

# Quality assurance in non-interventional studies

## Abstract

Nowadays, drug research and surveillance after authorisation becomes more and more important for several reasons. Non-interventional studies (NIS) investigate various aspects of drug use including efficacy and safety under real life conditions. Such kind of health services research should be on a high scientific, methodological and organisational level. Therefore accompanying measures to improve or to keep the quality are highly recommended. The aim of quality management is: first to avoid bias of results by using an appropriate study design and an adequate data analysis, second to assure authenticity, completeness and validity of the data and third to identify and resolve deficiencies at an early stage. Basic principles are laid down in corresponding guidelines and recommendations of authorities, institutes and societies. Various guidelines for good epidemiological practice (GEP) were published by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and international and regional societies for epidemiology. In addition in Germany the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) together with the Paul Ehrlich Institute (PEI) and the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA) have published respectively recommendations dealing with quality aspects of non-interventional observational studies. Key points are the advanced publishing of information about the project, developing of a study plan/protocol containing the scientific objectives, a sample size justification and a description of the planned analyses and the publishing of a summary of the results timely after completion of the study. The quality of the data can be improved by using standardized case report forms (CRF) and the CRF should be reviewed and tested before start of study by some participants. A source data verification (SDV) should be performed in randomly selected centres – in between 2% and 5% of the centres depending on the number of participating centres. Before start of statistical analysis a statistical analysis plan (SAP) should be created. The use of standardized tables and figures is highly recommended. The basis of the report writing should be the STROBE-statement “Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology Initiative” containing a checklist of 22 points to be covered in the report. The development of own standard operating procedures (SOP) describing the processes during planning, conduct and evaluation of a non-interventional study as well as the quality management and the regular training of all involved people is also highly recommended. All accompanying measures to improve or to keep the quality of the NIS should not violate the concept of non-intervention.

**Keywords:** non-interventional studies, quality management, Good Epidemiological Practice (GEP), study plan, standard operating procedures (SOP)

## 1 Introduction

Since a long time, non-interventional studies (NIS; e.g. registries) have been making valuable contributions to medical research, especially in Germany. These studies are on a high scientific, methodological and organisational level and therefore require accompanying quality assurance measures.

Basic principles for this kind of research are laid down in guidelines and recommendations for assurance of good epidemiological practice (GEP) [1] and other additional international guidelines [2], [3], [4]. The aim of GEP is to establish a quality standard for epidemiological research. The guidelines contain partially detailed recommendations regarding the topics ethic, research questions (e.g. a priori defined hypothesis), study plan, biological sample data-

**Karlheinz Theobald<sup>1</sup>**  
**Müge Capan<sup>2</sup>**  
**Marlis Herbold<sup>1</sup>**  
**Stefan Schinzel<sup>1</sup>**  
**Ferdinand Hundt<sup>3</sup>**

1 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Clinical Operations, Frankfurt/Main, Germany

2 Technical University (TU) Berlin, Institute of Machine Tools and Factory Management, Dept. Quality Science, Berlin, Germany

3 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Clinical Operations, Berlin, Germany

bases, quality assurance, data storing and data documentation, analysis, data protection, contractual provisions and interpretation of research results. Measures for quality assurance are treated relatively unspecific.

According to the EU Directive 2001/20/EG article 2c, non-interventional studies, in contrast to clinical trials, were described as “studies where the medicinal products are prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study.” [5]

According to § 4 (23) German Drug Law, non-interventional studies are studies where “findings from the treatment of persons with drugs according to the terms of the marketing authorisation are analysed with epidemiological methods; thereby treatment, including diagnosis and control, does not follow any predefined study plan but only the medical practice.” [6]

In summary, non-interventional studies (non-GCP studies) fulfil the following criteria:

- The collected data will be analysed with epidemiological methods.
- The diagnostic methods and other observational procedures are according to medical practice. There are no other diagnostic methods disposed.
- The patient is treated within the current practice. There are no rules for the physician for how to treat the patients.
- Only marketed and commercial drugs or medical devices are used according to the information stated in the approval.

Types of non-interventional studies are:

- case-control-studies
- registries
- cohort-studies (especially “Anwendungsbeobachtungen” = AWB = post authorisation observational product studies)

Cohort-studies include surveys to compare different therapies.

The Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) together with the Paul Ehrlich Institute (PEI) had developed recommendations (draft) for planning, conducting and analysing non-interventional studies, especially for AWB [7]. Furthermore, the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA) has published recommendations for improving the quality and transparency of non-interventional studies (NIS) in January 2007 [8]. In these recommendations the following quality criteria for planning, conducting and analysing NIS are mentioned:

- advice from federal state law established Ethics Committees
- written patient information and informed consent

- information about (planned) NIS in public accessible registries
- publication of a summary of the results within one year after completion of NIS
- development of standard operating procedures with description of:
  - processes for planning, conducting and analysis
  - measures for quality assurance, especially for representativeness and validation of the data raised

The **aim of quality assurance** is to make valid, scientific statements based on the results in NIS, meaning to avoid possible bias of results by using an appropriate study design and an adequate data analysis, assure authenticity, completeness and validity of the data and to identify and resolve deficiencies at an early stage [9].

Laws [6], guidelines [5], [10] and recommendations [7], [8], [11] relating to NIS are very helpful to implement quality assurance measures.

Within this paper, possibilities shall be identified which measures of quality assurance in AWB or other NIS like registries can be used without compromising the character of non-intervention.

## 2 Measures of quality assurance at different stages of NIS

The quality of a NIS includes the requirements on scientific/professional qualification as well as the personal, technical and spatial equipment of persons/sites involved in the NIS (quality of structure). Quality includes the requirements on the processes during planning, conducting, analysis and report writing, publication and archiving (quality of processes) and quality includes the requirements on the quality of the data and methods for analysing the data (quality of results).

### 2.1 Measures in the planning phase

In contrast to clinical trials, it is strongly recommended when planning a NIS to preserve the aspect of non-intervention for all planned measures [12].

Quality assurance is guaranteed by the description of the contents and the responsible persons. Form and scale of quality assurance is orientated on the timely, organisational, technical and financial basic conditions set in the study concept. The following measures are to be considered:

#### 2.1.1 Study plan

Essential for the quality of the NIS is the development of a mainly standardised study plan. NIS require specifications in advance but no details for intervention are allowed to be defined. The following statements shall be covered in the study plan [7]:

- Formulation of one (or more) precise questions and working hypotheses,

- justification of the sample size,
- description of measures for quality assurance and
- description of the statistical methods.

In addition to these statements, the guideline 3 (study plan) of the "Guidelines and recommendations for assuring good epidemiological practice" (GEP) [1] also contains further details which shall be covered by a detailed and binding study plan: *study type, study population, selection and recruiting process of study participants, definition and determination of primary variable, expositions respectively risk factors, potential confounder, data collection and concept of archiving, measures for assuring data protection and ethical principals and a timeline with definitions of responsibilities.*

Also the appropriateness of the chosen data base, e.g. in registries, should be discussed in the study plan.

Furthermore, the acquisition of serious adverse events (SAE) should be considered in addition to the normal acquisition of adverse drug reactions (ADR). This documentation is part of the due diligence and ensures also a better comparability of the data with the results of clinical trials. ADR/SAE and concomitant diseases should be coded (e.g. with MEDRA [13], [14]) as well as concomitant drugs. The required processes shall be described in detail in the study plan.

