen mit Ihrem behandelnden Arzt zu besprechen