

Information zu Verordnungen in der GKV

Datum: August 2012

Anwendungsbeobachtungen:

- Erfassung und Meldung an die Prüfungsstelle
- Tipps zur Bewertung von Anwendungsbeobachtungen

Nach dem Arzneimittelgesetz dienen Anwendungsbeobachtungen (AWBs) dazu systematische Erkenntnisse und Erfahrungen zu sammeln, die bei der Anwendung von Arzneimitteln gemacht werden, um zu zeigen wie Arzneimittel unter Alltagsbedingungen bei Patienten wirken. Zum Schutz der Patienten in AWBs dürfen weder aufgrund der Art noch aufgrund der Höhe der hierfür geleisteten Entschädigungen für die Ärzte ein Anreiz bestehen, bestimmte Arzneimittel bevorzugt zu verschreiben oder zu empfehlen. Seit 2006 müssen die Pharmahersteller Informationen zu den AWBs, zu Art und Zielsetzung der AWBs, zu Art und Höhe der geleisteten Entschädigungen sowie die teilnehmenden Ärzte an die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) melden, die die Daten an die jeweiligen KVen weitergibt. Seit 2011 besteht eine neue Regelung nach dem SGB V (§ 106 SGB V Absatz 2 Satz 11 Wirtschaftlichkeitsprüfung in der Vertragsärztlichen Versorgung), dass die KV die Daten zu AWBs und die beteiligten Ärzte an die Prüfungsstellen weiterleiten muss. Die Prüfungsstellen sind in Wirtschaftlichkeitsprüfungen gehalten, die im Rahmen von AWBs verordneten Arzneimitteln daraufhin zu überprüfen, ob die Verordnungen zweckmäßig und wirtschaftlich sind.

Für den niedergelassenen Arzt ist es bei dem Angebot bzw. der Anfrage an einer AWB teil zu nehmen, wichtig, AWBs, die einem echten Erkenntniszuwachs dienen, von solchen zu unterscheiden, die primär Marketingstrategien dienen. Wir wollen wir Ihnen weitere Informationen dazu geben, wie Sie hier verfahren können, und geben Beispiele für „gute“ und „schlechte“ AWBs.

Informationen zur Anwendungsbeobachtungen

Die epidemiologische Untersuchung des Arzneimittelgebrauchs nach der Zulassung als notwendige Methode zur Ermittlung des Pharmakovigilanz- und Risikomanagementsystems sowie zur Nutzen-Risiko-Bewertung, hat trotz vielfacher Maßnahmen im letzten Jahrzehnt weiterhin ein umstrittenes Image in der Bevölkerung wie auch in Fachkreisen (1, 2). Dabei waren AWBs nach § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG mit zu kurzen Beobachtungszeiträumen oder sehr alten Arzneimitteln durchgeführt worden. Auch blieb der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn gering, da ein Nachweis der Wirksamkeit nicht möglich war. Der Arzt sollte insbesondere Studien als Marketinginstrument ausschließen und auf die Publikation der Ergebnisse achten.

Neben gerichtlichen Reglementierungen (3), haben sich auch die beteiligten Parteien um eine Aufwertung der AWBs bemüht (4). Zu nennen sind insbesondere die Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (5).

Schon im Jahre 2006 haben Eberhard et al. Checklisten erstellt, über die Ärzte die Qualität von AWBs vor einer Teilnahme bewerten können (6).

Checkliste

Dieser Checkliste folgend sollten AWBs der Medikamente im routinemäßigen Gebrauch eine Vertiefung der Kenntnisse über unerwünschte Arzneimittelwirkungen ermöglichen. Auch eine Bewertung der Compliance des Patienten und der Verordnungsgewohnheiten unter Einbezug der Fach- und Gebrauchsinformationen wird ermöglicht. Dies wird gewährleistet, wenn das Design der AWB der Zielsetzung angepasst sein. Aus ärztlicher Sicht sollte vor einer Teilnahme an einer AWB auf folgende Kriterien geachtet werden (6).