### 2.1.2 Quality plan

The quality plan describes which quality control and quality assurance activities concerning the NIS have to be conducted. Thereby all quality relevant tasks are defined, concrete quality objectives are described as well as responsibilities for single tasks are named. Beyond this, the resources which need to be at disposal are defined accordingly.

### 2.1.3 Design of case record forms (CRF, electronic-CRF)

Standardised case record forms ensure the completeness of the data collected, develop the comparability among the different studies and ease working processes. They need to be adjusted according to the target awareness respectively the study objective. The check of the CRF by e.g. tentative completion of CRF drafts by participating physicians – patient report forms by the patients – before conducting the NIS contribute to quality assurance of the content and design of the CRF and therefore lead to a better data quality. It is to be ensured that the nature of data collected can answer all questions of the NIS.

### 2.1.4 Ensuring the representativeness

In addition to clinical trials, NIS can provide results from routine medication. Therefore, applicable measures should make sure that the participating patients and physicians of the NIS as well as therapeutic processes result in representative picture of the "medical practice". An even regional distribution of physicians/sites shall be

ensured. According to project, the allocation of physicians/sites shall consider other criteria as practice size, professional qualifications etc. For this purpose, internal and external surveys about practice prevalence in the indication are useful. If applicable, (stratified) random selection of physicians/sites is to be made. The amount of enrolled patients per physician/site should be limited to avoid that one big site or a few big sites dominate the results and therefore compromise the representativeness. A measure to achieve the representativeness of the patients is the demand to the physician to include and to document consecutively the first patients in question in the NIS. An assessment of the representativeness can be done during the data analysis by comparing the investigated patient population with other studies and literature.

### 2.1.5 Training

All NIS participants like the data collecting staff (physicians, nurses, etc.), the data entry staff, the data manager, the biostatisticians, the medical personnel of the institute or the pharmaceutical company etc. are to be selected carefully and trained on the project specific aspects [8].

For the conduction of the required training and for knowledge tests, besides other forms of training, e-learning tools are proper; especially in case of a huge amount of employees and a decentralised organisation where the possibility for presence training and group training is not given. For the planning of a NIS, meetings are recommended with the participating data collecting staff and the study team and, if applicable, employees of the contracted Clinical Research Organisation (CRO). During these meetings objectives, study plan and case record forms of the NIS shall be discussed. If applicable, study accompanying meetings of the parties for a second training and for process optimisation are useful and necessary.

### 2.1.6 Advice from the Ethics Committee

An opinion from a federal state law established Ethics Committee is recommended [7], [8], [11].

According to the professional rules for physicians (§ 15 Research, Muster-Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte) [15] "*before conducting biomedical research in human beings – excluding exclusively epidemiological research projects –, physicians must ask for opinion of a Ethics Committee build by a medical association or a medical faculty about the ethical and legal questions connected to the objectives.*"

With the implementation, several federal medical councils (Landesärztekammern (LÄK)), e.g. Hessen and Bavaria, have included the epidemiological research in § 15 in their individual professional rules.

LÄK Hessen [16]: "*The physician needs the opinion of a Ethics Committee built by a medical association or a medical faculty about the ethical and legal questions*

connected to his project before conducting biomedical research in human beings and epidemiological research."

LÄK Bayern [17]: "The physician needs the opinion of a Ethics Committee built by a medical association or a medical faculty about the ethical and legal questions connected to his project before conducting biomedical research in human beings or epidemiological research with individual-related data."

In case of multicenter studies Ethics Committees often require a new consultation. In contrast the LÄK Berlin [18] disclaims a new consultation in case the opinion of an Ethics Committee established according to national law is available.

## 2.2 Ensuring the transparency

It is recommended that [8]: "with study start, information about planned NIS (study title, objectives, name of study manager, planned amount of study sites as well as aspired sample size) are published in a public accessible registry" (e.g. online registry of VFA: <http://www.vfa.de/de/forschung/nisdb/> and/or international registry: <http://www.clinicaltrials.gov/>).

Furthermore, according to German Drug Law (§ 67 article 6), a general disclosure duty is demanded for pharmaceutical companies: "The pharmaceutical employer should announce investigations which are designed to collect cognition in the practice of marketed or registered drugs, to the National Association of Statutory Health Insurance Physicians (kassenärztlichen Bundesvereinigungen), the national confederations of health insurance funds (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) and the assigned higher federal authority (Bundesoberbehörde) immediately. Thereby site, time and objective (study plan) of the NIS are to be indicated and all physicians involved are to be named." [6]

The reward of the participating physicians has to be reported to the National Association of Statutory Health Insurance Physicians (kassenärztlichen Bundesvereinigungen), the national confederations of health insurance funds (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) and the corresponding Ethics Committees. The amount of the reward should not stimulate the physician to prescribe or advocate the medical product under investigation. In general the medical fee schedule (GOÄ) will be used as indication for an adequate reward (e.g. 120 € per beginning hour [19]).

## 2.3 Measures for data collection and data entry

### 2.3.1 First check of completeness

After the receipt of the filled in CRF, a first check of completeness is done (e.g. signature of physician, check of adverse events).

### 2.3.2 Source data verification

The quality of the data collected can be checked by a comparison of the physician- and patient-documentation. This check can be done in form of a source data verification (SDV) of clinical results at the physician's practice. SDV is a comparison of the data between the CRF and the medical records and vice versa. Discrepancies can be resolved by queries to the physician (in case of an AWB this is recommended after the site has completed the study). Advisable are random checks (random sample "physician" and/or random sample "patient" and/or random sample "data"). Depending on the project, at x% of all physicians/sites (simple random sample or stratified random sample) the primary variable/the main objective parameters and the safety data are checked for all patients. The size of the random sample (x%) is project related and is orientated by the total amount of participating physicians/sites, the expected homogeneity respectively heterogeneity in relevant structure variables of the sites or the patients as well as the number of patients per physician. A survey of VFA companies revealed that between 2% (e.g. for a big amount of participating sites) and 5% (up to 10% if necessary) of the sites were chosen randomly (personal communication, [20]).

### 2.3.3 Verification and validation

Quality assuring measures shall be established during data entry. This can be done in form of a quality control by which the recorded data and the data in the CRF were compared (e.g. double data entry or single data entry with randomized check of the database with the data documented in the CRF).

The verification and validation of critical variables (e.g. adverse drug reactions) is done in agreement with the physician. Ambiguity through a lack of readability, incompleteness and implausibility can be solved by queries from the data management.

As a basis for the plausibility checks, standardised and/or project specific criteria are recommended (e.g. range checks or cross checks of variables). A data review meeting before data base lock, which involves all parties, to discuss the data and remaining existing implausibilities (with the consequence of a possible exclusion of data) is also recommended.

## 2.4 Measures during the analysis

It is recommended to standardize the analysis of NIS through specification of standard tables and standard figures in order to promote the use of validated standard analysis programs and so to achieve time and cost savings and better comparability of the results amongst different studies. Templates allow the standardised analysis and presentation of results of the collected data. Before start of the analysis, it is highly recommended to develop a statistical analysis plan (SAP) including a description how to handle missing or implausible data (e.g. indicate



imputation strategies). This strategy ensures the transparency and consistency of the analysis strategy. According guidance is provided by the guidelines for clinical trials as e.g. ICH Topic E9 “Statistical Principles for Clinical Trials” [21].

