

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Anwendungsbeobachtungen als Marketing-Instrument:

Eine Querschnittsstudie zur wissenschaftlichen Qualität von  
Anwendungsbeobachtungen nach den erweiterten Meldepflichten von 2013

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Andrea Susanne Appel  
aus Gießen

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher  
Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

07.12.2021

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>11</b>
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Begriffsbestimmungen</b>	<b>13</b>
2.1.1 Definition: Anwendungsbeobachtung	13
2.1.2 Abgrenzung zur klinischen Prüfung	13
2.1.3 Abgrenzung der AWB zu anderen Formen NIS nach dem AMG	15
2.1.3.1 PASS: Post-Authorisation Safety Studies = Unbedenklichkeitsstudien	15
2.1.3.2 PAES: Post-Authorisation Efficacy Studies = Wirksamkeitsprüfungen	16
2.1.3.3 Registerstudien	16
2.1.4 Studiendesigns von NIS	17
2.1.4.1 Kohortenstudie	17
2.1.4.2 Querschnittsstudie	17
2.1.4.3 Fall-Kontroll-Studie	18
2.1.4.4 Fallbericht und Fallserie	19
<b>2.2 Rahmenbedingungen von AWB</b>	<b>19</b>
2.2.1 Gesetzliche Anzeigepflichten von AWB	19
2.2.2 3. Änderungsgesetz zum AMG vom 7. August 2013	19
2.2.3 Empfehlungen vom BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB	20
2.2.4 Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen	21
2.2.5 Selbstregulation durch pU	23
2.2.5.1 Strukturen der Interessenvertretung der pU in Deutschland	23
2.2.5.2 FSA Kodizes	23
<b>2.3 Qualität von AWB</b>	<b>25</b>
2.3.1 Stärken von NIS	25
2.3.2 Studienlage zur Qualität von AWB	25

<b>2.4</b>	<b>AWB als Marketinginstrumente</b>	<b>30</b>
2.4.1	Studienlage zum Missbrauch von Studien zu Marketingzwecken	30
2.4.2	Einblick in Pharmamarketing	32
2.4.2.1	Besonderheiten des Arzneimittelmarktes	32
2.4.2.2	AWB als Marketinginstrument aus Sicht derpU	32
<b>2.5</b>	<b>Interessenkonflikt durch die Teilnahme an einer AWB</b>	<b>34</b>
2.5.1	Definition Interessenkonflikt	34
2.5.2	Der Interessenkonflikt durch die Teilnahme an einer AWB	34
2.5.3	Auswirkung von Interessenkonflikten durch die Teilnahme an einer AWB	35
2.5.4	Strategien und Lösungsansätze, um Interessenkonflikten zu begegnen	36
<b>2.6</b>	<b>Zusammenfassung der Positionen zu AWB</b>	<b>37</b>
2.6.1	Position der Kritiker von AWB	37
2.6.2	Position der Befürworter von AWB	37
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Setting und Studiendesign</b>	<b>38</b>
<b>3.2</b>	<b>Ethikvotum</b>	<b>38</b>
<b>3.3</b>	<b>Datenquellen</b>	<b>38</b>
<b>3.4</b>	<b>Stichprobe</b>	<b>39</b>
<b>3.5</b>	<b>Aus den Meldeberichten und Kontextinformationen erhobene Variablen</b>	<b>40</b>
<b>3.6</b>	<b>Indikatoren, die auf ein primäres Marketingziel hinweisen</b>	<b>42</b>
<b>3.7</b>	<b>Bewertung der Honorarangemessenheit und des Aufwands</b>	<b>44</b>
<b>3.8</b>	<b>Auswahl der wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien</b>	<b>45</b>
<b>3.9</b>	<b>Statistische Methoden</b>	<b>47</b>
<b>3.10</b>	<b>Bias</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>48</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Eigenschaften der AWB</b>	<b>48</b>
<b>4.2</b>	<b>Pflichtangaben, die mit dem 3. Änderungsgesetz zum AMG seit dem 1.1.2014 anzuzeigen sind</b>	<b>49</b>

<b>4.3</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>50</b>
<b>4.4</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>50</b>
<b>4.5</b>	<b>Teilnehmende Patienten und teilnehmende Ärzte</b>	<b>51</b>
<b>4.6</b>	<b>Untersuchte Präparate</b>	<b>53</b>
<b>4.7</b>	<b>Wissenschaftliche und formale Qualität</b>	<b>54</b>
4.7.1	Überblick über die wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien	54
4.7.2	Auswählte wissenschaftliche Qualitätskriterien	55
4.7.3	Auswählte formale Qualitätskriterien	56
4.7.4	Korrelation von wissenschaftlicher und formaler Qualität	56
4.7.5	Einfluss der FSA-Mitgliedschaft	56
<b>4.8</b>	<b>Veröffentlichung der Ergebnisse</b>	<b>58</b>
<b>4.9</b>	<b>Honorar</b>	<b>59</b>
<b>4.10</b>	<b>Marketingindikatoren</b>	<b>59</b>
<b>4.11</b>	<b>Marketingindikatoren bei Studien, die von FSA-Mitgliedern gesponsert wurden:</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>62</b>
<b>5.1</b>	<b>Qualität von AWB</b>	<b>62</b>
5.1.1	allgemeine Eigenschaften von AWB	62
5.1.1.1	Studienfinanzierung	62
5.1.1.2	Studiendesign	63
5.1.1.3	Fragestellung	64
5.1.1.4	Beobachtungszeiträume	65
5.1.2	formale Qualität	66
5.1.3	wissenschaftliche Qualität	68
5.1.4	Korrelation zwischen formaler und wissenschaftlicher Qualität	70
5.1.5	teilnehmende Ärzte und teilnehmende Patienten	70
5.1.6	Fachrichtungen	72
5.1.7	untersuchte Präparate	72
5.1.8	Veröffentlichung der Ergebnisse	73
5.1.9	Honorar	74
5.1.1	erweiterte Meldepflicht	74

<b>5.2</b>	<b>Missbrauch von AWB als Marketinginstrument</b>	<b>75</b>
<b>5.3</b>	<b>Limitation</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>FAZIT</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>82</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>83</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG</b>	<b>92</b>
	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>98</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

Arzneimittelgesetzes *AMG*

ATC-Code *anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem*

AWB *Anwendungsbeobachtung(en)*

BAH *Bundesverband deutscher Arzneimittelhersteller*

BfArM *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

BOB *Bundesoberbehörde*

BPI *Bundesverband der pharmazeutischen Industrie*

CRO *Clinical Research Organisation*

DFG *Deutsche Forschungsgemeinschaft*

EU *Europäische Union*

FSA *Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.*

GKV-Spitzenverband *Spitzenverband Bund der Krankenkassen*

ICC *Intra-Klassen-Koeffizient*

KBV *kassenärztliche Bundesvereinigung*

LANr *lebenslange Arztnummer*

Max *Maximum*

Min *Minimum*

MTU *medizinisch technisches Unternehmen*

MW *Mittelwert*

n *Fallzahl*

NIS *Nichtinterventionelle Studie(n)*

PAES *Post-Authorisation Efficacy Study(-ies)*

PASS *Post-Authorisation Safety Study(-ies)*

PEI *Paul-Ehrlich-Institut*

Perz. *Perzentile*

pU *pharmazeutische(s) Unternehmen*

RCT *Randomised Controlled Trial*

SD *Standardabweichung*

UAW *unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)*

VFA *Verband forschender Arzneimittelunternehmen*

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:Relative Häufigkeit der Fragestellungen der AWB .....	51
Abbildung 2: Anzahl Studien nach Fachrichtungen (Mehrfachnennung möglich) .....	52
Abbildung 3: Anzahl beobachtete Präparate nach ATC-Code .....	54
Abbildung 4: Anzahl Studien, eingestuft nach Honorarangemessenheit .....	59
Abbildung 5:Häufigkeitsverteilung des Marketingscores .....	61



---

## Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1</u> Gegenüberstellung klinische Prüfung versus NIS .....	15
<u>Tabelle 2</u> : Erhobene Variablen .....	41
<u>Tabelle 3</u> : Allgemeine Eigenschaften der AWB .....	49
<u>Tabelle 4</u> : Qualitätskriterien im Vergleich .....	55
<u>Tabelle 5</u> : Häufigkeiten, mit denen die Qualitätskriterien von Studien erfüllt werden, die von FSA Mitgliedern bzw. Nicht-Mitgliedern gesponsert wurden.	58
<u>Tabelle 6</u> : Marketingindikatoren.....	60

---

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen die männliche Sprachform verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

# 1 Einleitung

*"Die Gesundheit und das Wohlergehen meines Patienten werden mein oberstes Anliegen sein."* So geloben es Ärzte im zweiten Satz des ärztlichen Gelöbnis aus der Deklaration von Genf(1). Im ärztlichen Berufsalltag können Interessenkonflikte den Arzt hierbei auf die Probe stellen. Interessenkonflikte sind Situationen, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird (2, 3). Ein Beispiel aus dem ärztlichen Alltag sind Begegnungen mit Pharmaunternehmen. Solche Begegnungen bieten Potenzial des Austausches, gleichzeitig aber auch immer ein Risiko, einer unangemessenen Beeinflussung.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Anwendungsbeobachtungen (AWB). AWB sind Nichtinterventionelle Studien (NIS) im Sinne des § 4 Absatz 23 des Arzneimittelgesetzes, die nach der Zulassung eines Medikamentes durchgeführt werden und häufig von Pharmaunternehmen (pU) finanziert werden (4, 5). Prinzipiell können sie nützliche Informationen zur Anwendung von Medikamenten im Alltag liefern. Insbesondere können seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) entdeckt werden, die vor der Zulassung möglicherweise nicht erfasst werden konnten. Ebenfalls können AWB als nützliches Instrument in der Untersuchung von speziellen Patientenkollektiven dienen, die nur selten in klinische Studien eingeschlossen werden. Hierzu gehören beispielsweise pädiatrische und multimorbide Patienten(6-8).

In Kritik geraten AWB immer wieder, weil sie den Arzt in einen Interessenskonflikt bringen (9-11).In der Vergangenheit wurden immer wieder Vorwürfe laut, dass AWB von den pU als Marketinginstrumente missbraucht wurden (5, 12-14). Unterstützt wird diese Kritik von vorangegangenen Studien, die AWB eine geringe wissenschaftliche Qualität bescheinigen (4, 5, 15, 16).

In den letzten Jahren wurden von Seiten der Regierung Maßnahmen ergriffen, um die Qualität der AWB zu verbessern. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI)formulierten beispielsweise Durchführungsempfehlungen, um damit den wissenschaftlichen Wert von AWB zu steigern (17, 18). Von der legislativen Seite wurde schließlich durch die

3. Änderung des Arzneimittelgesetzes die Meldepflicht für AWB erweitert. Damit müssen Unternehmen, die eine AWB durchführen, die Art und Höhe der geleisteten Entschädigungen sowie eine Begründung der Angemessenheit für die Entschädigung melden.

In Anbetracht der Hinweise auf Marketingnutzung von AWB in vorangegangenen Studien soll in der vorliegenden Arbeit in der Hauptfragestellung untersucht werden, ob es nach Einführung der erweiterten Meldepflicht von 2013 AWB gibt, die verdächtig scheinen, zu Marketingzwecken anstatt zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt zu werden. Dazu wurde in einer Querschnittsstudie die wissenschaftliche Qualität der AWB untersucht und ob die gesetzlichen Vorgaben eingehalten wurden. Die AWB wurden in einem Marketing-Score nach ihrer Auffälligkeit bewertet. Es wurde zudem untersucht, ob es sich positiv auf die Qualität einer AWB auswirkte, wenn das dafür verantwortliche pU Mitglied im Verein Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. (FSA) war. Die Ergebnisse werden in Bezug zu den bisherigen Publikationen zur Qualität von AWB gesetzt. Die Studienlage wird im Literaturteil ausführlich dargestellt. Im Literaturteil werden außerdem die Rahmenbedingungen von AWB erläutert und eine Literaturrecherche zu Marketingmethoden von pU vorgestellt.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Diskussion um den Nutzen von AWB leisten.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Begriffsbestimmungen

#### 2.1.1 Definition: Anwendungsbeobachtung

AWB sind eine Untergruppe von NIS im Sinne des §4 Absatz 23 Satz 3 des AMG. Es handelt sich demnach um Untersuchungen, die nach der Zulassung oder Registrierung eines Arzneimittels durchgeführt werden. Dabei werden mittels epidemiologischer Methoden Erkenntnisse zur Anwendung eines zugelassenen oder registrierten Arzneimittels aus der Behandlung gewonnen, die ausschließlich nach der üblichen ärztlichen Praxis erfolgt. AWB sollen Informationen zur Pharmakovigilanz eines Arzneimittels nach seiner Zulassung liefern (17, 18). Da es für AWB bislang keine Legaldefinition gibt, bestehen in der Literatur häufiger Ungenauigkeiten und Parallelanwendungen. In den Empfehlungen des BfArM und des PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB werden die Eigenschaften von AWB näher charakterisiert (siehe 2.2.3).

#### 2.1.2 Abgrenzung zur klinischen Prüfung

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln ist durch die Richtlinie 2001/20/EG der europäischen Union (EU) geregelt. Im Jahr 2005 wurde diese durch die EU-Richtlinie 2005/28/EG über Grundsätze und Leitlinien der guten klinischen Praxis ergänzt.

Eine klinische Prüfung ist danach folgendermaßen definiert:

Eine Klinische Prüfung ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen odernachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen (Artikel 2 Absatz a der EU-Richtlinie 2001/20/EG)

NIS sind aus der EU-Richtlinie explizit ausgenommen (Artikel 1 Absatz 1 Satz 2 EU-Richtlinie 2001/20/EG). Sie werden folgendermaßen definiert:

Eine Nicht-interventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungenverordnung 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 Entscheidung getrennt, einen Patienten

in eine Untersuchung einzubeziehen. Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt (Artikel 2 Absatz c EU-Richtlinie 2001/20/EG).

Ihre nationale Umsetzung findet diese EU Richtlinie in Deutschland im AMG. Im Folgenden werden die klinische Prüfung und die NIS voneinander abgegrenzt:

- Eine klinische Prüfung hat häufig das Ziel, Erkenntnisse für eine bevorstehende Zulassung zu gewinnen. Sie kann dafür auch außerhalb der (bisherigen) Indikationen durchgeführt werden. Eine NIS dagegen untersucht ein Arzneimittel nach seiner Zulassung oder Registrierung und unterliegt dem Prinzip der Nicht-Intervention. Um der Nicht-Intervention zu entsprechen, muss die Behandlung innerhalb der Zulassungsbedingungen und ausschließlich nach der üblichen ärztlichen Praxis erfolgen, eine Analyse muss anhand epidemiologischer Methoden erfolgen (§4 Absatz 23 Satz 1-3 AMG).
- Eine klinische Prüfung folgt einem Prüfplan, der eine randomisierte Zuordnung erlaubt. Im Gegensatz dazu folgt eine NIS einem Beobachtungsplan, der ausschließlich der üblichen ärztlichen Praxis entspricht und damit zum Beispiel keine Randomisierung zulässt. Bei einer NIS muss die Entscheidung zur Behandlung bereits vor der Entscheidung, den Patienten an der NIS teilnehmen zu lassen, gefallen sein (Artikel 2 Absatz c Satz 2 EU-Richtlinie 2001/20/EG).
- Eine klinische Studie darf erst nach Genehmigung der zuständigen Bundesbehörde sowie der zuständigen Ethikkommission begonnen werden (§40 Absatz 1 Satz 2 AMG). Dagegen unterliegen NIS lediglich den Anzeigepflichten bei den jeweiligen Bundesoberbehörden (BOB) (§67 Absatz 6 Satz 1 AMG) und die Beratung durch eine Ethikkommission ist eine Empfehlung, die das BfArM und PEI geben (17, 18).