A. Allgemein		
1.	Hinreichende Informationen über Ziele, Hintergründe und Verfahrensweisen der AWB beim Einführungskontakt	
2.	Verantwortlichkeiten bezüglich Planung, Leitung, Durchführung, Arzneimittelsicherheit, Biometrie, Qualitätssicherung	
3.	Medizinisch sinnvolle, praxisrelevante/-nützliche Fragestellung	
4.	Vorliegende Arzneimittelzulassung für die zu beobachtende Indikation	
5.	Zulassungskonforme Kriterien zur AWB-Teilnahme (Anwendungsgebiete) bzw. Nichtteilnahme (Kontraindikationen, Gegenanzeigen, Warnhinweise)	
6.	Aktuelle Gebrauchsinformation/Fachinformation	
7.	Übersichtsliteratur (Arzneimittel, Indikation, Therapie)	
8.	Vorgehensweisen zur Meldung von UEs, schwerwiegenden UEs	
9.	AWB-Anzeige-/Meldeverpflichtungen nach AMG	
10.	AWB-Honorar entsprechend dem für das Übertragen der Daten erforderlichen Zeitaufwand mit schriftlicher Vereinbarung	
11.	Geplante Publikation mit benannten Autoren/Experten	
B. Beobachtungsplan		
1.	Benannte Projektverantwortliche (Projektleiter, Mediziner, Biometriker)	
2.	Definitionen von AWB-Zielkriterien, -Fragestellung, -Nutzen	
3.	Begründung des Stichprobenumfangs	
4.	Definition des AWB-Zeitrahmens (generell und in der Praxis)	
5.	Charakterisierung des Untersucherkollektives (AWB-Ärzte)	
6.	Definition des zu untersuchenden Patientenkollektives, Repräsentativität	
7.	Definition des Zeitfensters für die Untersuchungszeiträume	
8.	Beschreibung der Datenerfassung, -Kontrolle und biometrischen Auswertung	
9.	Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	
10.	Abschließender Bericht (für Praxis/Gesamtheit), Behörden	
C. AWB-Dokumentationsbogen		
1.	AWB-Beobachtungsplan mit Nummer und Datum (ggf. KV-Nr.)	
2.	AWB-Beobachtungsplan mit Paginierung oder fortlaufender Nummerierung	
3.	Dokumentationsparameter im AWB-Beobachtungsplan, Definition von "Muss-Feldern, freien Feldern, Freitext	
4.	Angaben zur Patienten-Demographie, pseudonymisiert	
5.	Re-Identifikation des Patienten anhand Pseudonymisierung	
6.	Klinisch relevante Daten zur Erkrankung, Gesamtbehandlung, Besonderheiten und Endpunkte	
7.	Beobachtungsparameter der üblichen medizinischen Praxis	
8.	Einsatz üblicher Maßeinheiten bei Laborwerten, krankheits-, therapierelevante Kontrollen (KV-Abrechnung!)	
9.	Dosierung, Dosierschema und Applikation sowie Änderungen	
10.	Standardisierte Therapie-Beurteilung (Scores etc.)	
11.	Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch/-wechsel	
12.	Standardisierte Dokumentation von unerwünschten Ereignissen/Nebenwirkungen	

Beispiele

Es handelt sich bei der zu beobachtenden Substanz um einen β_1 -kardioselektiven Beta-Rezeptorenblocker, dessen blutdrucksenkende Wirkung hinreichend nachgewiesen wurde. Durch die β_1 -Kardio-selektivität werden in erster Linie die β_1 -Rezeptoren blockiert, sodass weniger Nebenwirkungen durch Blockade der β_2 -Rezeptoren auftreten könnten. Entnommen Wink K: Anwendungsbeobachtung in der ärztlichen Praxis (7).