## 2.5 Measures during the creation of NIS reports

The final report which is developed after analyses shall fulfil quality requirements as traceability, transparency and objectivity. Traceability means that all activities and used methods within the scope of the study are presented quite clearly for the reader. Transparency means in this context that all study results are presented and no information is hidden. Objectivity is used to eliminate subjective influences on the interpretation of the results. In this regard, “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Initiative” provides a set of quality assuring measures for developing reports in epidemiological studies [22].

An international group of epidemiologists, statisticians and publishers of medical journals has developed these recommendations for writing scientific papers in which the results of such observational studies are reported. All details to be noted were presented in a checklist with 22 points (<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=checklists>). Amongst other this includes the presentation of the used study design, the predefined hypothesis, the complete description of statistical methods, the details of the data management activities and the discussion of possible sources for bias of the results. The format of the report is flexible and can be adapted to authors or journals needs. The STROBE statement can improve the quality and comparability of reports of epidemiological studies. It is expected that the quality of the report/publication in epidemiological studies is also improved as it was already the case after the publication of the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), Statements for randomised clinical trials [23], [24].

Furthermore, at least a short report of the results of NIS shall be sent to the participants.

In the case that a publication is not possible, at least a summary of the results shall be published in a public registry (e.g. <http://www.clinicaltrialresults.org/>).

## 2.6 Measures for archiving NIS

After finalisation of a NIS, the report and all other documents shall be archived (e.g. according to an archiving SOP). This includes the electronic archiving of the data analysed. Within the recommendations of the BfArM from 1998, article 14 says: “*It is recommended that all documents for later access and analyses are to be archived for a minimum of 10 years*” [11].

## 3 Example

A non-interventional, cross-sectional, multicenter study [25] was conducted to compare the direct diabetes-specific treatment costs of two basal insulins. Besides the creation of a scientific study plan, the following quality assurance measures were implemented:

- feasibility assessment of the case record forms
- patient information and informed consent, verbal and in writing
- telephone monitoring after inclusion of the first patient
- double data entry
- extensive review of the CRF and data checks for completeness and plausibility of the data
- source data verification in 10% of the physicians

The quality of the data concerning completeness and plausibility was comparable with the quality of data from clinical trials. Only in rare cases data were excluded from analysis.

## 4 General quality assurance measures

The development of own standard operating procedures (SOP) describing the processes during planning, conduct, evaluation and reporting of a non-interventional study as well as a description of the accompanying quality measures to achieve a high quality of the data is highly recommended.

A regular training of all involved people regarding the legal conditions and the recommendations of the agencies and expert societies is also highly recommended.

In addition the quality and validation of the data management and data analysis systems has to be assured continuously.

## 5 Discussion

For all quality assuring measures the aspect of non-intervention should be discussed, but should be respected for AWB.

The objective of NIS is the presentation of an unaffected picture of daily medical practice. It is not always possible to make clear boundaries between “medical practice” and “intervention”. For example, it is still unclear if the assignment of patient’s questionnaires or patient’s diaries already violate the character of non-intervention. The same applies to the written patient’s information and informed consent forms but eventually also to the advice of the Ethics Committee. Surely, there are serious concerns about that quality assuring measures influence the behaviour of physicians, medical staff and patients. Therefore the quality assuring measures shall not have (any) influence on the behaviour of patients and physicians and so on the results of NIS.

## 6 Conclusion

In Germany, important steps for improving quality or adherence of high quality of non-interventional studies are the consideration of guidelines and recommendations for assuring good epidemiological practice (GEP) [10], the combined draft recommendations of the BfArM and PEI for planning, conducting and analysing "Anwendungsbeobachtungen" [7] as well as the VFA recommendations for improving the quality and transparency of non-interventional studies [5]. In this case, the organisations and pharmaceutical companies which conduct NIS should train their employees and all participants in NIS on a regular basis. The aspect of non-intervention should be respected when applying measures of quality assurance.

## Notes

### Conflicts of interest

None declared.

### Acknowledgements

The authors thank Nicole Garten for assistance in preparing the English version of the manuscript.

### Remark

Parts of this publication are included in the diploma thesis of Müge Capan, student at the faculty for transportation and engine systems (V) at Technical University (TU) Berlin, Institute of Machine Tools and Factory Management, Dept. Quality Science.

## References

1. Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). [Stand: April 2004]. Available from: [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Empfehlungen\\_GEP.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Empfehlungen_GEP.pdf)
2. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry – Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. March 2005. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>
3. International Society for PharmacoEpidemiology (ISPE). Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice (GPP) [issued 1996, revised August 2004 & April 2007]. Bethesda: ISPE; 2009. Available from: [https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines\\_08027.cfm](https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm)
4. International Epidemiological Association (IEA) European Federation. Good Epidemiological Practice (GEP) – IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research. November 2007.
5. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2001;L 121, 1/5/2001:34-44. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)
6. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172) geändert worden ist. Berlin: Bundesministerium der Justiz; 2009. Available from: [http://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BjNR024480976.html](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BjNR024480976.html)
7. 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 (Entwurfssfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit). 2007. Available from: [http://www.bfarm.de/clin\\_012/nn\\_1198726/SharedDocs/Publikationen/DE/Arzneimittel/1\\_vorDerZul/klin-pr/nichtInterventPruef/EmpfAWBEntwurf,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EmpfAWBEntwurf.pdf](http://www.bfarm.de/clin_012/nn_1198726/SharedDocs/Publikationen/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klin-pr/nichtInterventPruef/EmpfAWBEntwurf,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EmpfAWBEntwurf.pdf)
8. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA). VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [31. Januar 2007]. 2007. Available from: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/\\$FILE/VFA-Empf-NIS\\_070131.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/$FILE/VFA-Empf-NIS_070131.pdf)
9. de la Haye R, Herbold M. Anwendungsbeobachtungen, Leitfaden für die praktische Durchführung. 2nd ed. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2006.
10. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official Journal of the European Union 2005;L 91, 9/4/2005:13-9. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2005\\_28/dir\\_2005\\_28\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf)
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, 12. November 1998. BAnz. 1998;229:16884.
12. Koch A, Windeler J, Abel U. Anwendungsbeobachtungen: zu Begriff und Nutzen [Therapeutic indications: on the concept and applications]. Med Klin (Munich). 1996;91(2):103-5.
13. European Parliament. EudraLex – Volume 9: Pharmacovigilance guidelines [September 2008]. 2008. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9_en.htm)
14. Kübler J, Vonk R, Beimel S, Gunselmann W, Hommering M, Nehrlich D, Köster J, Theobald K, Voleske P. Adverse Event Analysis and MedDRA: Business as Usual or Challenge? Drug Inf J. 2005;39(1):63-72.
15. (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte der Bundesärztekammer, – MBO-Ä 1997 – in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages 1997 in Eisenach [...] geändert durch den Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer am 24.11.2006. 2006. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/ MBOStand20061124.pdf>