Die nachfolgende Tabelle 1 fasst die Unterschiede zwischen klinischen Prüfungen und NIS zusammen.

Tabelle 1 Gegenüberstellung klinische Prüfung versus NIS

	<b>Klinische Prüfung</b>	<b>NIS</b>
<b>Definition</b>	EU Richtlinie 2001/20/EG Artikel 2a	EU Richtlinie 2001/20/EG Artikel 2c
<b>Rechtlicher Rahmen</b>	EU Richtlinie 2001/20/EG EU Richtlinie 2005/28/EG AMG (§§40,41,42,42a, §67 Abs.1)	AMG (§4 Abs.23, §28 Abs.3a, §67Abs.6)
<b>Zielsetzung</b>	In der EU Richtlinie 2001/20/EG werden folgende Zielsetzungen genannt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erforschung klinischer, pharmakologischer und/ oder pharmakodynamischer Wirkungen</li> <li>– Nebenwirkungen festzustellen</li> <li>– Unbedenklichkeitsprüfung</li> <li>– Wirksamkeitsprüfung</li> </ul>	In der EU Richtlinie 2001/20/EG werden keine Ziele genannt.  In den Empfehlung von 2010 des BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB werden folgende mögliche Ziele von AWB angegeben: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erkenntnisse über Verordnungsverhalten, Praktikabilität, Akzeptanz und Compliance</li> <li>– erweiternde Erkenntnisse zu UAW</li> <li>– Untersuchungen zu Subpopulationen</li> <li>– erweiternde Erkenntnisse zum Therapieverlauf.</li> </ul>
<b>Zuständige Behörde</b>	BfArM und PEI	BfArM und PEI
<b>Genehmigungs-/Meldepflicht</b>	genehmigungspflichtig	meldepflichtig
<b>Ethik-kommission</b>	verpflichtend	empfohlen

### 2.1.3 Abgrenzung der AWB zu anderen Formen NIS nach dem AMG

NIS umfassen alle Studien, die dem Prinzip der Nicht-Intervention unterliegen. In diesem Abschnitt sollen andere Formen von NIS in Abgrenzung zu AWB beschrieben werden. Die Einteilung erfolgt anhand des AMG in AWB, Post-Authorisation Safety Studies (PASS) und Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES). Eine weitere Studienform findet sich in Registerstudien, die jedoch nicht im AMG verankert sind.

#### 2.1.3.1 PASS: Post-Authorisation Safety Studies = Unbedenklichkeitsstudien

PASS sind Studien, die nach der Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt werden, um weitere Informationen zur Sicherheit zu gewinnen oder um die Wirksamkeit von Maßnahmen zum Risikomanagement zu messen (§4 Absatz 34 AMG). Sie können von den Zulassungsbehörden angeordnet werden oder auch freiwillig von dem Unternehmen, die die Zulassung besitzen, durchgeführt werden. Im Gegensatz zu AWB kann eine PASS sowohl als NIS oder als klinische Studie durchgeführt werden. Wenn die PASS als NIS durchgeführt wird, muss sie den zuständigen Behörden gemeldet werden (§63f Absatz 1 Satz 1 AMG). Die

Meldepflichten entsprechen dabei denen einer AWB (§63f Absatz 4 AMG). Falls die PASS von der zuständigen BOB angeordnet wurde, unterliegt sie zusätzlich einer Genehmigungspflicht (§63g Absatz 2 Satz 1 AMG). Die zuständige Behörde prüft dazu, ob das Studiendesign geeignet ist, die Fragestellung zu beantworten und verwehrt die Genehmigung, wenn mit der Studie "die Anwendung des Arzneimittels gefördert werden soll" (§63g Absatz 2 Satz 3 AMG).

#### 2.1.3.2 PAES: Post-Authorisation Efficacy Studies = Wirksamkeitsprüfungen

PAES sind Studien, die zum Ziel haben, Wirksamkeitsdaten und Informationen zum therapeutischen Nutzen von Arzneimitteln zu ergänzen, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht vorlagen. Sie können freiwillig von den pU durchgeführt werden oder von den Zulassungsbehörden bei der Zulassung eines Arzneimittels angeordnet werden, "soweit Bedenken bezüglich einzelner Aspekte der Wirksamkeit des Arzneimittels bestehen, die erst nach seinem Inverkehr bringen beseitigt werden können" (§28 Absatz 3a Satz 6 AMG). Die Meldepflichten von nicht-interventionellen PAES entspricht denjenigen von AWB (§67 Absatz 6 AMG).

#### 2.1.3.3 Registerstudien

Bei Registerstudien erfolgt die Datenerfassung aus Registern. Ein Register ist eine systematische Sammlung von Informationen über eine Gruppe von Objekten oder Personen. Meist handelt es sich bei Registerstudien um NIS, die in Form von Kohortenstudien oder Querschnittsstudien durchgeführt werden. Sie können jedoch auch als klinische Studien durchgeführt werden (19). Es findet sich keine gesetzliche Definition für Registerstudien im AMG oder in den korrespondierenden EU-Richtlinien. Ihre Rechtsgrundlage haben sie im fünften Sozialgesetzbuch (§35 Absatz 3b SGB V). In den gemeinsamen Empfehlungen von BfArM und PEI zu AWB von 2019 wird präzisiert, dass Registerstudien, die nicht festgelegt haben, dass "Personen mit einer bestimmten medikamentösen Therapie in das Register eingeschlossen werden", nicht unter AWB fallen [S.6(18)]. Daraus könnte abgeleitet werden, dass eine Registerstudie auch eine AWB sein könnte, wenn das Register zur primären Datenerhebung für die Studie angelegt wurde und das Prinzip der Nichtintervention eingehalten wird. Gleichzeitig ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, ob Registerstudien unter das AMG fallen (20).



## **2.1.4 Studiendesigns von NIS**

Neben der Einteilung durch das AMG in AWB, PASS, PAES (wobei die letzten beiden auch als klinische Prüfungen durchgeführt werden können, siehe Abschnitt 2.1.3) können NIS auch nach ihrem Studiendesign weiter unterteilt werden in Kohortenstudie, Querschnittsstudien, Fall-Kontroll-Studien und Fallserien.

### **2.1.4.1 Kohortenstudie**

In einer Kohortenstudie wird aus einer definierten Grundgesamtheit eine Stichprobe von Personen gezogen, die über einen längeren Zeitraum bezüglich des Auftretens bestimmter Zielgrößen beobachtet wird. Kohortenstudien können sowohl prospektiv als auch retrospektiv durchgeführt werden (19). Unter den epidemiologischen Studientypen wird der Kohortenstudie die höchste Güte zugeschrieben (21). Sie ermöglicht im Vergleich mit einer Kontroll-Kohorte das direkte Abschätzen eines Risikos. Die Nachteile von Kohortenstudien bestehen in der langen Dauer, insbesondere bei niedriger Inzidenz (seltene Erkrankungen, seltene UAW). Durch die lange Studiendauer entstehen Drop-out Fälle und ein Wechsel der Exposition während der Studiendauer (21).

Die meisten AWB werden als prospektive Kohortenstudien durchgeführt (4). Dies entspricht den Empfehlungen des BfArM und des PEI (17). Eine randomisierte Zuordnung in die verschiedenen Kohorten ist unter Beachtung des Prinzips der Nichtintervention nicht möglich. Die prospektive Kohortenstudie insbesondere mit einer Kontrollgruppe kann dennoch zusammengefasst als das am besten geeignete Studiendesign für eine AWB betrachtet werden. Mit ihr können die meisten vom BfArM und PEI beschriebenen Ziele einer AWB untersucht werden (siehe Abschnitt 2.2.3).

### **2.1.4.2 Querschnittsstudie**

Eine Querschnittsstudie ist eine deskriptive Studie, die jeden Studienteilnehmer zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht. Dies führt zur Schätzung der Prävalenz. Für analytische Fragestellungen ist eine Querschnittsstudie nicht geeignet, da keine Kausalität zwischen Exposition und Auftreten des zu beobachtenden Ereignisses hergestellt werden kann (19).

Die meisten vom BfArM und PEI beschriebenen Ziele einer AWB (siehe Abschnitt 2.2.3) können durch eine Querschnittsstudie nicht untersucht werden, weil eine zweizeitige Beobachtung notwendig ist. Eine AWB soll die Therapie begleiten (18), das bedeutet sich das Design einer Querschnittsstudie deshalb für die meisten Fragestellungen einer AWB nicht eignet. Lediglich die Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen sowie die Beachtung von Zulassungsaufgaben ließen sich sinnvoll durch eine Querschnittsstudie untersuchen.

#### 2.1.4.3 Fall-Kontroll-Studie

Fall-Kontroll-Studien sind retrospektive Studien, die aus einer definierten Grundgesamtheit eine Stichprobe von Personen ziehen, die das zu untersuchende Merkmal aufweisen ("Fälle") und eine Stichprobe von Personen, denen das zu untersuchende Merkmal fehlt ("Kontrollen"). Es wird die Exposition gegenüber potenziellen Risikofaktoren in der Vergangenheit ermittelt (19). Ein großer Vorteil von Fall-Kontroll-Studien ist die kurze Studiendauer und die geringeren Kosten im Vergleich zu Kohortenstudien. Da Fälle selektiert werden können, eignet sich dieses Studiendesign für eine Untersuchung von Merkmalen mit geringer Inzidenz. Nachteilig ist das retrospektive Studiendesign sowie eine eingeschränkte Repräsentativität in der Kontrollgruppe (19, 21).

Der FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen schloss bereits 2004 retrospektive Studiendesigns in seiner Definition der AWB aus (§19 Absatz 1 Satz 1 FSA Kodex Zusammenarbeit mit Fachkreisen (22)). In den Empfehlungen des BfArM und PEI von 2010 hieß es, dass AWB "in der Regel prospektiv durchgeführt werden sollen" [S.6(17)]. In den überarbeiteten Empfehlungen des BfArM und PEI von 2019 wird nun konkretisiert: "unter den Begriff AWB fallen NIS, in denen eine prospektive, d. h. vorausschauend angelegte Datenerhebung erfolgt" [S.6(18)]. Außerdem soll es sich um eine Primärdatenerhebung handeln, das heißt, die Daten wurden explizit für die AWB gesammelt (18). Für Fall-Kontroll-Studien wird meist auf Daten, die für andere Zwecke dokumentiert wurden, zurückgegriffen. Nach den neuen Definitionen des BfArM und PEI gehören Fall-Kontroll-Studien somit nicht zu AWB. Jedoch lassen sich mit Fall-Kontroll-Studien die meisten vom BfArM und PEI für AWB genannten Fragestellungen untersuchen.

#### 2.1.4.4 Fallbericht und Fallserie

Ein Fallbericht ist ein in einer Fachzeitschrift publizierter Bericht über einen einzelnen Patienten. Eine Fallserie beschreibt dementsprechend mehrere Patienten. Es handelt sich jeweils um deskriptive Studien (19).

Fallberichte und Fallserien fallen unter die NIS. Mit der gleichen Argumentation wie Fall-Kontroll-Studien werden sie jedoch von den BOB als AWB ausgeschlossen. Es wird retrospektiv ein Fall beschrieben, während eine AWB die Therapie begleiten soll. In einer AWB sollen Daten prospektiv und primär zum Zweck der AWB gesammelt werden (17, 18, 23).

## 2.2 Rahmenbedingungen von AWB

### 2.2.1 Gesetzliche Anzeigepflichten von AWB

Eine AWB muss nicht genehmigt werden, jedoch bei den zuständigen BOB, welche durch das BfArM oder PEI repräsentiert werden, sowie bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und dem Verband der Privaten Krankenversicherungen e.V. angezeigt werden. Dabei müssen Ort, Zeit und Ziel angegeben werden sowie Art und Höhe der Entschädigung, welche an die teilnehmenden Ärzte gezahlt werden, sofern es sich um Leistungen der gesetzlichen Krankenkasse handelt (§67 Absatz 6 AMG). Darüber hinaus sind der Mustervertrag, der Beobachtungsplan und eine Liste der teilnehmenden Ärzte unter Nennung der lebenslangen Arztnummer (LANr) einzureichen (§67 Absatz 6 AMG). Die erweiterten Meldepflichten durch das 3. Änderungsgesetz vom zum AMG 7. August 2013 werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.

### 2.2.2 3. Änderungsgesetz zum AMG vom 7. August 2013

Vor dem Hintergrund von "Pharmakovigilanz-Zwischenfällen"<sup>1</sup> in der EU begründet die EU-Kommission die EU-Richtlinie 2012/26, die der Vereinheitlichung der in der EU geltenden Pharmakovigilanz-Vorschriften dienen soll (24). Im 3.

---

<sup>1</sup> Der Fall "Mediator" wird in der Gesetzesbegründung aufgeführt. Das Medikament "Mediator" mit dem Wirkstoff Benfluorex des französischen pU "Servier" wurde in einigen EU Staaten bereits 10 Jahre früher vom Markt genommen, da schwere Nebenwirkungen bekannt wurden, als in anderen EU-Staaten.

Änderungsgesetz vom 7. August 2013 zum AMG wird sie in nationales Recht umgesetzt. Mit Inkrafttreten des Änderungsgesetzes gelten für alle AWB, die zum 31.12.2013 nicht beendet wurden, erweiterte Meldepflichten. Diese beinhalten zusätzlich zu allen oben genannten Anzeigepflichten eine Darstellung des Aufwandes für die teilnehmenden Ärzte sowie die Begründung für die Angemessenheit des Honorars (§67 Absatz 6 Satz 4 AMG). Alle NIS müssen in einem öffentlich zugänglichen Register registriert sein. Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerhebung sind die insgesamt beteiligten Ärzte, die insgesamt geleisteten Aufwandsentschädigungen in Art und Höhe sowie die insgesamt eingeschlossenen Patientenzahlen an die BOB zu übermitteln (§67 Absatz 6 Satz 6 AMG). Ebenfalls innerhalb dieser Frist ist ein Abschlussbericht zu übersenden (§67 Absatz 6 Satz 10 AMG). Diese Abschlussberichte sind in den öffentlichen Datenbanken von BfArM und PEI einsehbar (25, 26).

### **2.2.3 Empfehlungen vom BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB**

Das BfArM und PEI haben im Jahr 2010 Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB herausgegeben. Mit diesen Empfehlungen sollte eine höhere Qualität von AWB erzielt werden (17). Im Dezember 2019 wurde eine überarbeitete Version veröffentlicht<sup>2</sup>. Die neue Fassung unterscheidet sich in einigen detaillierteren Definitionen und insbesondere in einer klaren Darstellung der Abläufe zur Meldung (18). Da sich die gesetzlichen Rahmenbedingungen jedoch nicht geändert haben, sind auch die Empfehlungen, die sich an das AMG lehnen, nur in Formulierungen verändert.

Die Empfehlungen von 2010 enthalten eine ausführliche Angabe zu den Anforderungen an den Beobachtungsplan einer AWB. Er soll eine präzise Fragestellung enthalten und begründen, weshalb diese mit einer AWB bestmöglich zu beantworten sei. Die zu erhebenden Merkmale sollen in ihm festgelegt sein und eine Beschreibung von Einfluss- und Störgrößen sowie der Maßnahmen zu ihrer Regulierung erfolgen. Es soll eine Fallzahlplanung erfolgen und die Repräsentativität

---

<sup>2</sup> Die überarbeitete Version der Empfehlungen zur Durchführungen von AWB vom BfArM und PEI erschien im Dezember 2019 nach Durchführung der aktuellen Studie. Alle in dieser Arbeit untersuchten AWB beziehen sich deshalb auf die Version von 2010.

der Stichprobe diskutiert werden. Weiterhin gehören eine zeitliche Planung, eine Regelung zur Berichterstellung sowie die Regelung der Verantwortlichkeiten in den Beobachtungsplan (17). Die Empfehlungen von 2019 verweisen an dieser Stelle auf wissenschaftliche und regulatorische Leitlinien für epidemiologische Forschung (18).