Gutes Beispiel	Schlechtes Beispiel
Zielsetzung	
In dieser Anwendungsbeobachtung soll bei der Behandlung der essentiellen Hypertonie mit einem β_1 -kardioselektiven Beta- Rezeptorenblocker das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht werden.	In dieser Anwendungsbeobachtung soll bei der Behandlung der Hypertonie mit einem β_1 -kardioselektiven Beta-Rezeptorenblocker das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht werden.
Patienten	
Möglichst alle Patienten, die wegen einer essentiellen Hypertonie mit β_1 -kardioselektiven Beta-Rezeptorenblockern behandelt werden, sollen in die Anwendungsbeobachtung einbezogen werden. Bei den Patienten muss eine Indikation zur Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie bestehen. Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III und IV, AV-Block II. und III. Grades, SA-Block, Sinusknotensyndrom, kardiogenem Schock, Bradykardie < 50 Schlägen/Minute, ausgeprägter Hypotonie, obstruktiven Bronchialerkrankungen, Asthma bronchiale, Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen, metabolischer Azidose und i.v.-Applikation von Verapamil und Diltiazem dürfen sich nicht in der Anwendungsbeobachtung finden. Patienten mit Diabetes mellitus und stark schwankenden Blutzuckerwerten, strengem Fasten, schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese, bei Desensibilisierungstherapie, mit Phäochromozytom ohne Behandlung mit Alpha-Rezeptorenblockern und Psoriasis in der Eigen- oder Fremdanamnese sollten in die Anwendungsbeobachtung nicht aufgenommen werden, ebenso wenig Schwangere und Stillende.	Patienten, die mit β_1 -kardioselektiven Beta-Rezeptorenblockern behandelt werden, sollen in die Anwendungsbeobachtung einbezogen werden.
Ärzte	
Die Anwendungsbeobachtung wird in den Praxen von 100 niedergelassenen Allgemeinärzten, Internisten und Kardiologen durchgeführt.	Die Anwendungsbeobachtung wird in den Praxen niedergelassener Ärzte durchgeführt.
Durchführung	
Entsprechend den gesetzlichen Regularien beschränkt sich eine Anwendungsbeobachtung auf die Dokumentation von Risiken und Wirksamkeit, d.h. bei dieser Anwendungsbeobachtung auf die Erfassung der Nebenwirkungen. Durchgeführt werden die beim Arztbesuch üblichen Untersuchungen. Die teilnehmenden Ärzte der Anwendungsbeobachtung werden vom zuständigen Mitarbeiter des Sponsors, der auch die ausgefüllten Beobachtungsbögen einsammelt, über die Modalitäten informiert,. Schwerwiegende Nebenwirkungen (lebensbedrohlich, tödlich, Arbeitsunfähigkeit, Behinderung, stationäre Behandlung, Verlängerung eines stationären Aufenthalts) werden innerhalb von 24 Stunden umgehend an den Sponsor gemeldet.	Nebenwirkungen werden im Beobachtungsbogen dokumentiert.

Auswertung	
Sämtliche eingegangene Ergebnisse der Beobachtungsbögen gehen in die Analyse ein. Es erfolgt eine deskriptive statistische Analyse (Punktschätzer, Streuparameter, Variationsparameter, Konfidenzintervalle) sowie die Auswertung von Subgruppen.	Sämtliche eingegangenen Ergebnisse der Beobachtungsbögen gehen in die Analyse ein.
Publikation	
Jeder Teilnehmer wird über die erhobenen Ergebnisse informiert. Eine Publikation der Ergebnisse erfolgt nur im gegenseitigen Einverständnis, wobei der Sponsor vorher Gelegenheit hat, die Veröffentlichung zu kommentieren. Eine Ablehnung der Publikation ist nicht möglich.	Die Ergebnisse werden publiziert.

Literaturverzeichnis

- (1) Dahlkamp, J. Das große Geschäft mit AWBs! Tausende Ärzte erhalten Geld von Pharmafirmen für die Mitarbeit an zumeist sinnloser Forschung - Keiner prüft die Pseudo-Wissenschaft, Spiegel Online, 14. 1. 2005
- (2) Dietrich, ES. Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet. *PharmacoEconomics* 2009;7(1):3-14
- (3) Hans, OLG Hamburg, Anwendungsbeobachtungen, Urteil vom 3. Juni 2004, Az.: 3 U 143/03; *Arzneimittel und Recht* 4, 169 (2005)
- (4) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen 7. Juli 2010
- (5) http://www.pei.de/DE/infos/pu/02-klinische-pruefung/klin-pruef-awb/klin-pruef-awb-node.html?__nnn=true
- (6) Eberhard et al. Qualifizierte Anwendungsbeobachtungen. *Pharm. Ind.* 68, Nr. 5, 542–550 (2006)
- (7) Wink K: Anwendungsbeobachtung in der ärztlichen Praxis im Auftrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft". Hrsg. vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie BPI