16. Landesärztekammer Hessen. Satzung zur Änderung der Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Hessen [geändert am 10. April 2007]. Hessisches Ärztebl. 2007;5:325-30. Available from: [http://www.aerzteblatt-hessen.de/pdf/haeb07\\_325.pdf#search=%22berufsordnung%22&view=%22fit%22](http://www.aerzteblatt-hessen.de/pdf/haeb07_325.pdf#search=%22berufsordnung%22&view=%22fit%22)
17. Bayerische Landesärztekammer. Berufsordnung für die Ärzte Bayerns: Bekanntmachung der Neufassung vom 1. August 2005. Bayerisches Ärztebl. 2005;60(Spezial 2). Available from: [http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2005/SD\\_Berufsordnung.pdf](http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2005/SD_Berufsordnung.pdf)
18. Ärztekammer Berlin. Neufassung der Berufsordnung der Ärztekammer Berlin vom 30. Mai 2005, zuletzt geändert durch den 2. Nachtrag vom 26.09.2006. [Stand 11.01.2007]. 2007. Available from: [http://www.aerztekammerberlin.de/10arzt/30\\_Berufsrecht/06\\_Gesetze\\_Verordnungen/30\\_Berufsrecht/331\\_Berufs0.pdf](http://www.aerztekammerberlin.de/10arzt/30_Berufsrecht/06_Gesetze_Verordnungen/30_Berufsrecht/331_Berufs0.pdf)
19. Koyuncu A. Vertragsgestaltung und Ärztevergütung bei Anwendungsbeobachtungen und anderen nichtinterventionellen Studien. Dtsch Z klin Forsch. 2009;3/4:54-61.
20. Hahn M, Bethke TD, Hecht A, Henn D, Ruppert T, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen in nicht-interventionellen Studien: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller [Quality assurance measures in non-interventional studies: Results of a survey among the members of the Association of Research-Based Pharmaceutical Companies]. GMS Ger Med Sci. 2008;6:Doc12. Available from: <http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2008-6/000057.shtml>
21. European Medicines Agency. ICH Topic E9, Statistical Principles for Clinical Trials [Stand: September 1998]. London: EMEA; 2006. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf>
22. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Epidemiology. 2007;18(6):805-35. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181577511
23. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2001;134(8):663-94.
24. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury I. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. Med J Aust. 2006;185(5):263-7.
25. Schön, Theobald, Kallert, Schädlich. How to gain high data quality in a non-interventional trial taking the LIVE-COM study as example; Poster accepted for ISPOR 12th Annual European Congress; October 2009.

**Corresponding author:**

Karlheinz Theobald  
 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Clinical Operations,  
 Industriepark Höchst, Building K 703, 65926  
 Frankfurt/Main, Germany  
[karlheinz.theobald@sanofi-aventis.com](mailto:karlheinz.theobald@sanofi-aventis.com)

**Please cite as**

Theobald K, Capan M, Herbold M, Schinzel S, Hundt F. Quality assurance in non-interventional studies. GMS Ger Med Sci. 2009;7:Doc29.

**This article is freely available from**

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000088.shtml>

**Received:** 2009-05-14

**Revised:** 2009-10-05

**Published:** 2009-11-09

**Copyright**

©2009 Theobald et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share — to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

# Qualitätssichernde Maßnahmen bei nicht-interventionellen Studien

## Zusammenfassung

Im Rahmen der medizinischen Forschung gewinnen nicht-interventionelle Studien (NIS) immer mehr an Bedeutung. NIS sind ein seit Jahrzehnten praktiziertes Instrument, um z.B. Arzneimittel nach ihrer Zulassung im Alltag näher zu untersuchen. Damit sich diese Art der Versorgungsforschung wissenschaftlich, methodisch, informationstechnologisch und organisatorisch auf gewünscht hohem Niveau bewegt, sind begleitende qualitätssichernde Maßnahmen unverzichtbar.

Grundlagen dazu sind die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP), der Entwurf der gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, sowie die VFA (Verband der forschenden Arzneimittelhersteller)-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien. Eckpunkte sind dabei die Veröffentlichung von wichtigen Informationen über das Projekt und das Erstellen eines Studienplans mit Angaben zur wissenschaftlichen Fragestellung, einer Fallzahlbegründung und der Beschreibung der statistischen Auswertung vor Beginn einer NIS sowie zeitnah nach der Beendigung der NIS eine Veröffentlichung der Zusammenfassung der Ergebnisse. Standardarbeitsanweisungen, in denen die Prozessabläufe für die Planung, Durchführung und Auswertung sowie qualitätssichernde Maßnahmen, insbesondere zur Repräsentativität und Validität der Daten beschrieben werden, könnten diesbezüglich hilfreich sein. Regelmäßige Schulungen aller an NIS Beteiligten bezüglich der gesetzlichen Rahmenbedingungen, der Empfehlungen der Behörden, der Fach-Organisationen und Fachgesellschaften sowie der projektspezifischen Aspekte sind zu empfehlen. Umfragen bei pharmazeutischen Unternehmen zeigen, dass viele der hier vorgeschlagenen Maßnahmen bereits angewendet werden. Bei allen qualitätssichernden Maßnahmen sollte der Aspekt der Nicht-Intervention beachtet werden.

**Schlüsselwörter:** nicht-interventionelle Studien, qualitätssichernde Maßnahmen, Gute Epidemiologische Praxis (GEP), Studienplan, Standardarbeitsanweisung (SOP)

## 1 Einführung

Nicht-interventionelle Studien (NIS; z.B. Register) leisten seit langem besonders in Deutschland wertvolle Beiträge in der medizinischen Forschung. Diese Studien sind sowohl wissenschaftlich, als auch methodisch, informationstechnologisch und organisatorisch anspruchsvoll und erfordern entsprechende qualitätssichernde Maßnahmen. Grundlegende Regeln für diese Art von Forschung sind in den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) [1] und weiteren internationalen Richtlinien [2], [3], [4] beschrieben. Ziel von GEP ist es, einen Qualitätsstandard für die Epidemiologische Forschung zu etablieren. Die Leitlinien enthalten teilweise detaillierte Empfehlungen zu den Themen Ethik, Forschungsfrage (z.B. a priori definierte Hypothesen),

Studienplan, biologische Probenbanken, Qualitätssicherung, Datenhaltung und -dokumentation, Auswertung, Datenschutz, vertragliche Rahmenbedingungen und Interpretation der Forschungsergebnisse. Qualitätssichernde Maßnahmen werden jedoch nur relativ unspezifisch behandelt.

Nach der EU-Richtlinie 2001/20/EG Artikel 2c werden in Abgrenzung zur klinischen Prüfung nicht-interventionelle Prüfungen definiert als „eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden. Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis, und die Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der

**Karlheinz Theobald<sup>1</sup>**

**Müge Capan<sup>2</sup>**

**Marlis Herbold<sup>1</sup>**

**Stefan Schinzel<sup>1</sup>**

**Ferdinand Hundt<sup>3</sup>**

1 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Clinical Operations, Frankfurt/Main, Deutschland

2 Technische Universität (TU) Berlin, Institut für Werkzeugmaschinen und Fabrikbetrieb, Fachgebiet Qualitätswissenschaft, Berlin, Deutschland

3 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Clinical Operations, Berlin, Deutschland



Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen.“ [5]

Nach § 4 Abs. 23 des deutschen Arzneimittelgesetzes sind nicht-interventionelle Prüfungen Untersuchungen, in deren Rahmen „Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“ [6]

Zusammenfassend erfüllen nicht-interventionelle Studien (NIS) folgende Kriterien:

- Die erhobenen Daten werden mit epidemiologischen Methoden analysiert.
- Die Diagnoseverfahren und sonstigen Beobachtungsverfahren entsprechen der ärztlichen Praxis. Es werden keine weiteren Diagnoseverfahren veranlasst.
- Der Patient wird im Rahmen seiner Routinebehandlung therapiert. Dem Arzt werden keine Vorschriften zur Behandlung des Patienten gemacht.
- Es werden nur zugelassene und handelsübliche Präparate oder Medizinprodukte gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben eingesetzt.