In den Empfehlungen von 2010 werden auf Seite 5 die folgenden möglichen Ziele einer AWB genannt:

1. Das Gewinnen von Erkenntnissen über Ordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben, etc.
2. Das Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter routinemäßiger Anwendung (z.B. Bewertung von Schweregraden, Häufigkeitsabschätzungen, Wechselwirkungen), das Gewinnen von Erkenntnissen zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen UAW und Wechselwirkungen unter routinemäßiger Anwendung sowie Untersuchungen zu besonderen Populationen innerhalb der zugelassenen Indikation;
3. Das Erweitern von Erkenntnissen zum Therapieverlauf innerhalb der zugelassenen Indikation unter den Bedingungen der routinemäßigen Anwendung.

In den Empfehlungen von 2019 werden die Ziele für AWB nicht weiter konkretisiert (18).

#### **2.2.4 Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen**

Am 4. Juni 2016 trat das Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen in Kraft. Damit wurde die Bestechlichkeit (§299a StGB) und die Bestechung (§299b StGB) im Gesundheitswesen als strafrechtlicher Tatbestand eingeführt und mit Geldstrafen und Freiheitsstrafen bis zu 3 Jahren sanktioniert. Zuvor wurden Bestechung und Bestechlichkeit lediglich berufsrechtlich (§32 Abs.1 MBO) und sozialrechtlich (§73 SGB V; §128 SGB V) geahndet. Bestechung im Gesundheitswesen wird von einer Person begangen, wenn sie einem Angehörigen eines Heilberufs für ein Handeln im Zusammenhang mit dessen Berufsausübung, bei dem er seine Berufspflicht verletzt, eine Gegenleistung anbietet (§299b StGB). Bestechlichkeit im Gesundheitswesen wird von Angehörigen eines Heilberufs begangen, wenn sie im Zusammenhang mit der Ausübung ihres Berufs, einen Vorteil

fordern, sich versprechen lassen oder annehmen, um anderen einen unlauteren Vorteil zu verschaffen (§299a StGB).

In der Gesetzesbegründung werden als Ziele des sogenannten "Anti-Korruptionsgesetzes" das Erreichen eines fairen Wettbewerbes im Gesundheitssektor und der Erhalt des Vertrauens der Patienten in die Integrität ärztlicher Entscheidungen genannt (27). Die vertraglichen Vereinbarungen über die Durchführung von AWB werden in der Gesetzesbegründung auf Seite 19 explizit angesprochen. AWB werden vom Gesetzgeber gewünscht mit der Bedingung, dass sie "nicht dem reinen Marketing dienen und ihre Ergebnisse öffentlich zugänglich gemacht werden" (27). Der Gesetzgeber sei sich der Problematik bewusst, dass in der Vergangenheit vertragliche Vereinbarungen über die Durchführung von AWB als Instrument für eine korruptive Einflussnahme auf das Verschreibungsverhalten von Ärzten dienten (27). Mit Einführung des "Anti-Korruptionsgesetz" bleibt eine Teilnahme an einer vergüteten AWB weiterhin straffrei, wenn die Entschädigungen nach ihrer Art und Höhe so bemessen sind, dass kein Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel entsteht, wie es auch in §67 Absatz 6 im AMG gesetzlich festgeschrieben ist. Den gezahlten Entschädigungen für eine Teilnahme an einer AWB muss eine erkennbare ärztliche Gegenleistung gegenüberstehen und sie darf den geleisteten Aufwand nicht deutlich übersteigen (27). Die hier angesprochene Diskussion über die Angemessenheit der Entschädigungen ist noch nicht abgeschlossen (28, 29). Einen Anhaltspunkt können die DRG und die GOÄ leisten, welche sowohl in den Empfehlungen vom BfArM und PEI (17) als auch vom FSA vorgeschlagen werden (§18 Absatz 1 Satz 6 Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachgesellschaften).

Um den Unsicherheiten, die im Spannungsfeld der Zusammenarbeit von Industrie und Heilberufen entstehen, zu begegnen, fordern die Berufsverbände und Ärztekammern klare Regeln und eine gute Aufklärung, damit die Ärzte in ihrer Rolle der Zusammenarbeit mit der Industrie verantwortungsbewusst agieren können (28, 29). Die Bundesärztekammer hat zum "Gesetz zur Bekämpfung der Korruption im Gesundheitswesen" einen Fragenkatalog veröffentlicht, mit dem Ziel die Ärzteschaft einerseits zu sensibilisieren und gleichzeitig aufzuklären (30). Interessenvertreter, die der Pharmaindustrie nahestehen, sehen seit der Einführung des "Anti-Korruptionsgesetzes" eine Verunsicherung, die die Kooperation zwischen pU und

Ärzteschaft hemme (31). Dahingegen bemängeln pharmakritische Stimmen, dass das Gesetz nicht weit genug greife und lediglich einen "Scheinfortschritt" im Kampf gegen Korruption darstelle (32).

## **2.2.5 Selbstregulation durch pU**

### **2.2.5.1 Strukturen der Interessenvertretung der pU in Deutschland**

In Deutschland gibt es drei große Verbände, die die Interessen der pU vertreten: den Verband forschender Arzneimittelunternehmen (VFA), den Bundesverband deutscher Arzneimittelhersteller (BAH) und den Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI). Dabei werden zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes durch die Mitgliedsunternehmen des VFA repräsentiert. Der VFA zählt 45 Mitgliedsunternehmen, darunter vor allem Global Player, dazu kommen etwa 100 Tochterunternehmen (33). Der BAH ist mit 450 Mitgliedsunternehmen mitgliedstärkster Verband (34). Der BPI zählt 270 Mitgliedsunternehmen, die hauptsächlich aus mittelständischen Unternehmen bestehen (35).

2004 hat sich aus dem VFA heraus der FSA e.V. gegründet. Alle VFA Mitglieder sind auch Mitglieder des FSA e.V. Auch andere pU können dem FSA freiwillig beitreten. Derzeit zählt der FSA 55 Mitglieder (Stand Juli 2020) (36).

Als Pendant zum FSA gründete sich 2007 aus dem BPI der Verein "Arzneimittel und Korruption im Gesundheitswesen" und wie der FSA etablierte er einen Kodex für seine Mitglieder, der die Zusammenarbeit mit Fachkreisen regeln soll. Im Folgenden wird auf die Kodizes des FSA eingegangen, da der FSA die absatzstärksten Mitglieder vereint.

### **2.2.5.2 FSA Kodizes**

Der FSA sieht seine Aufgabe darin, für mehr Transparenz und für klare Regeln in der Zusammenarbeit zwischen pU und Ärzten, Apothekern, weiteren Angehörigen der medizinischen Fachkreise und den Organisationen der Patientenselbsthilfe zu sorgen (36). Die Mitglieder haben sich bislang drei Kodizes verpflichtet: dem Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen (2004), dem Kodex zur Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen (2008) und dem Transparenzkodex (2013).

Verstöße gegen diese Kodizes können von jeder Person und jeder Institution gemeldet werden und werden von einer Schiedsstelle mit zwei Instanzen geprüft. Sie können mit Geldstrafen oder öffentlicher Rüge sanktioniert werden.

Der §19 des Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen beschäftigt sich explizit mit NIS und den darunterfallenden AWB. Im Folgenden werden Forderungen des Kodex aufgelistet, die entweder über die gesetzlichen Vorgaben oder über die Empfehlungen des BfArM/ PEI (2010) hinausgehen:

- Die Verantwortlichkeit für die AWB muss bei dem Leiter der medizinischen Abteilung liegen, dazu gehören auch die Auswertung der Ergebnisse und die Budgetverantwortlichkeit. Seine Funktion muss strikt getrennt von Marketing und Vertrieb sein (§ 19 Absatz 2 Satz 2 und Absatz 11 und §27 Absatz 6)
- innerhalb von 21 Tagen nach der Patientenrekrutierung muss die Studie in öffentlich zugängliche Register eingetragen sein (§19 Absatz 11)
- eine vor Beginn der Studie eingeholte schriftliche Patienteneinwilligung und -aufklärung ist vorausgesetzt, wenn dies aus Datenschutzgründen notwendig ist und in jedem Fall empfohlen (§19 Absatz 8)
- eine Zusammenfassung der Ergebnisse muss spätestens 12 Monate nach Abschluss der Studie der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen (§19 Absatz 11).

Der Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen (22) formuliert deutlich, dass die AWB einen wissenschaftlichen Zweck verfolgen muss und geht auch auf die Angemessenheit der Honorare an die Prüfärzte ein. Dabei wird eine Orientierung an der GOÄ empfohlen (§18 Absatz 1 Satz 6).

Mit dem Transparenzkodex (37) verpflichten sich pU alle ihre geldwerten Leistungen der Öffentlichkeit zugänglich offenzulegen. Diese Offenlegung erfolgt einmal jährlich. Den ersten Berichtszeitraum stellt das Kalenderjahr 2015 dar (§9 Absatz 2; §10 Absatz 1; §11 Absatz 1, FSA Transparenzkodex). Dabei werden geldwerte Leistungen, die unter die Kategorie "Forschung und Entwicklung" fallen, wozu auch AWB gehören, zusammengefasst und ohne namentliche Nennung der Empfänger veröffentlicht (§6 Absatz 1; §7 Absatz 5, FSA Transparenzkodex).



Eine Nebenfragestellung dieser Arbeit untersucht, ob Studien, die von Mitgliedern des FSA durchgeführt werden, eine bessere Studienqualität aufweisen, als Studien von Nicht-Mitgliedern (siehe Abschnitt 4.7.5). Hieraus könnten Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Selbstregulierung durch pU gezogen werden.

## **2.3 Qualität von AWB**

### **2.3.1 Stärken von NIS**

Gut durchgeführte, qualitativ hochwertige NIS können einen wissenschaftlichen Beitrag leisten und in bestimmten Situationen einer randomisierten kontrollierten Studie (engl.: Randomised Controlled Trial (RCT) sogar vorzuziehen sein (6, 7).

Definitionsgemäß werden NIS unter alltäglichen Praxisbedingungen durchgeführt (§4 Absatz 23 Satz 2 AMG). Damit entspricht ihre Studienpopulation häufig einem repräsentativeren Bild der Bevölkerung als dies bei RCT der Fall ist, weil innerhalb der Zulassung des untersuchten Medikaments auch Patientenkollektive in die NIS eingeschlossen werden können, die häufig aus RCT ausgeschlossen sind. Dazu gehören zum Beispiel multimorbide Patienten und Kinder. Hierin begründet sich die hohe externe Validität von NIS (6).

Eine weitere Stärke von NIS ist in den großen Fallzahlen zu sehen, die sie erreichen können, da sie häufig kostengünstiger und ressourcenschonender als RCT sind (6). Durch die hohen Fallzahlen eignen sie sich insbesondere zur Detektion von seltenen Ereignissen, wie beispielsweise seltene Interaktionen und seltene UAW (4, 17). Wenn das zu beobachtende Ereignis weit in der Zukunft liegt, können NIS mit einem retrospektiven Studiendesign eine geeignete Methode zur Untersuchung darstellen (6). Es bleibt festzuhalten, dass richtig durchgeführte NIS einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten können (4, 6).

### **2.3.2 Studienlage zur Qualität von AWB**

Die wenigen unabhängigen Studien zur Qualität von AWB sollen in diesem Abschnitt diskutiert werden.

Im Jahr 1998 untersuchten Hasford und Lamprecht welchen wissenschaftlichen Beitrag AWB leisten (15). Hierfür analysierten sie die Beobachtungspläne von 35

Studien und stellten fest, dass das Studiendesign in kaum einer AWB geeignet war, die Fragestellung zu beantworten. Im Median schlossen die untersuchten AWB 3600 Patienten ein. Diese Fallzahlen sind zu gering, um damit seltene Nebenwirkungen zu entdecken, denn seltene Nebenwirkungen sind definiert als das Auftreten von 1-10 Fällen auf 10.000 Patienten (38). Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 8 Wochen und wurde von den Autoren damit als zu kurz eingestuft, um chronische Erkrankungen beurteilen zu können, die allerdings in einem Großteil der Studien untersucht wurden. Alle 35 Studien untersuchten die Wirksamkeit als Fragestellung. Das zweithäufigste Ziel der untersuchten AWB war die Arzneimittelsicherheit (31 von 35 Studien). Hasford und Lamprecht betonten, dass sich weder die Wirksamkeit noch unerwünschte Nebenwirkungen ohne Kontrollgruppe untersuchen lassen. Keine der untersuchten AWB besaß jedoch eine Kontrollgruppe. Hasford und Lamprecht forderten zur Verbesserung der wissenschaftlichen Qualität detailliertere Richtlinien zur Durchführung von AWB.

Um den von Hasford und Lamprecht dargestellten Mängeln der ABW zu begegnen, verschärfte der Gesetzgeber die Rahmenbedingungen und auch die pU verabschiedeten Kodizes mit diesem Ziel. Für eine ausführliche Darstellung zur Entwicklung der Rahmenbedingungen von AWB siehe Abschnitt 2.2 "gesetzliche Grundlagen von AWB" und Abschnitt 2.6.2 "Position der pU".

Es existieren drei weitere Studien, die die Qualität von AWB nach 2004 untersuchen. Dietrich (2009) untersuchte die Qualität von 118 AWB aus dem zweiten Halbjahr 2005, die bei der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) gemeldet worden waren (4). Die Autorin konnte in die Qualitätsbeurteilung nur 58 Studien einschließen, da die anderen 60 keinen Beobachtungsplan eingereicht hatten. Ihr Score-System zur Beurteilung der Studienqualität orientierte sich an den Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Ausführung von AWB, die 2007 vom BfArM und PEI als Entwurfsfassung veröffentlicht wurden. Sie teilte die Studien in qualitativ hochwertig ein, wenn mindestens 75% der 37 von ihr definierten Items erfüllt worden waren. Lediglich 14 von den 58 einbezogenen Studien fielen in diese Kategorie. Nur knapp ein Viertel der Studien erfüllten die gesetzlichen Meldepflichten des §67 Absatz 6 AMG. Die Beobachtungszeiträume in dem von Dietrich untersuchten Studienkollektiv lagen im Median bei 140 Tagen (entspricht 20 Wochen) und waren damit mehr als doppelt so lang wie in der Studie von Hasford

und Lamprecht (15). Dietrich stellte fest, dass in 87% der Studien, der Beobachtungszeitraum ausreichend lang gewählt wurde, um ein Ansprechen der Therapie erwarten zu können. Für die Untersuchung von Langzeitnebenwirkungen wäre nach Dietrich ein längerer Zeitraum wünschenswert. Während bei Hasford und Lamprecht keine der untersuchten Studien eine Kontrollgruppe in ihrem Studiendesign aufzeigte, besaßen in dem von Dietrich untersuchten Studienkollektiv 10% der Studien eine Kontrollgruppe, ohne die die Wirksamkeit einer Behandlung sowie der Kausalzusammenhang von unerwünschten Wirkungen durch die Behandlung nicht hinreichend zu untersuchen sind (15, 39). In 94% der Studien war allerdings die Arzneimittelsicherheit eine Fragestellung und in 73% der Studien wurde die Wirksamkeit untersucht. Somit zeigte Dietrich erneut, dass das Studiendesign in den wenigsten Fällen zur Beantwortung der Fragestellung geeignet war. Dietrich stufte 15% der Studiendesigns als für die Beantwortung der Fragestellung geeignet ein und 32% als bedingt geeignet. In nur 4% der Studien fand sich eine explizite Begründung des verwendeten Studiendesigns. Weiter zeigten Dietrichs Untersuchungen, dass lediglich bei 22 der 118 Studien eine Publikation geplant war.