Übliche Studienarten bei nicht-interventionellen Studien sind

- Fall-Kontroll-Studien
- Registerstudien
- Kohortenstudien (speziell Anwendungsbeobachtungen)

Dabei kommen auch vergleichende Kohortenstudien, wie z.B. zur Erfassung von Therapiealternativen im Rahmen einer bestimmten Diagnose, in Betracht.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat zusammen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) entworfen [7]. Außerdem hat der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) im Januar 2007 Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien (NIS) veröffentlicht [8]. In den Empfehlungen werden vor allem folgende Qualitätskriterien für die Planung, Durchführung und Auswertung von NIS genannt:

- Beratung durch nach Landesrecht gebildeter Ethikkommission
- schriftliche Patienten-Aufklärung und Patienten-Einwilligung
- Informationen über (geplante) NIS in öffentlich zugänglichem Register
- Veröffentlichung einer Zusammenfassung der Ergebnisse innerhalb eines Jahres nach Abschluss der NIS
- Entwicklung einer Standardarbeitsanweisung mit Darstellung der:
  - Prozessabläufe für Planung, Durchführung und Auswertung

- qualitätssichernden Maßnahmen, insbesondere zur Repräsentativität und Validität der erhobenen Daten

**Ziel der Qualitätssicherung bei NIS** ist es, auf Grund der Ergebnisse der NIS valide, wissenschaftliche Aussagen machen zu können, d.h. mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch ein entsprechendes Studiendesign und eine adäquate Datenanalyse zu minimieren, Authentizität, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen [9]. Hilfreich zur Implementierung von qualitätssichernden Maßnahmen sind dabei die Gesetze [6], Richtlinien [5], [10] und Empfehlungen [7], [8], [11] im Zusammenhang mit NIS.

In dieser Arbeit sollen Möglichkeiten aufgezeigt werden, welche qualitätssichernden Maßnahmen bei AWB bzw. anderen NIS wie Register Verwendung finden können, ohne den Charakter der Nicht-Intervention zu gefährden.

## 2 Qualitätssicherungsmaßnahmen bei verschiedenen Phasen der NIS

Qualität einer NIS beinhaltet die Anforderungen an die fachliche Qualifikation sowie die personelle, apparativ-technische und räumliche Ausstattung der an der NIS beteiligten Personen und Einrichtungen (Strukturqualität). Sie beinhaltet die Anforderungen an die Abläufe während Planung, Durchführung, Auswertung, Berichterstellung, Publikation und Archivierung (Prozessqualität) und sie beinhaltet die Anforderungen an die Daten und Auswertungsmethoden (Ergebnisqualität).

### 2.1 Maßnahmen in der Planungsphase

Bei der Planung einer NIS ist im Gegensatz zur Planung für eine klinische Prüfung dringend darauf zu achten, dass bei allen geplanten Maßnahmen der Aspekt der Nicht-Intervention gewahrt bleibt [12].

Art und Umfang der Qualitätssicherung orientiert sich an den im Studienkonzept festgelegten zeitlichen, organisatorischen, technischen und finanziellen Rahmenbedingungen. Folgende Maßnahmen kommen dabei in Betracht:

#### 2.1.1 Studienplan

Wesentlich für die Qualität der NIS ist das Erstellen eines weitgehend standardisierten Studienplans. Auch eine NIS benötigt Vorabfestlegungen, es dürfen nur keine Interventionsdetails festgelegt werden. Dabei sollen u.a. folgende Angaben im Studienplan enthalten sein [7]:

- Formulierung einer (oder mehrerer) präzisen(r) Fragestellung(en) und Arbeitshypothese(n),
- Begründung der Zahl einzubeziehender Personen/Patienten,
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung und
- Beschreibung der statistischen Auswertung.

Zusätzlich zu diesen Angaben enthält auch die Leitlinie 3 (Studienplan) der „Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)“ [1] weitere Angaben, die ein detaillierter und verbindlicher Studienplan enthalten sollte: *Studientyp, Studienpopulation, Auswahl- und Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmer, Definition sowie das Mess- und Erhebungsverfahren für die Zielvariable, Expositionen bzw. Risikofaktoren, potentielle Confounder und Effektmodifikatoren, Datenerfassungs- und Archivierungskonzeption, Maßnahmen für die Gewährleistung des Datenschutzes und ethischer Prinzipien und einen Zeitplan mit Festlegung der Verantwortlichkeiten.*

Auch die Angemessenheit der gewählten Datenbasis, z.B. bei Register-Studien, sollte im Studienplan diskutiert werden.

Weiterhin ist neben der bisher üblichen Erfassung von allen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zusätzlich die Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zu erwägen. Diese Dokumentation ist Teil der Sorgfaltspflicht, außerdem wird eine bessere Vergleichbarkeit der Daten mit den Ergebnissen klinischer Prüfungen gewährleistet. UAW/SUE und Begleiterkrankungen sollten jeweils codiert werden (z.B. mit MedDRA [13], [14]), ebenfalls die Begleitmedikationen. Die dazu benötigten Prozesse sollten im Studienplan detailliert beschrieben werden.

## 2.1.2 Qualitätsplan

Der Qualitätsplan beschreibt, welche Qualitätskontroll- und Qualitätssicherungsaktivitäten bezüglich eines NIS-Projekts durchzuführen sind. Dabei werden alle qualitätsrelevanten Aufgaben definiert, konkrete Qualitätsziele beschrieben sowie die Verantwortlichen für die einzelnen Aufgaben genannt. Weiterhin werden die Ressourcen definiert, die für diese Aktivitäten zur Verfügung stehen (müssen).

## 2.1.3 Design von Dokumentationsbögen (case record form – CRF, electronic CRF)

Standardisierte Dokumentationsbögen gewährleisten die Vollständigkeit der erfassten Daten, fördern die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien und erleichtern den Arbeitsablauf. Sie müssen entsprechend dem Erkenntnisziel bzw. der Fragestellung angepasst werden. Überprüfung der CRF mittels z.B. probeweise Ausfüllen von CRF-Entwürfen durch beteiligte Ärzte – bei Patientenfragebögen auch durch Patienten – vor der Durchführung der NIS kann zur Qualitätssicherstellung des Inhaltes und des Designs der CRF beitragen und damit zu einer besseren Datenqualität führen. Dabei ist sicherzustellen, dass die Art der erhobenen Daten alle Fragestellungen der NIS beantworten kann.