Dietrich verglich die Tagestherapiekosten, der in den AWB untersuchten Präparate, mit Vergleichspräparaten, die laut der Roten Liste den gleichen Wirkstoff bei gleichen Indikationen besaßen. Die in AWB untersuchten Präparate waren durchweg teurer. Der in den AWB beobachtete durchschnittliche Preis pro Verordnung war 9-fach höher als der durchschnittliche Verordnungspreis in Deutschland. In der weiteren Betrachtung der untersuchten Arzneimittel zeigte sich, dass die Hälfte bereits länger als 5 Jahre auf dem Markt war, als die AWB begann. In Pharmamarketing-Handbüchern wird eine AWB als nützliches Marketinginstrument beschrieben, wenn das Arzneimittel sich in der Spätphase seines Produktlebenszyklus befindet (S.78 in (40)). Wenn ein Arzneimittel bereits lange auf dem Markt ist, sinkt der wissenschaftliche Wert einer AWB zu diesem Arzneimittel, denn zum Beispiel neue Erkenntnisse zu seltenen UAW sind dann nicht mehr zu erwarten. In der Studie von Dietrich betrug das mediane Alter, der in den AWB untersuchten Arzneimittel, 5,7 Jahre. Lediglich 13% der beobachteten Arzneimittel waren in dem Jahr, in dem die AWB startete, neu auf den Markt zugelassen worden.

Insgesamt konstatierte Dietrich den deutschen AWB eine geringe wissenschaftliche Qualität. Dietrich analysierte nicht, ob die 40% der von FSA-Mitgliedern gesponserten Studien, eine bessere Studienqualität aufwiesen (4).

Mit der 15. Änderung des AMG von 2009 mussten die Beobachtungspläne von AWB bei deren Meldung mit eingereicht werden. Von Jeinsen und Sudhop veröffentlichten im Jahr 2013 eine Querschnittsstudie, in der sie 136 NIS analysierten, die innerhalb eines Jahres (1.9.2009 bis 31.8.2010) an das BfArM gemeldet wurden (5). Ein prospektives Studiendesign, wie es vom BfArM und PEI empfohlen wird (17), lag 85% der untersuchten Studien zugrunde. Kaum eine Studie wurde mit Kontrollgruppe durchgeführt (95% ohne Kontrollgruppe). Auch in diesem Studienkollektiv fragte der Großteil der Studien nach der Wirksamkeit (71%) bzw. nach unerwünschten Nebenwirkungen und Interaktionen (70%). Bei ihrer Qualitätsbeurteilung hielten sich von Jeinsen und Sudhop wie Dietrich (4) an die vom BfArM und PEI herausgegebenen Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB (17). Zusätzlich bezogen von Jeinsen und Sudhop weitere 6 Items mit ein, die vom FSA gefordert wurden. Insgesamt stufen sie die Studienqualität als mittelmäßig ein, wobei FSA Mitglieder eine signifikant höhere Qualität erreichten, jedoch auch keine Studie alle 6 zusätzlich geforderten Punkte erfüllte. Eine Verbesserung fand sich in der Publikationshäufigkeit. Während bei Dietrich weniger als ein Fünftel der Studien eine Veröffentlichung planten, wurde in dem Kollektiv, welches von Jeinsen und Sudhop untersuchten, in fast der Hälfte der Studien (43%) eine Veröffentlichung geplant. In der Betrachtung der in den AWB untersuchten Arzneimitteln fiel auf, dass etwas über die Hälfte (57,4%) vor weniger als 5 Jahren auf den Markt kamen. Jedoch handelte es sich bei über der Hälfte der Studien um Medikamente mit Wirkstoffen, die bereits seit langem auf dem Markt und die gut erforscht sind. So untersuchten 19% der NIS Arzneimittel mit Wirkstoffen, die bereits länger als 19 Jahre zugelassen waren. Sowohl in dem Studienkollektiv, welches von Jeinsen und Sudhop untersuchten, wie auch in dem von Dietrich untersuchten Studienkollektiv wurden auffällig viele Studien zu teuren Arzneimitteln aus der Hämato-Onkologie durchgeführt. In beiden Studien werden AWB zu Wirkstoffen, die bereits lange auf dem Markt sind, sowie zu besonders teuren Medikamenten als Hinweise auf einen Marketingzweck interpretiert (4, 5). Von Jeinsen und Sudhop analysierten zusätzlich, ob die NIS innerhalb der allgemein üblichen ärztlichen Praxis durchgeführt wurden.

Hier stellten sie eine Konsistenz in 46% der Studien fest, 2% entsprachen nicht der allgemein üblichen Praxis. Die restlichen 52% der NIS entsprachen teilweise der allgemein üblichen Praxis (5).

Spelsberg et al. (2017) analysierten die bei der KBV eingereichten Daten von 558 Studien aus den Jahren 2008 bis 2010 (16). Trotz des Engagements der Gesetzgeber und der pU für Verbesserungen fanden auch Spelsberg et al. Mängel in der wissenschaftlichen und formalen Qualität. Weiterhin fehlten gesetzlich vorgeschriebene Informationen. Zum Beispiel lagen nur von 158 AWB Beobachtungspläne vor, obwohl dies seit 2009 gesetzlich vorgeschrieben ist. Im Jahr 2009 hatten 21% der Studien einen Beobachtungsplan eingereicht, ein Jahr später betrug der Anteil 40%. Die häufigste Fragestellung war die nach seltenen UAW. Wie in den vorangegangenen Studien zeigte auch die Analyse von Spelsberg et al., dass die Fallzahl der AWB in der Regel für diese Fragestellung zu gering war. In mehr als der Hälfte der Studien (55%) waren weniger als 1000 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Lediglich 21 der insgesamt 558 untersuchten Studien planten, mehr als 10 000 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen. Dagegen wurden verhältnismäßig viele Ärzte in die Studien eingeschlossen. Die Hälfte der Studien, die weniger als 1000 Patienten einschlossen, schlossen gleichzeitig mehr als 20 Ärzte ein. Alle eingeschlossenen Studien betrachtet, beobachtete ein Arzt im Median 8 Patienten, der Durchschnitt lag bei 85 Patienten. Ein niedriges Patienten-Arzt-Verhältnis gilt als ein Hinweis für marketingorientierte Zwecke einer NIS (41-45) (siehe auch Abschnitt 2.4.1). Spelsberg et al. kritisierten weiterhin die fehlende Transparenz der AWB. Die meisten der untersuchten Beobachtungspläne enthielten eine sogenannte "Geheimhaltungsklausel". Diese besagt, dass die Studienergebnisse Eigentum des Studiensponsors (bzw. der durchführenden Organisation) seien. Dazu gehören auch UAW. Dadurch könnten UAW nicht direkt durch den Arzt an das BfArM bzw. PEI gemeldet, sondern nur an die durchführende Organisation. Dieses Verfahren birgt das Risiko, dass UAW nicht weitergemeldet werden könnten (16). In der Datenbank des BfArM konnte von Spelsberg et al. keine Meldung einer UAW aus den Studienergebnissen identifizieren. Lediglich zu 5 der insgesamt 558 Studien fanden Spelsberg et al. eine Publikation (gesucht bis 2015). Aus den zur Verfügung stehenden Daten konnten Spelsberg et al. auch die Höhe der

an die teilnehmenden Ärzte gezahlten Entschädigungen ermitteln. Im Median wurden 200 Euro pro eingeschlossenem Patient gezahlt, im Mittel 441 Euro pro Patient.

Es bleibt festzuhalten, dass NIS eine Möglichkeit bieten, wissenschaftliche Erkenntnisse zu erlangen, die durch RCT nur sehr aufwendig oder gar unmöglich zu gewinnen wären. Jedoch zeigten die bisher durchgeführten Studien zur Qualität von AWB, dass die wissenschaftlichen Ziele mit einer AWB selten erreicht wurden (4, 5, 16). Wenn die wissenschaftlichen Ziele durch eine AWB nicht erreicht werden können, bleibt der Verdacht, dass AWB zu Marketingzwecken durchgeführt werden (15). Mit dieser Problematik beschäftigt sich der nachfolgende Abschnitt 2.4.

## **2.4 AWB als Marketinginstrumente**

### **2.4.1 Studienlage zum Missbrauch von Studien zu Marketingzwecken**

Jede Post-Marketing Studie hat einen Marketingeinfluss (41). Sie kann sich dabei vorteilhaft auf die Vermarktung des untersuchten Produkts auswirken, indem sie die Bekanntheit erhöht, insbesondere wenn sie Meinungsbildner einbezieht oder indem sie die Vorteile des neuen Produkts besonders herausstellt. Nachteilige Marketingeffekte können entstehen, wenn Produkte der Konkurrenz in den Kontrollgruppen zum Einsatz kommen oder wenn bei der Studie bislang unbekanntes UAW entdeckt werden (41).

Eine Studie, die hauptsächlich zu Marketingzwecken und nur unter dem Deckmantel einer wissenschaftlichen Studie durchgeführt wird, wird als "Seeding Trial" bezeichnet. Die Studien werden dabei innerhalb der juristischen Rahmenbedingungen durchgeführt (42). Seeding Trials sind schwierig aufzudecken, da der eigentliche Zweck sowohl vor den Untersuchern als auch vor den teilnehmenden Patienten und vor der Öffentlichkeit geheim gehalten wird (42, 44). Kessler et al (1994) stellten Eigenschaften von marketingverdächtigen Studien zusammen (42). Diese sind in den darauffolgenden Jahren weiter ergänzt und belegt worden. Folgende Eigenschaften charakterisieren eine zu Marketingzwecken durchgeführte Studie:

1. Das Studiendesign ist nicht geeignet, um die Fragestellung der Studie zu beantworten (z. Bsp. fehlende Kontrollgruppe, zu kurzer Beobachtungszeitraum für eine chronische Erkrankung bzw. eine Langzeitbehandlung) (42, 43, 46).
2. Die angeschriebenen Ärzte bzw. Studienzentren wurden nach marktrelevanten Punkten ausgesucht (hohe Verordnungsmenge oder Meinungsbildner) (42).
3. Es werden viele Ärzte bzw. Studienzentren rekrutiert, die jeweils nur wenige Patienten einschließen, dadurch wird der Bekanntheitsgrad des zu beobachtenden Medikaments erweitert (41-43).
4. Die teilnehmenden Ärzte erhalten ein unangemessen hohes Honorar (42).
5. Die Verantwortung für die Studie liegt bei der Marketing-Abteilung (Studiendesign, Datenauswertung, Veröffentlichung von Ergebnissen) (42, 43, 45).
6. Die Anforderung an die Qualität der Daten ist gering oder es werden Daten erhoben, die zur Marktforschung geeignet sind (42).

Im Jahr 2006 sorgte das Bekanntwerden des "Seeding Trials" ENHANCE für eine breite Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit (47). Zwei Jahre später wurde von Hill et al (2008) erstmals ein "Seeding Trial" mittels internen Dokumenten beschrieben (44). Es handelt sich dabei um den RCT "ADVANTAGE", welcher von Merck & Co durchgeführt wurde und Schlüsseleigenschaften eines "Seeding Trials" erfüllte. Die Studie war von der Marketing Abteilung konzipiert worden und begann etwa zeitgleich mit der Zulassung von Vioxx, dem zu untersuchenden Präparat. Aus den internen Dokumenten wurde deutlich, dass die Studie als Hauptziel die frühzeitige positive Erfahrung der teilnehmenden Ärzte fördern sollte. Dabei waren die mehr als 600 teilnehmenden Ärzte nach Relevanz für die Verschreibungen ausgewählt worden (44).

Barbour et al. (2016) untersuchten mittels 6 unabhängigen Untersuchern 194 RCT auf einen Marketingzweck (43). Bei einem Fünftel der im Jahr 2011 in hochrangigen Journalen publizierten Studien stellten sie einen Marketingzweck als Hauptziel fest.

Alle der auffälligen Studien waren von pU finanziert worden, dahingegen nur 37% der unauffällig bewerteten Studien. Bei den Studien, die als Marketingstudien eingestuft wurden, fand sich bei mindestens einem Autor ein angegebener Interessenkonflikt. Es wurden keine Unterschiede in der Gesamtpatientenzahl festgestellt, aber in der Patientenzahl pro Arzt bzw. pro Studienzentrum. Hierbei lag der Median für die auffälligen Studien bei 11 Patienten pro Arzt bzw. Studienzentrum und bei 112 Patienten pro Arzt bzw. Studienzentrum für die unauffälligen Studien (43).

In der Fachliteratur wird an die Ärzte appelliert, die angebotenen Studien anhand der charakteristischen Eigenschaften von "Seeding Trials" zu hinterfragen und gegebenenfalls die Teilnahme an Studien, die hauptsächlich zu Marketingzwecken durchgeführt werden, abzulehnen (39, 45, 46, 48).

## **2.4.2 Einblick in Pharmamarketing**

### **2.4.2.1 Besonderheiten des Arzneimittelmarktes**

Der Arzneimittelmarkt findet im ethischen Spannungsfeld zwischen bestmöglicher Behandlung und marktwissenschaftlichen Interessen statt: Mit der Gesundheit von Menschen wird Geld verdient. Durch Gesetze (Heilmittelwerbegesetz, AMG, Strafgesetzbuch, Musterberufsordnung) und Richtlinien (z.Bsp. FSA-Kodex) wird dieser Markt reguliert. Eine weitere Besonderheit des Arzneimittelmarktes im Vergleich zum Markt anderer Konsumgüter liegt in der Rolle des Arztes als sogenannter "Gate-Keeper" (49). Diese Rolle beschreibt die marktregulierende Rolle des Arztes. Der Arzt kontrolliert den Zugang zu Arzneimitteln, denn die Verbraucher (=hier Patienten) können nicht ohne den Weg über ihn auf das Produkt (=hier Arzneimittel) zugreifen. Der nachfolgende Abschnitt 2.4.2.2 macht deutlich, was diese Position für das Marketing von Arzneimitteln bedeutet und welche Rolle AWB dabei spielen.

### **2.4.2.2 AWB als Marketinginstrument aus Sicht der pU**

In dem oben angesprochenen ethischen Spannungsfeld liegt den pU daran, Vertrauen in ihre Produkte sowohl bei den Verschreibenden als auch bei den Patienten zu erzeugen. Aufgrund der sogenannten "Gate-Keeper" Rolle der Ärzte für den Marktzugang (49) wird von Seiten der Industrie großer Aufwand betrieben, das Vertrauen und die unterstützende Meinung von Ärzten zu gewinnen (50). Studien werden dabei als gute Möglichkeit des intensiven Kontakts und zum



Vertrauensaufbau gesehen (51). Dabei werden auch AWB im Katalog für Marketing-Maßnahmen von Ratgebern für Produktmanager aufgeführt (52). Insbesondere wenn ein Arzneimittel bereits längere Zeit auf dem Markt ist, wird die NIS als Option genannt, das Arzneimittel wieder interessant zu machen (53).

Da eine NIS ein vergleichsweise teures Projekt für die pU darstellt, ist die Ärzteselektion für den sinnvollen Einsatz von Bedeutung (51). Bevorzugt werden Ärzte ausgewählt, die erstmals Erfahrungen mit dem Präparat sammeln wollen. Die Außendienstmitarbeiter werden aufgefordert, AWB nur an "Nichtverordner" anzubieten (54). Zudem sind Meinungsbildner von besonderem Interesse für die pU. Als Meinungsbildner werden Ärzte bezeichnet, die einen Forschungs- oder Lehrauftrag an der Universität haben, in Fachgesellschaften beim Erarbeiten von Indikationen oder Leitlinienbeteiligt sind und/oder die bereits zum Thema publizierten und damit vermutlich die Meinungsbildung anderer Ärzte beeinflussten (55). In seinem Ratgeber für Produktmanager schlägt Trilling (51) vor:

Klinische Studien und NIS sollten zum Ausbau der Kooperation mit Meinungsbildnern genutzt und die Ergebnisse mit Hilfe eines wissenschaftlich angesehenen Autors publiziert werden. Im Rahmen der NIS kann beispielsweise ein nationaler Koordinator angesprochen werden, der ein Vorwort für die NIS-Studienmappe verfasst und nach Auswertung der Studie die Ergebnisse publiziert (S.319).

Die Pharmamarketing-Ratgeber weisen daraufhin, dass AWB nicht in den Aufgabenbereich der Marketingabteilung, sondern in den Aufgabenbereich der medizinischen Abteilung fallen. Diese Zuständigkeit sowie eine Trennung der Bereiche fordert ebenso der FSA Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen (§19 Absatz 2 Satz 2-3). In den Handbüchern zu Pharmamarketing wird den Produktmanagern aber gleichzeitig der Aufbau einer guten Beziehung in die medizinische Abteilung empfohlen (56).

Zusammengefasst kann aus den Recherchen gefolgert werden, dass es AWB gibt, die innerhalb der gesetzlichen und kodexkonformen Spielräume zu Marketingzwecken genutzt werden.

## **2.5 Interessenkonflikt durch die Teilnahme an einer AWB**

### **2.5.1 Definition Interessenkonflikt**

Interessenkonflikte sind im Bereich der Medizin gemeinhin definiert als Situationen, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird. Das primäre Interesse des Arztes stellt die bestmögliche Patientenversorgung dar. Das sekundäre Interesse kann materieller oder immaterieller Art sein. Ob der Arzt letztlich tatsächlich in seiner Therapieentscheidung beeinflusst wird, ist für das Vorliegen eines Interessenkonflikts irrelevant (2, 3).

### **2.5.2 Der Interessenkonflikt durch die Teilnahme an einer AWB**

Die meisten AWB sind von pU finanziert (4). Meistens erfolgt die Vergütung pro eingeschlossenem Patient, wodurch ein finanzieller Anreiz entstehen kann, mehr Patienten einzuschließen und damit mehr Honorar zu erhalten (12). Die Ärzte sollen für den zusätzlichen Aufwand, der ihnen durch die Studienteilnahme entsteht, von den pU entschädigt werden (vgl. Abschnitt 2.2). Da bei einer AWB die Behandlung der üblichen ärztlichen Praxis entspricht und definitionsgemäß nicht über diese hinausgehen darf, entsteht der zusätzliche Aufwand durch die Dokumentation, durch eine eventuell notwendige Schulung oder durch ein verlängertes Aufklärungsgespräch (17). Das Risiko einer unangemessenen Beeinflussung durch die pU auf die ärztliche Therapieentscheidung steigt, wenn das sekundäre Interesse ein im Vergleich zum primären Interesse zu hohes Gewicht erhält (3). Das Risiko der unangemessenen Beeinflussung steigt somit zum Beispiel durch ein hohes Honorar für einen geringen Aufwand (3, 4).

Neben dem finanziellen sekundären Interesse können bei der Teilnahme an einer AWB auch immaterielle Interessen bestehen: Zum Beispiel bietet eine Teilnahme an der AWB auch niedergelassenen Ärzten eine Möglichkeit, an einer wissenschaftlichen Arbeit teilzuhaben. Dies kann das Ansehen des Arztes steigern oder auch ein persönliches Interesse des Arztes darstellen. Durch die bloße Teilnahme an einer AWB ändert der Arzt noch nicht sein Verschreibungsverhalten, doch mit dem Hinzutreten weiterer Interessen zu dem Primärinteresse, das Beste für

seine Patienten zu wollen, entsteht das Risiko einer Beeinflussung (3). Eine unangemessene Beeinflussung des Primärinteresses kann unterbewusst geschehen. Dies ist bei vielen immateriellen sekundären Interessen anzunehmen. Dadurch, dass eine AWB dem Arzt durch einen Pharmavertreter angeboten wird und damit ein zwischenmenschlicher Kontakt aufgebaut wird, spielen psychologische Effekte eine Rolle wie zum Beispiel die Reziprozitätsregel oder das Streben nach Anerkennung und Sympathie. Die Reziprozitätsregel stellt eine soziale Regel dar, die beim Erhalt einer Gefälligkeit in Menschen die Tendenz auslöst, sich revanchieren zu wollen (57). Die erhaltene Gefälligkeit könnte eine gute Bezahlung für wenig zusätzlichen Aufwand darstellen, doch auch eine Sympathie zum Pharmavertreter oder das Gefühl für die Mitarbeit an der AWB ausgewählt worden zu sein und die Anerkennung, die man durch eine Teilnahme erhält, können das Bestreben auslösen, dass der Arzt sich revanchieren möchte, zum Beispiel indem er das Medikament häufiger verschreibt.

### **2.5.3 Auswirkung von Interessenkonflikten durch die Teilnahme an einer AWB**

Aufgrund der im vorigen Absatz beschriebenen Effekte befürchten Kritiker von AWB, dass die ärztliche Therapieentscheidung durch die Teilnahme an AWB unangemessen beeinflusst wird (9-11). Es wird vermutet, dass das Arzneimittel, zu der eine AWB durchgeführt wird, durch teilnehmende Ärzte häufiger als notwendig verschrieben wird. Dies könnte zum Nachteil für Patienten sein und insbesondere zu höheren Kosten für die Krankenkassen führen, da die in AWB beobachteten Präparate meist teurer sind als Vergleichspräparate (4, 11).

Aus den gesichteten Pharmamarketing-Ratgebern wurde deutlich, dass pU AWB als eine gute Möglichkeit für einen intensiven Kontakt zwischen Arzt und Pharmavertreter sehen und mit ihnen zumindest unter anderem das Ziel einer Einflussnahme auf das Verschreibungsverhalten von Ärzten verfolgt werden (vgl. Abschnitt 2.4.2.2). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein regelmäßiger Kontakt zu pU das Ordnungsverhalten von Ärzten beeinflusst (58-61). Bisher gibt es keine Studie, die die Auswirkungen durch die Teilnahme an einer AWB untersucht. Allerdings existieren Studien zur Auswirkung von der Teilnahme an interventionellen Studien auf das ärztliche Verschreibungsverhalten. Andersen et al. (2006) untersuchten in einer retrospektiven kontrollierten Kohortenstudie die

Auswirkungen auf das ärztliche Verschreibungsverhalten durch die Teilnahme an einer interventionellen pharmagesponserten Studie (62). Sie fanden, dass die Verschreibungsrate des in der Studie genutzten Präparats bei den Ärzten, die an der Studie teilgenommen hatten, zwei Jahre nach Beendigung dieser Studie signifikant höher lag, als bei ihren ärztlichen Kollegen, die nicht an der pharmagesponserten Studie teilgenommen hatten. Ein Abweichen der Behandlung von den Leitlinien wurde nicht festgestellt (62). Bei den beiden Seeding Trials STEPS und ADVANTAGE erhoben die pU Daten darüber, ob das zu beobachtende Medikament infolge des Trials häufiger verschrieben wurde. Beide RCT steigerten die Verschreibungsrate signifikant (44, 45).

#### **2.5.4 Strategien und Lösungsansätze, um Interessenkonflikten zu begegnen**

Eine weitverbreitete Forderung, die bereits teilweise umgesetzt wurde, ist die Offenlegung von Interessenkonflikten. Eine Offenlegung ist notwendig, um mit Interessenkonflikten adäquat umgehen zu können. Jedoch verhindert sie noch keine Beeinflussung, sondern sie ermöglicht es erst, das Risiko einer Beeinflussung abzuschätzen (63, 64). Hierzu müssen der Wert des primären Interesses und der Wert der sekundären Interessen offengelegt sein sowie die Konsequenzen, die aus einer unangemessenen Beeinflussung folgen (64).

2009 schlug das Institute of Medicine folgende Maßnahmen zur Regulierung von Interessenkonflikten vor (65):

- Offenlegung von bestehenden Interessenkonflikten
- Management von Interessenkonflikten zum Beispiel durch klare Verträge und klar geregelte Finanzierung
- Ausschluss und Verbot, wenn ein besonders schwerwiegender Interessenkonflikt vorliegt.

Hierzu müsste es einheitliche Formulare zum Abfragen der Interessenkonflikte geben und unabhängige Gremien, die die offengelegten Interessenkonflikte in ihrem Risiko beurteilen und notwendige Maßnahmen zu ihrer Regulierung einleiten (66).

In den überarbeiteten Empfehlungen zur Durchführung von AWB vom BfArM und PEI von 2019 wird explizit auf den Interessenkonflikt, der durch die Teilnahme an AWB

entsteht, eingegangen und ein zustimmendes Votum durch eine Ethikkommission dringend empfohlen (18).

## **2.6 Zusammenfassung der Positionen zu AWB**

### **2.6.1 Position der Kritiker von AWB**

Kritiker sehen in AWB wenig wissenschaftlichen Nutzen und vor allem ein Marketing-Instrument der pU(10-12).Die Hauptkritikpunkte liegen in der mangelnden Qualität von AWB (vgl. Abschnitt 2.3) und dem Interessenkonflikt, der beim Arzt durch die Teilnahme an einer AWB entsteht, wodurch das Patientenwohl gefährdet werden könnte (vgl. Abschnitt2.5).Während der KBV und der GKV-Spitzenverband lediglich strengere Regulierungen, eine gesicherte Qualität und höhere Transparenz fordern (12, 13), fordert der Verein Transparency International ein Verbot von AWB (9, 67).

### **2.6.2 Position der Befürworter von AWB**

Zu den Befürwortern von AWB zählen die pU und auch die deutsche Bundesregierung wünscht AWB, "sofern sie nicht dem reinen Marketing dienen und ihre Ergebnisse öffentlich zugänglich gemacht werden", wie es auf Seite 19 im Entwurf zum Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen lautet (27). Der VFA bezeichnet AWB auf seiner Homepage als "ein unverzichtbares Instrument für die Arzneimittelforschung, mittels derer wichtige Informationen aus der alltäglichen Praxis gewonnen werden" (33). Insbesondere für die Sicherheit und die Wirksamkeit unter alltäglichen Bedingungen seien AWB notwendig (68).

Mit Selbstregulierungsmaßnahmen wie dem FSA-Kodex und dem Versprechen an die Öffentlichkeit, für eine bessere Qualität bei AWB und der nötigen Transparenz zu sorgen, reagierten pU auf die anhaltende Kritik zu AWB (vgl. Abschnitt 2.2.5). Auch von Seiten der Gesetzgeber wurden schärfere Regelungen zu AWB eingeführt (siehe Abschnitt 2.2).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Setting und Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit entstand als Teilprojekt des kriminologischen Forschungsprojektes zum Thema "Pharmamarketing" unter der Leitung von Prof. Kölbel der LMU München. Im Rahmen dieses von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziell geförderten Projektes wurden gemeinsam mit Prof. Dr. Lieb der JGU Mainz "Anwendungsbeobachtungsstudien" näher untersucht.

In einer Querschnittsstudie wurde eine Zufallsstichprobe von 100 NIS aus den Meldungen aller NIS, die nach §63 und §67 AMG beim GKV-Spitzenverband registriert wurden und die zwischen dem 1.1.2014 und dem 30.6.2015 beendet wurden, hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen und formalen Qualität untersucht. Anhand der eingereichten Beobachtungspläne und Musterverträge sowie zusätzlicher Kontextinformationen wurden Hinweise, die für die Nutzung als Marketinginstrumente sprechen, systematisch erhoben.

Die Datenerhebung fand vom 6.10.2016 bis 8.2.2017 beim GKV-Spitzenverband (Reinhardstraße 28, 10117 Berlin) statt. Die AWB Datenbank des GKV-Spitzenverbandes wurde für die vorliegende Arbeit mit Ausnahme der Namen der Ärzte zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden von drei Untersuchern erhoben.

### **3.2 Ethikvotum**

Nach Einschätzung der lokalen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz war für die vorliegende Arbeit keine Beratung durch die Ethikkommission erforderlich.

### **3.3 Datenquellen**

Nach §67 Abs.6 des AMG müssen dem GKV-Spitzenverband folgende Angaben gemeldet und Dokumente eingereicht werden: Ort, Zeit und Ziel der AWB sowie ein Beobachtungsplan der AWB und eine Liste der beteiligten Ärzte unter Angabe der lebenslangen Arztnummer. Sofern Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen entstehen, sind die Art und Höhe der tatsächlich geleisteten

Entschädigungen anzugeben. In einem einzureichenden Mustervertrag ist der Aufwand der teilnehmenden Ärzte darzustellen und die Angemessenheit der Entschädigung zu begründen. Diese Informationen waren mit Ausnahme der Angaben zu den teilnehmenden Ärzten in der AWB Datenbank des GKV-Spitzenverbandzugänglich und wurden für die Stichprobe erhoben.

Im Anschluss an die Datenerhebung beim GKV-Spitzenverband wurde in der Datenbank des BfArM (26) und des PEI (25) überprüft, ob spätestens 12 Monate nach Beendigung der untersuchten AWB ein Abschlussbericht an die zuständigen BOB übermittelt wurde.

Zusätzlich wurde recherchiert, ob eine Publikation der AWB erfolgte. Dazu wurde nach der Methode von Spelsberg et al. (2017) der folgende Suchstring in PubMed angewendet: "non-interventional PMS OR post-marketing NIS OR company observational PMS OR industry funded post-marketing trial OR adverse drug reaction AND drug name" (16). Hierbei wurde der Begriff "drugname" jeweils durch das untersuchte Präparat ersetzt.

Schließlich wurden die Angaben zur Verschreibungspflicht und das Zulassungsdatum der Arzneimittel aus den jeweiligen Fachinformationen ergänzt.

### **3.4 Stichprobe**

Es wurde eine Zufallsstichprobe von 100 Studien aus allen Studien gezogen, die nach §63 und §67 AMG als NIS beim GKV-Spitzenverband gemeldet waren und die zwischen dem 1.1.2014 und dem 30.6.2015 beendet wurden. Alle Studien mit diesen Einschlusskriterien fallen unter das 3. Änderungsgesetz des AMG vom 7. August 2013. Durch dieses Vorgehen sind in der Stichprobe auch Registerstudien enthalten sowie angeordnete und freiwillige Unbedenklichkeitsprüfungen, die dem Prinzip der Nicht-Intervention entsprechen. Die 219 identifizierten Studien, die diese Kriterien erfüllten, wurden in eine Liste der Tabellenkalkulationssoftware Excel übertragen. Jede Studie wurde anhand einer zufälligen Zahlenreihenfolge indiziert. Das diente der Randomisierung. Anschließend wurden die Studien anhand dieser Zahlen aufsteigend in eine Liste sortiert. Die ersten 100 Studien der Liste wurden in die Stichprobe aufgenommen. Zeigte sich nachträglich, dass Studien doppelt in der Liste auftauchten oder dass Einschlusskriterien (z. Bsp. falsches Enddatum) nicht erfüllt

waren, dann wurde die nächste Studie der Liste in die Stichprobe eingeschlossen. Es gab drei Doppelmeldungen und eine Studie, die ein falsches Enddatum aufwies.

### **3.5 Aus den Meldeberichten und Kontextinformationen erhobene Variablen**

Im Vorfeld der Erhebung wurde ein standardisierter Erhebungsbogen (siehe Anhang) ausgearbeitet. Tabelle 2 zeigt alle aus den Meldeberichten erhobenen Variablen sowie die Variablen, die zusätzlich aus Kontextinformationen erhoben wurden. Hierzu gehören das Zulassungsdatum und die Verschreibungspflicht, welche aus der gelben Liste erhoben wurden. Für die Prüfung, ob ein Abschlussbericht an die BOB übermittelt wurde, wurden die Datenbanken des BfArM und des PEI genutzt (25, 26).