## 2.1.4 Sicherstellung der Repräsentativität

Da NIS in Ergänzung zu klinischen Prüfungen Ergebnisse bei der routinemäßigen Anwendung von Arzneimitteln liefern können, sollte durch geeignete Maßnahmen dafür Sorge getragen werden, dass die in eine NIS einbezogenen Patienten und Ärzte/Zentren sowie das therapeutische Vorgehen ein möglichst repräsentatives Abbild der „medizinischen Praxis“ ergeben. Eine gleichmäßige regionale Verteilung der teilnehmenden Ärzte/Zentren sollte sichergestellt werden. Zusätzlich sollte die Verteilung der Ärzte/Zentren je nach Projekt noch nach anderen Kriterien wie z.B. Praxisgröße, fachliche Qualifikation, etc. erfolgen. Hierzu sind interne oder externe Umfragen über die Praxisprävalenz in der Indikation hilfreich. Gegebenenfalls sollte eine (stratifizierte) Zufallsselektion der Ärzte/Zentren erfolgen. Die Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Arzt/Zentrum sollte beschränkt sein, damit nicht eine große Arztpraxis bzw. wenige große Arztpraxen oder Zentren die Ergebnisse dominieren und dadurch die Repräsentativität gefährden.

Eine Maßnahme, um die Repräsentativität der Patienten zu erreichen, ist die Vorgabe an den Arzt, die ersten in Frage kommenden Patienten konsekutiv in die NIS einzuschließen und zu dokumentieren. Eine Beurteilung der Repräsentativität kann bei der Datenanalyse durch Vergleich der beobachteten Patientenpopulation mit anderen Studien und Literaturangaben erfolgen.

## 2.1.5 Schulungen

Alle NIS Beteiligten wie das Datenerhebungspersonal (Ärzte, Krankenschwestern, etc.), das Dateneingabepersonal, die Datenmanager, die Biostatistiker, das medizinische Personal der Einrichtung oder des pharmazeutischen Unternehmens, etc. sind sorgfältig auszuwählen und auf die projektspezifischen Aspekte zu schulen [8]. Zur Durchführung der erforderlichen Schulungen und zur Wissensüberprüfung eignen sich neben anderen Formen der Fortbildung e-Learning-Tools, vor allem bei großen Mitarbeiterzahlen und dezentraler Organisation bei der die Möglichkeit eines Präsenz-Trainings und der Gruppenschulung fehlt. Für die Vorbereitung einer NIS empfehlenswert sind außerdem Treffen zwischen dem beteiligten Datenerhebungspersonal und dem Studien-Team und falls zutreffend Mitarbeitern der beauftragten CRO (Clinical Research Organisation). Dabei sollen Zielsetzungen, Studienplan und Dokumentationsbögen der NIS besprochen werden. Gegebenenfalls sind studienbegleitende Treffen der Beteiligten zur Nachschulung und Prozessoptimierung hilfreich bzw. notwendig.

## 2.1.6 Beratung durch eine Ethik-Kommission

Es wird die Beratung durch eine nach Landesrecht gebildete Ethikkommission bei NIS empfohlen [7], [8], [11]. Nach der Muster-Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte der Bundesärztekammer (§ 15 Forschung) [15] müssen

„Ärztinnen und Ärzte sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen – ausgenommen bei ausschließlich 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.“

Bei der Umsetzung haben einige Landesärztekammern (LÄK) wie z.B. die Hessens und Bayerns in ihren jeweiligen Berufsordnungen im § 15 auch die epidemiologische Forschung eingeschlossen.

LÄK Hessen [16]: „Der Arzt muss sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen und epidemiologischer Forschungsvorhaben durch eine bei der Ärztekammer oder bei einem Medizinischen Fachbereich gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.“

LÄK Bayern [17]: „Der Arzt muss sich vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen oder der epidemiologischen Forschung mit personenbeziehbaren Daten durch eine bei der Kammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.“

Bei multizentrischen NIS verlangen Ethik-Kommissionen in der Regel eine erneute Beratung. Im Gegensatz hierzu verzichtet die LÄK Berlin gemäß ihrer Berufsordnung [18] bei Vorliegen eines Votums einer öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommission auf eine erneute Beratung.

## 2.2 Sicherstellung der Transparenz

Es wird empfohlen, dass bereits [8] „mit Studienbeginn Informationen über die beabsichtigte NIS (Studientitel, Zielsetzungen, Name des Studienleiters, geplante Zahl der Studienzentren sowie angestrebte Fallzahl), insbesondere bei AWB, in ein öffentlich zugängliches Register eingestellt werden sollen.“ (z.B. online-Register des VFA: <http://www.vfa.de/de/forschung/nisdb/> und/oder internationales Register: <http://www.clinicaltrials.gov/>).

Außerdem besteht nach deutschem Arzneimittelgesetz (§ 67 Abs. 6) für pharmazeutische Unternehmen folgende allgemeine Anzeigepflicht: „Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Dabei sind Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen.“ [6]

Die Honorierung der beteiligten Ärzte muss gemäß AMG den kassenärztlichen Bundesvereinigungen (KBV), dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und den Ethik-Kommissionen gemeldet werden. Weiterhin ist die Honorierung nach ihrer Art und Höhe so zu bemessen, dass

kein Anreiz entsteht für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel. Im Allgemeinen wird die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) als Anhaltspunkt für die Angemessenheit der Vergütung herangezogen (z.B. 120 € je angefangene Stunde [19]).

## 2.3 Maßnahmen bei der Datenerhebung und Datenerfassung

### 2.3.1 Erste Prüfung auf Vollständigkeit

Nach Eingang der ausgefüllten CRF wird eine erste Überprüfung auf Vollständigkeit der Daten durchgeführt (z.B. Arztunterschrift, Überprüfung von unerwünschten Ereignissen).

### 2.3.2 Abgleich der Quelldaten (Source Data Verification)

Die Qualität der erhobenen Daten kann durch einen Abgleich der Arzt- und Patientendokumentationen überprüft werden. Diese Überprüfung kann in Form einer Source Data Verification (SDV) der Befunde beim Arzt vor Ort erfolgen. Bei der SDV werden die Daten zwischen CRF und Krankenakte und umgekehrt verglichen. Diskrepanzen können gegebenenfalls durch Rückfrage an den Arzt geklärt werden. Empfehlenswert sind stichprobenartige Überprüfungen (Stichprobe „Arzt“ und/oder Stichprobe „Patient“ und/oder Stichprobe „Daten“). Je nach Projekt werden z.B. bei x% aller Ärzte/Zentren (reine Zufallsstichprobe oder geschichtete Zufallsstichprobe) bei allen Patienten die Primärvariable/der Hauptzielparameter und die Sicherheitsdaten überprüft. Die Größe des Stichprobenumfangs (x%) ist projektabhängig und orientiert sich z.B. an der Gesamtzahl der teilnehmenden Ärzte/Zentren, der zu erwartenden Homogenität bzw. Heterogenität in relevanten Strukturvariablen der Zentren oder auch Patienten sowie der Anzahl Patienten pro Arzt. Wie sich aus den Umfragen bei den VFA-Firmen ergibt, werden zwischen 2% (z.B. bei großer Anzahl teilnehmender Ärzte) und 5% (gegebenenfalls bis zu 10%) der Ärzte zufällig ausgewählt (personal communication; [20]).

### 2.3.3 Verfizierung und Validierung

Qualitätssichernde Maßnahmen sollten während der Datenerfassung eingesetzt werden. Dies kann u.a. in Form einer Qualitätskontrolle erfolgen, bei der die eingegebenen Daten und die in den CRF stehenden Daten verglichen werden (z.B. doppelte Dateneingabe oder einfache Dateneingabe mit stichprobenartiger Prüfung der Dateneinträge in der Datenbank mit den in den CRF dokumentierten Daten).

Die Verifizierung und Validierung kritischer Variablen (z.B. unerwünschte Arzneimittelwirkungen) erfolgt in Absprache mit dem Arzt. Unklarheiten durch mangelnde Lesbarkeit, Unvollständigkeit und Implausibilität können durch das Datenmanagement per Rückfrage geklärt werden. (Bei



AWB empfiehlt sich dies nach Abschluss der Patientenbehandlung, um den Charakter der Nicht-Intervention zu wahren.)

Als Grundlage für Plausibilitätsprüfungen sind standardisierte und/oder projektspezifische Kriterien zu empfehlen (z.B. Bereichsprüfung bzw. Quervergleich von Variablen). Ein Data-Review-Meeting aller Beteiligten vor Datenbankabschluss zur Diskussion der Daten und weiter bestehenden Implausibilitäten (mit der Konsequenz eines möglichen Ausschlusses von Daten) ist ebenfalls zu empfehlen.

## 2.4 Maßnahmen bei der Auswertung

Die Standardisierung der Auswertung der NIS durch Vorgabe von Standardtabellen und -abbildungen ist aufgrund der besseren Zuverlässigkeit erprobter Auswertungsprogramme, der dadurch zu erwartenden Zeit- und Kostenersparnis und der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Studien zu empfehlen. Die standardisierte Auswertung und Ergebnisdarstellung der erhobenen Daten kann beispielsweise durch Mustervorlagen (Templates) sichergestellt werden. Auch die Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP) vor Beginn der Auswertung mit detaillierter Beschreibung der Auswertung, inklusive Beschreibung zum Vorgehen bei fehlenden und implausiblen Daten (z.B. Angabe von Imputationstechniken), ist dringend zu empfehlen, weil dadurch die Transparenz und Konsistenz der Auswertungsstrategie gewährleistet wird. Dabei können die entsprechenden Richtlinien für klinische Studien wie z.B. die ICH Topic E9 „Statistical Principles for Clinical Trials“ [21] Orientierung geben.

## 2.5 Maßnahmen bei der Berichterstellung von NIS

Der nach der Auswertung zu erstellende Abschlussbericht soll Qualitätsanforderungen wie Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Objektivität erfüllen. Nachvollziehbarkeit zielt darauf ab, dass die im Rahmen der Studie durchgeführten Aktivitäten und angewendeten Methoden für die Leser klar und deutlich dargestellt werden. Transparenz bedeutet in diesem Zusammenhang, dass alle Studienergebnisse präsentiert werden und keine Information verborgen wird. Objektivität dient dazu, die subjektiven Einflüsse auf die Interpretation der Ergebnisse zu eliminieren.

In diesem Kontext bietet „Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Initiative“ eine Reihe von qualitätssichernden Maßnahmen für die Berichterstellung in epidemiologischen Studien an [22]. Eine internationale Gruppe von Epidemiologen, Statistikern und Herausgebern medizinischer Fachzeitschriften hat diese Empfehlungen für die Erstellung von wissenschaftlichen Artikeln erarbeitet, in denen die Ergebnisse von Beobachtungsstudien berichtet werden. Alle zu erwähnenden Details wurden in einer Checkliste mit 22 Punkten dargestellt (<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=checklists>). Dazu gehört unter anderem die Darstellung des verwendeten Studien-

designs, der vordefinierten Hypothesen, die vollständige Darstellung der statistischen Methoden, die Details zum Datenmanagement und Angaben zu möglichen Verzerrungen der Ergebnisse. Das Format des Berichtes bleibt flexibel und kann an die Vorlieben des Autors oder Journals angepasst werden. Das STROBE Statement kann die Qualität und Vergleichbarkeit von Berichten epidemiologischer Studien verbessern. Es ist anzunehmen, dass sich die Qualität der Berichterstellung/Publikation in epidemiologischen Studien dadurch ebenso verbessern wird, wie das nach der Veröffentlichung des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements für randomisierte klinische Studien bereits der Fall ist [23], [24].

Weiterhin sollten die Ergebnisse der NIS, zumindest als Kurzbericht, an die Teilnehmer geschickt werden.

Falls eine Publikation nicht möglich ist, sollte zumindest eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einem öffentlichen Register eingestellt werden (z.B. <http://www.clinicaltrialresults.org/>).

## 2.6 Maßnahmen bei der Archivierung von NIS

Nach Abschluss einer NIS sollte der Bericht und alle sonstigen Unterlagen archiviert werden (z.B. gemäß einer Archivierungs-SOP). Dazu kann u.a. auch die elektronische Archivierung der ausgewerteten Daten gehören. In den BfArM-Empfehlungen von 1998 steht dazu im Abschnitt 14: „Es wird empfohlen, alle Unterlagen für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre zu archivieren.“ [11]

## 3 Studienbeispiel

Bei einer multizentrischen Querschnittsstudie [25] zur Ermittlung der direkten diabetes-spezifischen Behandlungskosten zweier Basal-Insuline wurden neben der Erstellung eines wissenschaftlichen Studienplans noch folgende qualitätssichernde Maßnahmen implementiert:

- probeweises Ausfüllen der Dokumentationsbögen durch beteiligte Ärzte in der Planungsphase
- schriftliche und mündliche Patientenaufklärung und -einwilligung
- Telefonmonitoring nach Einschluss des jeweils ersten Patienten
- doppelte Dateneingabe
- Überprüfung der eingegangenen Dokumentationsbögen auf Vollständigkeit und Plausibilität der Daten mit sofortiger telefonischer Klärung bei Unklarheiten
- Monitoring vor Ort und Abgleich der Quelldaten (SDV) in 10% der beteiligten Zentren

Die Datenqualität bezüglich Vollständigkeit und Plausibilität war vergleichbar mit der Qualität bei Klinischen Prüfungen. Nur in vernachlässigbaren Einzelfällen mussten Daten für die Analysen ausgeschlossen werden.



## 4 Generelle Qualitätssicherungsmaßnahmen

Die Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP), in denen die Prozessabläufe für die Planung, Durchführung und Auswertung sowie die qualitätssichernde Maßnahmen, insbesondere zur Repräsentativität und Validität der Daten beschrieben werden sind dringend zu empfehlen, ebenso die regelmäßige Schulung aller an NIS Beteiligten bezüglich der gesetzlichen Rahmenbedingungen, der Empfehlungen der Behörden, der Fach-Organisationen und Fachgesellschaften.

Die Qualität und Validierung der Datenmanagement- und statistischen Analyse-Systeme ist kontinuierlich sicherzustellen.

## 5 Diskussion

Bei allen qualitätssichernden Maßnahmen sollte immer der Aspekt der Nicht-Intervention, speziell bei Anwendungsbeobachtungen, beachtet werden [12]. Ziel von NIS ist die unbeeinflusste Abbildung des medizinischen Alltags. Nicht immer ist eine klare Abgrenzung zwischen „medizinischem Alltag“ und „Intervention“ möglich. So ist z.B. bisher noch ungeklärt, ob die Verwendung von Patientenfragebögen oder Patiententagebüchern schon den Charakter der Nicht-Intervention verletzt. Das Gleiche gilt für die schriftliche Patientenaufklärung und Patienteneinwilligung, aber auch evtl. die Beratung durch eine Ethikkommission. Es sind sicher berechtigte Bedenken, dass qualitätssichernde Maßnahmen das Verhalten von Ärzten, medizinischem Personal und von Patienten beeinflussen können.