**Tabelle 2: Erhobene Variablen**

<p>Allgemeine Daten zu den NIS</p> <p>interne Studiennummer des GKV-SV                  Studientitel                  Datum Erstanzeige                  Datum Beginn und Ende                  Studienart                  Studiensponsor                  durchführende Organisation                  Ort der Durchführung                  Beobachtungszeit pro Patient</p> <p>Informationen zu den Arzneimitteln</p> <p>Anzahl beobachteter Präparate                  Handelsname                  Original/ Generikum                  *Zulassungsdatum                  Verschreibungspflicht                  Wirkstoff                  ATC-Code                  *Indikation</p> <p>Teilnehmende Ärzte/ Zentren</p> <p>geplante Zahl                  teilgenommene Zahl                  Fachrichtung                  Niedergelassen/ Klinik                  Patientenzahl pro Arzt/Zentrum</p> <p>Teilnehmende Patienten</p> <p>geplante Zahl                  teilgenommene Zahl                  Patientenrekrutierung</p>	<p>Angaben zur wissenschaftlichen Qualität</p> <p>*Studiendesign                  Kontrollgruppe                  *Fragestellung                  *Zielparameter                  *Stichprobengröße Berechnung                  *Einfluss- und Störgrößen, (Nennung und Diskussion)                  *Ein-/ Ausschlusskriterien                  Archivierungsregelung</p> <p>Angaben zur formalen Qualität:</p> <p>*Regelung der Verantwortlichkeiten                  *Erhebungsinstrumente                  *Regelung der Veröffentlichung der Studienergebnisse                  Berichtsprozess bei UAW                  Beschreibung eines Zeitrahmens                  *Beschreibung Qualitätsmanagment                  *Beschreibung statistische Analyse                  *Beratung durch Ethikkommission                  Patienteneinwilligung                  *Geheimhaltungsklausel</p> <p>Angaben zum Honorar</p> <p>ausgezahltes Honorar pro teilgenommenem Arzt/ Zentrum                  (*)Honorarhöhe pro Visite                  Anzahl Visiten                  (*)Honorarhöhe pro Patient                  Pauschalzahlungen an Arzt/ Zentrum                  zusätzlich vereinbarte Zuwendungen                  *ärztlicher Aufwand (Zeit)                  (*)Plausibilisierung des Honorars</p> <p>*Abschlussbericht beim BfArM/ PEI</p>
--	---

\* Variablen, die zur Einschätzung, ob eine NIS marketingorientiert durchgeführt wurde, dienen

(\*) Variablen, anhand derer eine Auffälligkeitsbewertung des Honorars erfolgte

### 3.6 Indikatoren, die auf ein primäres Marketingziel hinweisen

Auf der Literaturrecherche basierend, wurden folgende Indikatoren definiert, die darauf hinweisen, dass eine AWB als Marketing Instrument eingesetzt wurde:

- **unangemessen hohes Honorar:** Wenn das an den teilnehmenden Arzt gezahlte Honorar nicht im Verhältnis zur tatsächlich geleisteten Tätigkeit steht, besteht die Gefahr, dass es nicht nur als Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der AWB dient, sondern zusätzlich als Anreiz, das untersuchte Präparat vermehrt zu verschreiben. Ein unangemessen hohes Honorar wird deshalb als wichtigster Hinweis für die Nutzung als Marketinginstrument erachtet. Zur Bewertung des Honorars siehe Abschnitt 3.7.
- **vernachlässigbarer Aufwand:** Wenn der, durch die AWB entstehende zusätzliche Aufwand für den teilnehmenden Arzt vernachlässigbar ist, steigt die Gefahr, dass die Aufwandsentschädigung für die AWB als Anreiz dient, das untersuchte Präparat vermehrt zu verschreiben. Da die Behandlung einschließlich Diagnostik und Überwachung bei einer AWB der üblichen ärztlichen Praxis entsprechen muss, kann ein zusätzlicher Aufwand zum Beispiel durch zusätzliche Dokumentation oder die Teilnahme an Schulungen für die AWB entstehen. Als vernachlässigbar wurde der Aufwand angenommen, wenn er als geringer als 15 Minuten eingeschätzt wurde.
- **geringe wissenschaftliche und formale Qualität:** Eine geringe wissenschaftliche und formale Qualität wurden als Hinweis für eine Nutzung der AWB zu Marketingzwecken gesehen, da bei einer geringen wissenschaftlichen und formalen Qualität davon ausgegangen werden kann, dass die Generierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht das primäre Ziel der AWB ist. Basierend auf den Empfehlungen von BfArM und PEI aus dem Jahr 2010 (17) sowie auf der Studie von Jeinsen und Sudhop (2013) (5) wurden aus allen Qualitätskriterien jeweils sechs wissenschaftliche und formale Qualitätskriterien ausgewählt, die für besonders aussagekräftig gehalten wurden (zur Auswahl siehe 3.8). Eine ABW wurde als auffällig gewertet, wenn nur vier oder weniger dieser Kriterien erfüllt waren.

- **Beginn der AWB spät nach Zulassung des Präparats:** Es wird angenommen, dass bei Präparaten, die bereits lange auf dem Markt sind, aus einer AWB kaum neue Erkenntnisse zu erwarten sind. Die Literaturrecherche ergab, dass NIS insbesondere in der Spätphase des Produktlebenszyklus als Marketinginstrument eingesetzt werden, um ein Produkt wiederzubeleben (53). Von Jeinsen und Sudhop (2013) (5) erachteten einen Zeitraum von 10 Jahre nach der Zulassung eines Wirkstoffes als dessen Spätphase. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb AWB zu Originalpräparaten, die länger als 10 Jahre auf dem Markt sind, und Generika, die länger als 5 Jahre auf dem Markt sind, als auffällig bewertet.
- **keine Veröffentlichung der Daten geplant:** Eine fehlende Veröffentlichung der Ergebnisse aus einer AWB spricht gegen einen wissenschaftlichen Zweck dieser AWB und wurde deshalb als Hinweis auf einen Marketingzweck gewertet. Dieses Merkmal wurde als erfüllt angenommen, wenn aus dem Beobachtungsplan keine Planung zur Veröffentlichung in einem wissenschaftlichen Journal ersichtlich war oder wenn 12 Monaten nach Beendigung der AWB kein Abschlussbericht bei der zuständigen Bundesoberbehörde vorlag.
- **Geheimhaltungsklausel:** Enthielt der Mustervertrag eine Klausel zur Geheimhaltung wurde dies aufgrund der entstehenden Intransparenz als Hinweis für einen Marketingzweck gewertet. In einer solchen Geheimhaltungsklausel wird festgelegt, dass teilnehmende Ärzte Ergebnisse durch die AWB nur den pU weiterleiten. Dadurch entsteht insbesondere das Risiko, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht beim BfArM oder PEI, sondern nur an das sponsernde pU gemeldet werden (14, 16).

Jedes dieser Merkmale ist für sich alleine genommen nur eingeschränktes Indiz zu den möglichen Marketingzielen einer ABW, denn ein Kriterium kann aus unterschiedlichen, marketingunabhängigen Gründen zutreffen. Wenn jedoch mehrere Indikatoren zusammentreffen, wird ein Marketingzweck wahrscheinlicher. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb ein Zusammentreffen mehrerer Indikatoren als Anhaltspunkt dafür interpretiert, dass die entsprechende AWB weniger dafür

durchgeführt wurde, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, als dass mit ihr ein Marketingzweck verfolgt wurde.

Die oben genannten Kriterien besitzen unterschiedliche Bedeutung für die Beurteilung der ABW. Ihre Bedeutung wird als Indizkraft bezeichnet. Um der unterschiedlichen Indizkraft der Kriterien Rechnung zu tragen, wurden für die festgelegten Kriterien Punkte vergeben, die als Marketingscore bezeichnet wurden (siehe Tabelle 6 im Abschnitt 4.10).

Teilweise war es für einzelne AWB nicht möglich, das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einiger Kategorien des Marketingscores festzustellen. Dies konnte vorkommen für den Zeitraum zwischen der Zulassung und dem Beginn der AWB, wenn kein bestimmtes Präparat beobachtet wurde. Dies trat auch auf für die Aufwandsbewertung, wenn der Aufwand nicht beschrieben und damit auch nicht einschätzbar war. Für die Geheimhaltungsklausel war der Marketingscore nicht feststellbar, wenn kein Mustervertrag eingereicht worden war. Studien, die keinen Beobachtungsplan übermittelt hatten, bekamen im Marketingscore zwei Punkte für die wissenschaftliche Qualität und einen Punkt für die formale Qualität hinzugefügt. Für jede Studie wurde unter Berücksichtigung der nicht zu erhebenden Merkmale berechnet, wie viele Punkte maximal erreicht werden konnten. Die maximal erreichbare Punktzahl konnte in Schritten von 0,5 Punkten zwischen 6,5 bis 8,5 liegen. Die tatsächlich erreichte Punktzahl wurde durch die für die entsprechende AWB maximal erreichbare Punktzahl dividiert. Durch die Multiplikation mit 100 ergab sich eine Prozentzahl. Je höher diese Prozentzahl ist, desto begründeter ist die Vermutung, dass es sich bei der untersuchten AWB um ein Marketing-Instrument handelt.

### **3.7 Bewertung der Honorarangemessenheit und des Aufwands**

In der Regel wird ein Arzt für die Teilnahme an einer AWB pro Patient vergütet. In einigen AWB findet sich auch eine Pauschale entweder an den teilnehmenden Arzt oder an das teilnehmende Zentrum. Zur Bewertung der Angemessenheit der Honorare wurde ein großzügig bemessener Grenzwert definiert, unterhalb dessen davon auszugehen ist, dass sich das Risiko einer Beeinflussung der Ärzte durch das Honorar vernachlässigen lässt. Der Grenzwert lag bei 250€ pro eingeschlossenem Patient oder bei 100€ durchschnittlich pro Visite oder 150€ für eine einzelne Visite.

Alle darunterliegenden Vergütungen galten ohne weitere Überprüfung als angemessen. Bei einer Pauschale von 250€ und darüber wurde die Angemessenheit geprüft.

Bei Honoraren, die oberhalb des Grenzwertes lagen, wurde anhand des Mustervertrags und Beobachtungsplans geprüft, ob die Honorarhöhe gerechtfertigt war. Dazu wurde der zeitliche Arbeitsaufwand eingeschätzt und davon ausgegangen, dass ein Stundenlohn von 75€ für die ärztliche Tätigkeit in einer AWB als angemessen gelten kann. Diese Vergütungshöhe wurde von der FSA-Schiedsstelle unter Beachtung der GÖA als angemessen erachtet (68). Das BfArM und PEI verweisen auf die Musterberufsordnung und nennen ebenfalls die GÖA als Orientierung für die Angemessenheit des Honorars (17, 18). Die AWB fiel in die Kategorie "Honorar über Grenzwert, aber nicht plausibilisiert", wenn das Honorar über dem Grenzwert lag, aber eine Einschätzung der Angemessenheit nicht vorgenommen werden konnte, da die Vergütungshöhe nicht ausreichend durch das pU plausibilisiert wurde. Diese Studien erhielten einen Punkt im Marketingscore. Ebenfalls einen Punkt erhielten Studien, die keine Angaben zum Honorar machten. Konnte der zeitliche Aufwand eingeschätzt werden und lief das Honorar dabei auf einen Stundenlohn hinaus, der höher als 75€ lag, wurde die AWB eingestuft in die Kategorie "Honorar über dem Grenzwert und durch Aufwand nicht gerechtfertigt". Studien in dieser Kategorie erhielten zwei Punkte im Marketingscore. Wenn der zeitliche Aufwand eingeschätzt werden konnte und ein Stundenlohn von 75€ dabei nicht überschritten wurde, so wurde das Honorar als angemessen bewertet und es wurde kein Punkt im Marketingscore hinzugefügt.

Die Honorarangemessenheit sowie der Aufwand wurde von zwei Ratern unabhängig voneinander eingeschätzt. Bei abweichender Beurteilung führten die beiden Rater eine Diskussion, in welcher sie ihre Entscheidung für die Beurteilung der Angemessenheit begründeten und in allen Fällen zu einem Konsens kamen.

### **3.8 Auswahl der wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien**

Bei der Auswahl der wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien, die in den Marketingscore einfließen, wurde sich an den Empfehlungen des BfArM und PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB aus dem Jahr 2010 orientiert.

Allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Studien lagen die Empfehlungen aus dem Jahr 2010 zugrunde. Dies rechtfertigt die Beurteilung der Qualität anhand dieser Kriterien. Zusätzlich dienten die in der Studie von Jeinsen und Sudhop (2013) (5) erarbeiteten Qualitätskriterien als Orientierung. Dies ermöglichte einen Vergleich der Studienqualität der NIS, die von Jeinsen und Sudhop (2013) analysiert wurden mit den Resultaten des Studienkollektivs, die in der vorliegende Arbeit als Stichprobe untersucht wurde.

Folgende wissenschaftliche Qualitätskriterien wurden festgelegt:

- Definition einer sinnvollen Fragestellung. Folgende Fragestellungen wurden als sinnvoll für eine AWB angesehen:
  1. Sicherheit und UAW
  2. Beobachtung der Anwendung im Alltag
  3. Subpopulationen
  4. Lebensqualität
  5. Compliance
- Definition sinnvoller Endpunkte. Folgende Endpunkte wurden für sinnvoll gehalten:
  1. Anzahl UAW
  2. Laborparameter
  3. klinische Untersuchung
  4. Dosierung
  5. validierter Fragebögen
- Beschreibung von Maßnahmen, um Störgrößen zu kontrollieren
- Berechnung einer Stichprobengröße
- prospektive Kohortenstudie
- Definition von Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende formale Qualitätskriterien, die in den Marketingscore einfließen, wurden festgelegt:

- Erhebungsinstrumente beschrieben
- Qualitätsmanagement beschrieben
- statistische Analyse beschrieben

- Verantwortlichkeiten festgelegt
- durch eine Ethikkommission beraten

### **3.9 Statistische Methoden**

Die Daten wurden mit der Tabellenkalkulationssoftware Excel im Tabellenformat eingegeben. Anschließend wurden sie mit der Statistiksoftware SPSS, Version 23, bearbeitet und deskriptiv ausgewertet. Es wurden der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median mit Interquartilsabstand, das Minimum und Maximum sowie die kategorialen Variablen als Häufigkeiten berichtet. Die Interrater-Reliabilität für die Merkmale "ärztlicher Aufwand" und "Honorarangemessenheit" wurde mit dem Intra-Klassen-Koeffizienten (ICC) berechnet. Nach einer Testung auf Normalverteilung der wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien mit dem Shapiro-Wilk Test wurde die Korrelation von formaler und wissenschaftlicher Qualität mit dem Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten untersucht. Die Signifikanz des Unterschieds zwischen dem Marketingscore von FSA- im Vergleich zu Nicht-FSA Mitgliedern wurde mittels Mann-Whitney-U Test geprüft.

### **3.10 Bias**

Um einen Selektionsbias zu verhindern, wurde eine randomisierte Stichprobe aus den eingeschlossenen Meldungen der GKV-Datenbank gezogen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Eigenschaften der AWB

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die allgemeinen Eigenschaften der AWB. Die Stichprobe enthält sechs angeordnete Unbedenklichkeitsstudien, die nach dem Prinzip der Nicht-Intervention durchgeführt wurden und deshalb nach §63 AMG an die BOB gemeldet und in die Stichprobe aufgenommen wurden. Diese Studien waren zusätzlich genehmigungspflichtig. Es fanden sich außerdem drei freiwillig durchgeführte Post-Authorisation-Studien in der Stichprobe, welche nur nach §63 AMG meldepflichtig waren, aber keiner Genehmigungspflicht unterlagen (vgl. Abschnitt 2.1.3.1). Eine Studie wird unter den AWB aufgeführt, die ihre Daten aus einem Krebsregister entnahm und somit nicht abschließend geklärt ist, ob sie tatsächlich unter die AWB fällt (vgl. Abschnitt 2.1.3.3). Von den sponsernden pU waren 41,6% (37/89) Mitglied im FSA (siehe hierzu auch Abschnitt 4.7.5). Der Beobachtungszeitraum der untersuchten Studien betrug im Median 30 Wochen. In 11 Studien fand sich aber auch ein Beobachtungsraum von unter einer Woche. Für diese 11 Studien wurde die Fragestellung genauer betrachtet, um festzustellen, ob diese sich mit einem Beobachtungszeitraum von unter einer Woche beantworten ließen. Für 9 der 11 Studien ist der kurze Beobachtungszeitraum ausreichend, um die Fragestellung zu beantworten. Für die restlichen zwei Studien ließen die erhobenen Daten keine Beurteilung zu.