## 6 Fazit

Wesentlich zur Verbesserung der Qualität bzw. Einhaltung von hoher Qualität von nicht-interventionellen Studien ist in Deutschland die Beachtung der Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) [10], der Entwurf der gemeinsamen Empfehlungen des BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen [7] sowie der VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [5]. Die Einrichtungen und pharmazeutischen Unternehmen, die NIS durchführen, sollen entsprechende Standardarbeitsanweisungen erstellen und die Mitarbeiter sowie alle an NIS Beteiligte regelmäßig schulen. Bei der Anwendung der qualitätssichernden Maßnahmen sollte der Aspekt der Nicht-Intervention unbedingt beachtet werden.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Keine angegeben.

### Hinweis

Teile dieser Publikation sind auch in der Diplomarbeit von Frau Müge Capan, Studentin an der Fakultät für Verkehrs- und Maschinensystem (V) der Technischen Universität (TU) Berlin, Institut für Werkzeugmaschinen und Fabrikbetrieb (IWF), Qualitätswissenschaft verwendet worden.

## Literatur

1. Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). [Stand: April 2004]. Available from: [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Empfehlungen\\_GEP.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Empfehlungen_GEP.pdf)
2. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry – Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. March 2005. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>
3. International Society for PharmacoEpidemiology (ISPE). Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice (GPP) [issued 1996, revised August 2004 & April 2007]. Bethesda: ISPE; 2009. Available from: [https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines\\_08027.cfm](https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm)
4. International Epidemiological Association (IEA) European Federation. Good Epidemiological Practice (GEP) – IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research. November 2007.
5. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2001;L 121, 1/5/2001:34-44. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)
6. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172) geändert worden ist. Berlin: Bundesministerium der Justiz; 2009. Available from: [http://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BjNR024480976.html](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BjNR024480976.html)
7. 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 (Entwurfssfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit). 2007. Available from: [http://www.bfarm.de/clin\\_012/nn\\_1198726/SharedDocs/Publikationen/DE/Arzneimittel/1\\_vorDerZul/klin-pr/nichtInterventPruef/EmpfAWBEntwurf\\_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EmpfAWBEntwurf.pdf](http://www.bfarm.de/clin_012/nn_1198726/SharedDocs/Publikationen/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klin-pr/nichtInterventPruef/EmpfAWBEntwurf_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EmpfAWBEntwurf.pdf)

8. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA). VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [31. Januar 2007]. 2007. Available from: [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/\\$FILE/VFA-Empf-NIS\\_070131.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/0/f99eec1f4951d5c6c12572c800335eee/$FILE/VFA-Empf-NIS_070131.pdf)
9. de la Haye R, Herbold M. Anwendungsbeobachtungen, Leitfaden für die praktische Durchführung. 2nd ed. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2006.
10. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official Journal of the European Union 2005;L 91, 9/4/2005:13-9. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2005\\_28/dir\\_2005\\_28\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf)
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, 12. November 1998. BAnz. 1998;229:16884.
12. Koch A, Windeler J, Abel U. Anwendungsbeobachtungen: zu Begriff und Nutzen [Therapeutic indications: on the concept and applications]. Med Klin (Munich). 1996;91(2):103-5.
13. European Parliament. EudraLex – Volume 9: Pharmacovigilance guidelines [September 2008]. 2008. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9_en.htm)
14. Kübler J, Vonk R, Beimel S, Gunselmann W, Hommering M, Nehrlich D, Köster J, Theobald K, Voleske P. Adverse Event Analysis and MedDRA: Business as Usual or Challenge? Drug Inf J. 2005;39(1):63-72.
15. (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte der Bundesärztekammer, – MBO-Ä 1997 – in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages 1997 in Eisenach [...] geändert durch den Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer am 24.11.2006. 2006. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/MBOStand20061124.pdf>
16. Landesärztekammer Hessen. Satzung zur Änderung der Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Hessen [geändert am 10. April 2007]. Hessisches Ärztebl. 2007;5:325-30. Available from: [http://www.aerzteblatt-hessen.de/pdf/haeb07\\_325.pdf#search=%22berufsordnung%22&view=%22fit%22](http://www.aerzteblatt-hessen.de/pdf/haeb07_325.pdf#search=%22berufsordnung%22&view=%22fit%22)
17. Bayerische Landesärztekammer. Berufsordnung für die Ärzte Bayerns: Bekanntmachung der Neufassung vom 1. August 2005. Bayerisches Ärztebl. 2005;60(Spezial 2). Available from: [http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2005/SD\\_Berufsordnung.pdf](http://www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2005/SD_Berufsordnung.pdf)
18. Ärztekammer Berlin. Neufassung der Berufsordnung der Ärztekammer Berlin vom 30. Mai 2005, zuletzt geändert durch den 2. Nachtrag vom 26.09.2006. [Stand 11.01.2007]. 2007. Available from: [http://www.aerztekammerberlin.de/10arzt/30\\_Berufsrecht/06\\_Gesetze\\_Verordnungen/30\\_Berufsrecht/331\\_BerufsO.pdf](http://www.aerztekammerberlin.de/10arzt/30_Berufsrecht/06_Gesetze_Verordnungen/30_Berufsrecht/331_BerufsO.pdf)
19. Koyuncu A. Vertragsgestaltung und Ärztevergütung bei Anwendungsbeobachtungen und anderen nichtinterventionellen Studien. Dtsch Z klin Forsch. 2009;3/4:54-61.
20. Hahn M, Bethke TD, Hecht A, Henn D, Ruppert T, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen in nicht-interventionellen Studien: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller [Quality assurance measures in non-interventional studies: Results of a survey among the members of the Association of Research-Based Pharmaceutical Companies]. GMS Ger Med Sci. 2008;6:Doc12. Available from: <http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2008-6/000057.shtml>
21. European Medicines Agency. ICH Topic E9, Statistical Principles for Clinical Trials [Stand: September 1998]. London: EMEA; 2006. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf>
22. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Epidemiology. 2007;18(6):805-35. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181577511
23. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2001;134(8):663-94.
24. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury I. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. Med J Aust. 2006;185(5):263-7.
25. Schön, Theobald, Kallert, Schädlich. How to gain high data quality in a non-interventional trial taking the LIVE-COM study as example; Poster accepted for ISPOR 12th Annual European Congress; October 2009.

**Korrespondenzadresse:**

Karlheinz Theobald  
 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Clinical Operations,  
 Industriepark Höchst, Gebäude K 703, 65926  
 Frankfurt/Main, Deutschland  
[karlheinz.theobald@sanofi-aventis.com](mailto:karlheinz.theobald@sanofi-aventis.com)

**Bitte zitieren als**

Theobald K, Capan M, Herbold M, Schinzel S, Hundt F.  
 Quality assurance in non-interventional  
 studies. GMS Ger Med Sci. 2009;7:Doc29.

**Artikel online frei zugänglich unter**

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000088.shtml>

**Eingereicht:** 14.05.2009

**Überarbeitet:** 05.10.2009

**Veröffentlicht:** 09.11.2009

**Copyright**

©2009 Theobald et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.