**Tabelle 3: Allgemeine Eigenschaften der AWB**

	n	AWB	freiwillige NIS	angeordnete Unbedenklichkeitsstudie		
<b>Studienart</b>	100	91 (91%)	3 (3%)	6 (6%)		
	n	pU	MTU	Universität	Krankenhaus	sonstige
<b>Sponsor</b>	100	89 (89%)	2 (2%)	4 (4%)	1 (1%)	4 (4%)
	n	Sponsor	CRO			
<b>Durchführende Organisation</b>	99	42 (42,4%)	57 (57,6%)			
	n	Ausschließlich Deutschland	International			
<b>Durchführungsort</b>	100	69 (69%)	31 (31%)			
	n	MW (SD)	Median	25.-75.Perz.	Min-Max	
<b>Studiendauer (Wochen)</b>	100	133 (108)	104	52-171	9-581	
	n	MW (SD)	Median	25.-75.Perz.	Min-Max	
<b>Beobachtungszeitraum (Wochen)</b>	100	59 (96)	30	12-72	0-780	
	n	0 <sup>1</sup>	1	2	3	4
<b>Anzahl untersuchter Präparate</b>	98	8 (8,2%)	78 (79,6%)	9 (9,2%)	2 (2%)	1 (1%)
	n	MW (SD)	Median	25.-75.Perz.	Min-Max	
<b>Zeit seit Zulassung</b>	87	5,2 (5,7)	3	1-8	0-28	
	n	MW (SD)	Median	25.-75.Perz.	Min-Max	
<b>Anzahl teilgenommener Ärzte<sup>2</sup></b>	77	84 (115)	41	16-113	1-595	
	n	MW (SD)	Median	25.-75.Perz.	Min-Max	
<b>Eingeschlossene Patienten<sup>2</sup></b>	59	1039 (2224)	253	99-820	14-12691	
	n	MW (SD)	Median	25.-75.Perz.	Min-Max	
<b>Honorar pro Patient (Euro)</b>	94	398,2 (417,8)	242,5	97,5-627,4	0-1875	

<sup>1</sup>AWB wird zu keinem bestimmten Präparat durchgeführt (zum Beispiel ist ein medizinisches Gerät Untersuchungsobjekt, alle Präparate mit bestimmten möglichen UAW werden beobachtet oder alle Medikamente mit einer bestimmten Indikation); <sup>2</sup>in Deutschland  
 AWB Anwendungsbeobachtung, CRO-Clinical Research Organisation, Max, Min, MTU, MW, n, NIS Nicht-interventionelle Studie, Perz., pU pharmazeutisches Unternehmen, SD

## 4.2 Pflichtangaben, die mit dem 3. Änderungsgesetz zum AMG seit dem 1.1.2014 anzuzeigen sind

Ein Anteil von 74% (74/100) der Studien erfüllten die erweiterte Meldepflicht unvollständig. Die Honorarangemessenheit wurde in 55% (55/100) der Studien nicht begründet. In 7% (7/100) der Studien war der Aufwand nicht einschätzbar beschrieben. 23% (23/100) der Studien meldeten keine Zahl der Ärzte, die

tatsächlich teilgenommen hatten und 41% (41/100) keine Zahl der tatsächlich eingeschlossenen Patienten.

### **4.3 Studiendesign**

Der Großteil der Studien (95,8%; 91/95) wurde als einarmige Kohortenstudien durchgeführt, 4,2% (4/95) als zweiarmige Kohortenstudien mit einer Kontrollgruppe. Ein Anteil von 84,2% (80/95) der Studien war prospektiv, 3,2% (3/95) prospektiv mit retrospektivem Anteil und 12,6% (12/95) retrospektiv angelegt.

Die Hälfte der Studien (51%; 51/100) machten Angaben zu der geplanten Anzahl teilnehmender Studienzentren. Sieben davon (13,7%) waren monozentrisch geplant. Im Median wurde geplant 60 Studienzentren je ABW zu beteiligen (IQA 20-125). Die maximale Anzahl geplanter Studienzentren betrug 750.

### **4.4 Fragestellung**

In 94,8% (92/97) der Studien war eine Fragestellung im Beobachtungsplan definiert worden, drei Studien hatten keinen Beobachtungsplan eingereicht und wurden in der Bewertung der Fragestellung deshalb ausgeschlossen. In Abbildung 1 werden die Häufigkeiten der Fragestellungen von den untersuchten AWB dargestellt. Eine Studie konnte dabei mehrere Fragestellungen untersuchen. Am häufigsten wurde nach der Wirksamkeit gefragt (67,40%; 62/92 Studien) und am zweithäufigsten sollte die Sicherheit, seltene UAW oder Interaktionen untersucht werden (59,8%; 55/92 Studien). Eine nach den Definitionen des BfArM und PEI für eine AWB als sinnvoll erachtete Fragestellung fand sich in 93,5% (86/92) der untersuchten Studien.

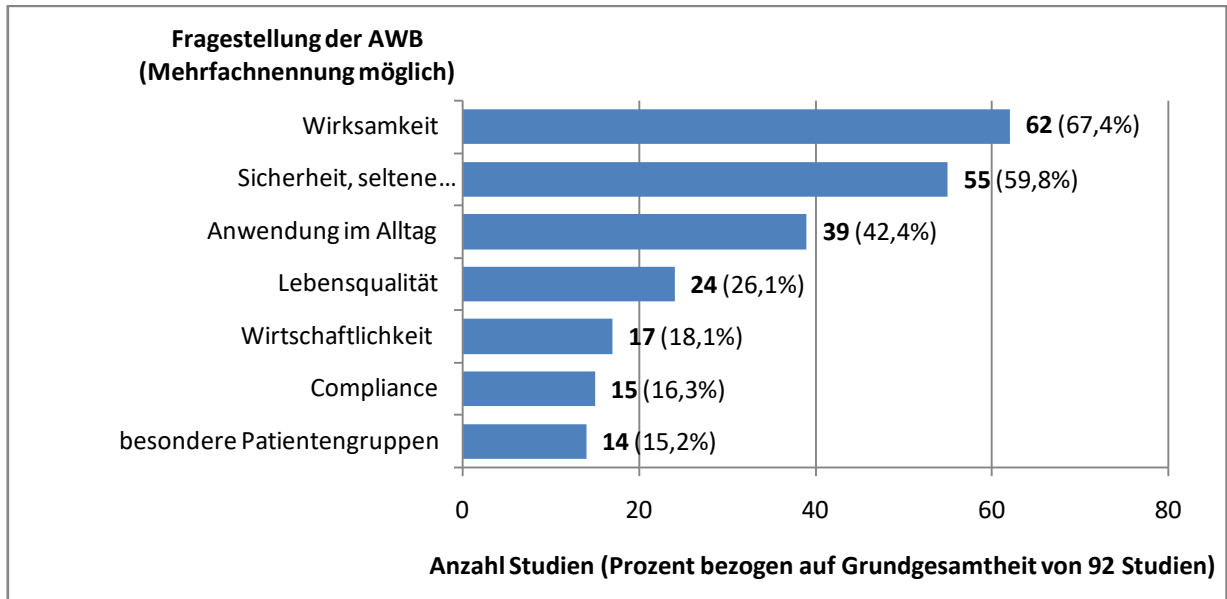


Abbildung 1: Relative Häufigkeit der Fragestellungen der AWB

#### 4.5 Teilnehmende Patienten und teilnehmende Ärzte

In dem untersuchten Studienkollektiv hatten 59 von 100 Studien gemeldet, wie viele Patienten tatsächlich eingeschlossen worden waren. Im Median wurden 253 Patienten pro Studie beobachtet (IQA 99-820).

In 77% der Studien wurde die Anzahl der Ärzte gemeldet, die tatsächlich an der Studie teilgenommen hatten. Im Median nahmen 41 Ärzte an einer Studie teil (IQA 16-113).

In zwei Studien (2/46) stimmte die geplante Zahl der einzuschließenden Patienten mit der Zahl der tatsächlich eingeschlossenen Patienten überein. In 21,7% (10/46) der Studien wurden mehr und in 73,9% (34/46) weniger Patienten eingeschlossen als im Beobachtungsplan angegeben. Die mediane Abweichung zwischen Planzahl und tatsächlich eingeschlossenen Patienten betrug 204 mehr oder weniger (IQA 36,5-751).

Ein Anteil von 34,6% (9/26) der Studien schloss mit mehr Ärzten Verträge ab, als im Beobachtungsplan festgelegt worden war. Ein Anteil von 57,7% (15/26) der Studien erreichte nicht die im Beobachtungsplan festgelegte Anzahl an teilnehmenden Ärzten. Die mediane Abweichung der Planzahl von der tatsächlichen Anzahl an Teilnehmenden betrug 29 Ärzte (IQA 3,5-125). Maximal wurden 405 teilnehmende

Ärzte mehr als geplant und 126 teilnehmende Ärzte weniger als geplant eingeschlossen. Im Mittel dokumentierte ein teilnehmender Arzt die Behandlung von 9,75 Patienten (SD 7,84). Das geplante Verhältnis Patientenzahl pro Arzt betrug im Median 6,5 (IQA 5-10), bei einem Maximum von 30 Patienten pro Arzt.

Abbildung 2 zeigt die Fachrichtungen der Ärzte, an die sich die AWB richteten (manche AWB richteten sich an mehr als eine Fachrichtung). Von den 53 Studien, die innerhalb der Inneren Medizin durchgeführt wurden, adressierten sich 50,9% (27/53) an Ärzte der Fachrichtung Hämato-Onkologie und 15,1% (8/53) an die Fachrichtung Gastroenterologie. Jeweils 7,5% (4/53) der Studien sprachen Kardiologen und Pneumologen an, in 5,7% (3/53) der Studien waren Nephrologen angesprochen. Die restlichen 18,9% (10/53) richteten sich an sonstige Disziplinen der Inneren Medizin (Mehrfacheinstufungen waren möglich).

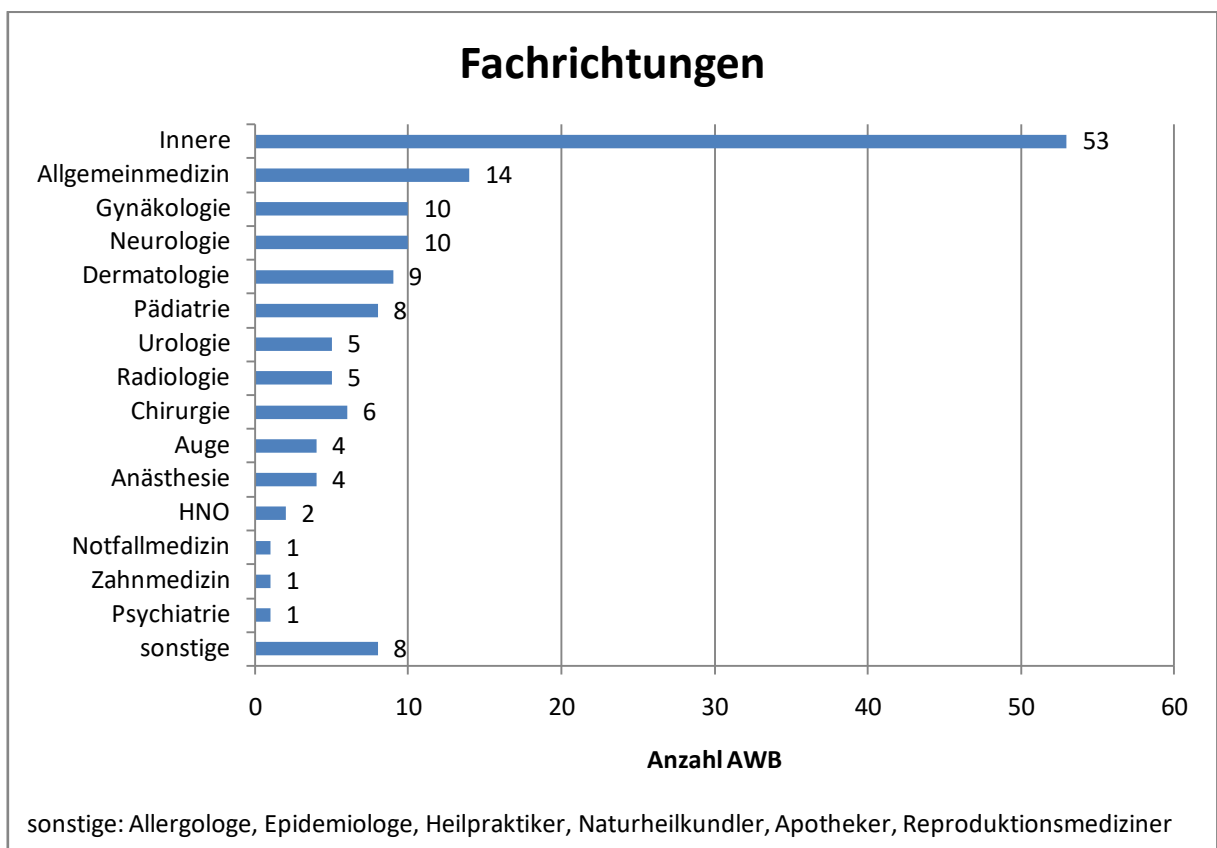


Abbildung 2: Anzahl Studien nach Fachrichtungen (Mehrfachnennung möglich)

## 4.6 Untersuchte Präparate

Der Großteil der Studien untersuchte ein einzelnes Präparat (79,6%; 78/98). In neun Studien (9,2%; 9/98) wurden zwei Präparate beobachtet, in zwei Studien wurden drei Präparate und in einer Studie wurden vier Präparate beobachtet. Ein Anteil von 8,2% der Studien (8/98) war auf kein bestimmtes Präparat fokussiert. Hier handelte es sich zum Beispiel um alle blutgerinnungshemmenden Wirkstoffe oder um eine Registerstudie zu einer bestimmten Erkrankung.

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der insgesamt 108 beobachteten Arzneimittel nach dem ATC-Code auf erster Ebene. Verteilt auf 34 Studien wurden 37 Präparate aus der Gruppe der antineoplastischen und immunmodulierenden Substanzen beobachtet.

In 92,4% (85/92) der Studien wurden verschreibungspflichtige Präparate beobachtet. Ein Anteil von 87,6% (78/89) der Studien untersuchte Originalpräparate.

Zwischen der Zulassung des beobachteten Präparates und dem Beginn der AWB vergingen im Median 3 Jahren (IQA 1-8). Der maximale Abstand zwischen Zulassung und Beginn der AWB betrug 28 Jahre. In der betreffenden Studie wurde der Impfstoff Varilrix auf UAW und Wirksamkeit bei einer speziellen Patientengruppe (rheumatologisch erkrankte Kinder) untersucht. Bei Beginn der AWB waren 13,8% (12/87) der Präparate weniger als ein Jahr zugelassen und 16,1% (14/87) der Präparate bereits länger als 10 Jahre auf dem Markt. Bei einem dieser Präparate handelte es sich um ein Generikum, welches bereits 19 Jahre vor Beginn der AWB zugelassen wurde.

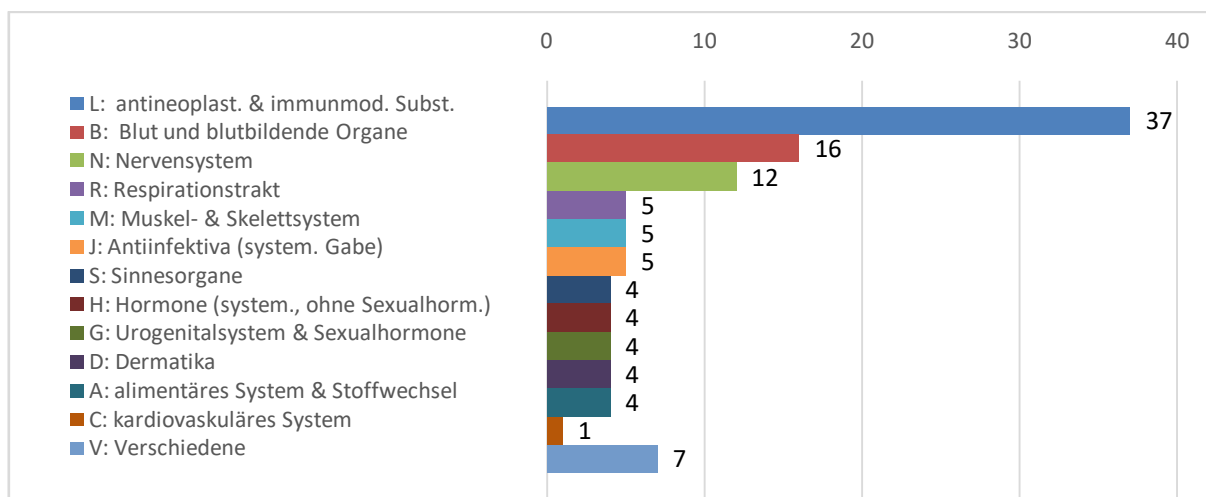


Abbildung 3: Anzahl beobachtete Präparate nach ATC-Code

## 4.7 Wissenschaftliche und formale Qualität

### 4.7.1 Überblick über die wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien

Einige wissenschaftliche Qualitätskriterien wurden von fast allen Studien erfüllt, wie zum Beispiel die Definition einer sinnvollen Fragestellung, welche von 88,7% der Studien (86/97) erfüllt wurde. Die wissenschaftlichen Qualitätskriterien, die am seltensten erfüllt wurden, waren die Diskussion von Einflussvariablen (30,5%; 29/95) und Störvariablen (24,2%; 23/95) sowie die Maßnahmen zum Umgang mit solchen Variablen (23,2%; 22/95). Bei 94,8% (91/96) der Studien fehlte eine Kontrollgruppe und bei 58,8% (57/97) die Begründung des Studiendesigns.

Ein Großteil der formalen Qualitätskriterien wurde von über 80% der Studien erfüllt. Am seltensten war geplant, die Resultate in einer wissenschaftlichen Zeitschrift zu publizieren (in 34,4 % der Studien, 33/96). Die Archivierungsregeln wurden von 64,9% (63/96) der Studien beschrieben. Bei 34% (34/100) der Studien lag eine unvollständige Meldung vor, weil entweder Beobachtungsplan, Mustervertrag oder die abschließende Liste der Teilnehmenden mit Honoraren fehlten.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Erfüllung von Qualitätskriterien der AWB in der aktuellen Studie im Vergleich zu der Studie, die von Jeinsen und Sudhop (2013) (5) durchführten.

Tabelle 4: Qualitätskriterien im Vergleich

Qualitätskriterien	Erfüllt von:	
	von Jeinsen und Sudhop (2013) Erstmeldungen 09/2009-08/2010	Aktuelle Studie Studienende 01/2014-06/2015
<b>Wissenschaftliche Qualität</b>		
Definition einer sinnvollen Fragestellung <sup>1</sup>	89,7% (122/136)	88,7% (86/97)
Definition sinnvoller Endpunkte <sup>2</sup>	72,8% (99/136)	93,7% (89/95)
Definition von Einschlusskriterien	80,9% (110/136)	86,3% (82/95)
Definition von Ausschlusskriterien	67,6% (92/136)	68,4% (65/95)
Diskussion der Einflussgrößen	6,6% (9/136)	30,5% (29/95)
Diskussion der Störgrößen	6,6% (9/136)	24,2% (23/95)
Beschreibung von Maßnahmen, um Störgrößen zu kontrollieren	3,7% (5/136)	23,2% (22/95)
Berechnung einer Stichprobengröße	11% (15/136)	52,6% (50/95)
Prospektive Kohortenstudie	97,8% (133/136)	82,0% (82/100)
Kontrollgruppe	4,4% (6/136)	5,2% (5/96)
Begründung für die AWB als geeignete Studie für die Fragestellung	35,3% (48/136)	41,7% (41/97)
<b>Formale Qualität</b>		
Vom Prüfarzt verwendete Erhebungsinstrumente werden beschrieben	97,8% (133/136)	88,5% (85/96)
Angaben zum Qualitätsmanagement	91,2% (124/136)	79,2% (76/96)
Angaben zur statistischen Analyse	92,6% (126/136)	78,9% (75/95)
Geregelte Verantwortlichkeiten	17,6% (24/136)	87,6% (85/97)
Informationen zur Archivierung	55,9% (76/136)	64,9% (63/97)
Festgelegter Prozess bei auftretenden UAW	95,6% (130/136)	83,3% (80/96)
Beratung durch Ethikkommission	64,7% (88/136)	70,1% (68/97)
Patienteneinwilligung	75% (102/136)	83,3% (80/96)
Beschreibung der Patientenrekrutierung	19,1% (26/136)	40,6% (39/96)
Angaben zur Studiendauer	98,5% (134/136)	89,5% (85/95)
Angaben zur Veröffentlichung der Ergebnisse	55,1% (75/136)	72,9% (70/96)
Geplante Publikation mit Frist	11,8% (16/136)	18,8% (18/96)
Die Kriterien entsprechen denen der Studie von Jeinsen und Sudhop (7) und den Empfehlungen des BfArM und des PEI von 2010 (1).		
<sup>1</sup> Es werden folgende Fragestellungen als sinnvoll für eine AWB angesehen: (1) Sicherheit und UAW (2) Beobachtung der Anwendung im Alltag (3) Subpopulationen (4) Lebensqualität (5) Compliance (vgl. Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen des BfArM und PEI 2010)		
<sup>2</sup> Es werden folgende Endpunkte als sinnvoll angesehen: (1) Anzahl UAW (2) Laborparameter (3) klinische Untersuchung (4) Dosierung (5) validierte Fragebögen (vgl. Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen des BfArM und PEI 2010)		

#### 4.7.2 Auswählte wissenschaftliche Qualitätskriterien

Die jeweils sechs wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien, die für besonders aussagekräftig gehalten werden (vgl. Abschnitt 3.8), wurden näher betrachtet. Im Mittel wurden 3,9 (SD 1,34) und im Median 4 (IQA 3;5) der wissenschaftlichen Qualitätskriterien erfüllt. Ein Anteil von 10% aller untersuchten

Studien erfüllten alle sechs wissenschaftlichen Qualitätskriterien, 23% erfüllten 5 und nur 3% kein einziges Kriterium. In 4% der Studien wurde nur ein Kriterium erfüllt.

#### **4.7.3 Auswählte formale Qualitätskriterien**

Von den sechs ausgewählten formalen Kriterien (vgl. Abschnitt 3.8) wurden im Mittel 4,3 (SD 1,4) erfüllt. Im Median wurden 5 (IQA 4-5) der formalen Qualitätskriterien erfüllt. Von den 100 untersuchten Studien erfüllten 20 Studien alle sechs der formalen Qualitätskriterien, weitere 34 erfüllten 5 Items. Eine Studie erfüllte kein einziges Kriterium und 4 Studien lediglich ein einziges Kriterium.

#### **4.7.4 Korrelation von wissenschaftlicher und formaler Qualität**

Es wurde untersucht, ob die wissenschaftliche Qualität mit der formalen Qualität korrelierte. Dazu wurden die Summen der jeweils sechs Kriterien, die für besonders aussagekräftig gehalten wurden (vgl. Absatz 3.8), für die formale Qualität und für die wissenschaftliche Qualität betrachtet. Die Summen der wissenschaftlichen und formalen Qualität waren jeweils nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk Test signifikant,  $p < 0,01$ ). Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $r$  betrug 0,518. Die Korrelation war zweiseitig getestet signifikant (Signifikanzniveau  $< 0,01$ ).

#### **4.7.5 Einfluss der FSA-Mitgliedschaft**

Der Vergleich von Studien, die von FSA-Mitgliedern gesponsert wurden, mit denen von Nicht-FSA Mitgliedern kann einen Hinweis liefern, ob die Maßnahmen der FSA zur Verbesserung der Qualität von AWB wirksam waren. Zu den wissenschaftlichen und formalen Qualitätskriterien wurde eine Subgruppen-Analyse durchgeführt und die Qualität von Studien betrachtet, die von FSA-Mitgliedern gesponsert wurden. Dies geschah gesondert von der Qualität von Studien, die von Nicht-FSA Mitgliedern gesponsert wurden.

In der Stichprobe wurden 89 Studien von pU gesponsert, darunter fanden sich 37 Studien von Mitgliedern des FSA und 52 Studien von Nicht-FSA Mitgliedern. In manchen Fällen konnten Qualitätskriterien aufgrund eines fehlenden oder unvollständigen Beobachtungsplans nicht ermittelt werden. Dies betraf drei Studien, die von FSA Mitgliedern und zwei Studien, die von Nicht-FSA Mitgliedern gesponsert wurden.



Ein Großteil der wissenschaftlichen Qualitätskriterien wurde von FSA Mitgliedern deutlich häufiger erfüllt als von Nicht-FSA Mitgliedern. Insbesondere in den Kategorien der Diskussion von Einfluss- und Störgrößen sowie der Beschreibung von Maßnahmen um Störgrößen zu kontrollieren und der Begründung für die AWB als geeignete Studie für die Fragestellung, fanden sich bei den von FSA-Mitgliedern gesponserten Studien bessere Ergebnisse. Sie lagen jeweils zwischen 20-30 Prozentpunkten über den Ergebnissen von Nicht-FSA Mitgliedern. In der Definition der Einschlusskriterien zeigte sich kaum ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Eine Definition von Ausschlusskriterien fand sich häufiger bei Studien von Nicht-FSA Mitgliedern. Keine Studie, die von FSA-Mitgliedern gesponsert wurde und die allesamt als prospektive Kohortenstudie durchgeführt wurden, besaß eine Kontrollgruppe. In der Gruppe von Nicht-FSA Mitgliedern wurden 5.9% der Studien (3/52) mit einer Kontrollgruppe durchgeführt. Auch hier fanden sich zum Großteil prospektive Kohortenstudien (90%, 45/50). In der Erfüllung der formalen Qualitätskriterien unterschieden sich die beiden Subgruppen weniger deutlich. Die FSA-Mitglieder erfüllten alle formalen Kriterien mit Ausnahme der "Beratung durch eine Ethikkommission" häufiger als Nicht-FSA Mitglieder (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Häufigkeiten, mit denen die Qualitätskriterien von Studien erfüllt werden, die von FSA Mitgliedern bzw. Nicht-Mitgliedern gesponsert wurden

Qualitätskriterien	Erfüllt von:	
	FSA Mitglieder	Nicht-FSA Mitglieder
<b>Wissenschaftliche Qualität</b>		
Definition einer sinnvollen Fragestellung <sup>1</sup>	100% (34/34)	94,2% (49/52)
Definition sinnvoller Endpunkte <sup>2</sup>	97,1% (33/34)	92% (46/50)
Definition von Einschlusskriterien	88,2% (30/34)	84,0% (42/50)
Definition von Ausschlusskriterien	58,8% (20/34)	74,0% (37/50)
Diskussion der Einflussgrößen	44,1% (15/34)	22,0% (11/50)
Diskussion der Störgrößen	41,2% (14/34)	14,0% (7/50)
Maßnahmen zur Kontrolle von Störgrößen beschrieben	38,2% (13/34)	12,0% (6/50)
Berechnung einer Stichprobengröße	73,5% (25/34)	44,0% (22/50)
Prospektive Kohortenstudie	100% (34/34)	90,0% (45/50)
Kontrollgruppe	0,0% (0/34)	5,9% (3/51)
AWB als geeignet für die Fragestellung begründet	58,8% (20/34)	28,8% (15/52)
<b>Formale Qualität</b>		
Vom Prüfarzt verwendete Erhebungsinstrumente beschrieben	94,1% (30/34)	88,2% (45/51)
Angaben zum Qualitätsmanagement	85,3% (29/34)	76,0% (38/50)
Angaben zur statistischen Analyse	88,2% (30/34)	76,0% (38/50)
Geregelte Verantwortlichkeiten	91,4% (32/35)	86,3% (44/51)
Informationen zur Archivierung	68,6% (24/35)	66,7% (34/51)
Festgelegter Prozess bei auftretenden UAW	88,2% (30/34)	86,0% (43/50)
Beratung durch Ethikkommission	68,6% (24/35)	72,5% (37/51)
Patienteneinwilligung	91,4% (32/35)	80,0% (40/50)
Beschreibung der Patientenrekrutierung	47,1% (16/34)	33,3% (17/51)
Angaben zur Studiendauer	94,4% (32/34)	88,2% (45/51)
Angaben zur Veröffentlichung der Ergebnisse	82,8% (29/35)	70,0% (35/50)
Geplante Publikation mit Frist	45,7% (16/35)	26,0% (13/50)
Die Kriterien entsprechen denen von Jeinsen und Sudhop (2013) und den Empfehlungen des BfArM und des PEI von 2010		
Es werden folgende Fragestellungen als sinnvoll für eine AWB angesehen: (1) Sicherheit und UAW (2) Beobachtung der Anwendung im Alltag (3) Subpopulationen (4) Lebensqualität (5) Compliance (vgl. Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen des BfArM und PEI 2010)		
Es werden folgende Endpunkte als sinnvoll angesehen: (1) Anzahl UAW (2) Laborparameter (3) klinische Untersuchung (4) Dosierung (5) validierte Fragebögen (vgl. Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen des BfArM und PEI 2010)		

## 4.8 Veröffentlichung der Ergebnisse

In den Beobachtungsplänen fand sich für 72,9% (70/96) der Studien eine Regelung zur Veröffentlichung der Ergebnisse, für ein Drittel der Studien (33,3%; 32/96) eine Regelung, die auch eine Frist enthielt. Für 63% (63/100) der Studien wurde innerhalb eines Jahres in der Datenbank des BfArM oder PEI ein Abschlussbericht veröffentlicht. Für 3% (3/100) der Studien konnte eine Publikation in PubMed gefunden werden.

## 4.9 Honorar

Pro Visite wurde im Median ein Honorar von 65€ (IQA 40€ bis 100€) gezahlt. Die mediane Anzahl an Visiten betrug 3 (IQA 2-8). Pro Patient erhielt der teilnehmende Arzt im Median 242€ (IQA 97€ bis 627€). In 21% aller Studien wurde dem Arzt oder dem Zentrum eine zusätzliche Pauschale gezahlt. Diese betrug für den Arzt im Median 292,02€ (IQA 112,50€ bis 441,25€). Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Angemessenheit der gezahlten Honorare. Die Interrater-Reliabilität bei der diesbezüglichen Einstufung lag bei einem ICC von 0,809 (bei der Einschätzung des zu vernachlässigenden Aufwands lag sie bei einem ICC von 0,677).

Von 72 Studien lagen die insgesamt gezahlten Honorar beträge vor. Für eine Studie zahlte der Sponsor im Median für die Honorare der teilnehmenden Ärzte eine Summe von 35.539€ (IQA 14.955€ bis 117.077€). Insgesamt wurden in 72 Studien 10.724.708€ für die Honorare ausgegeben.

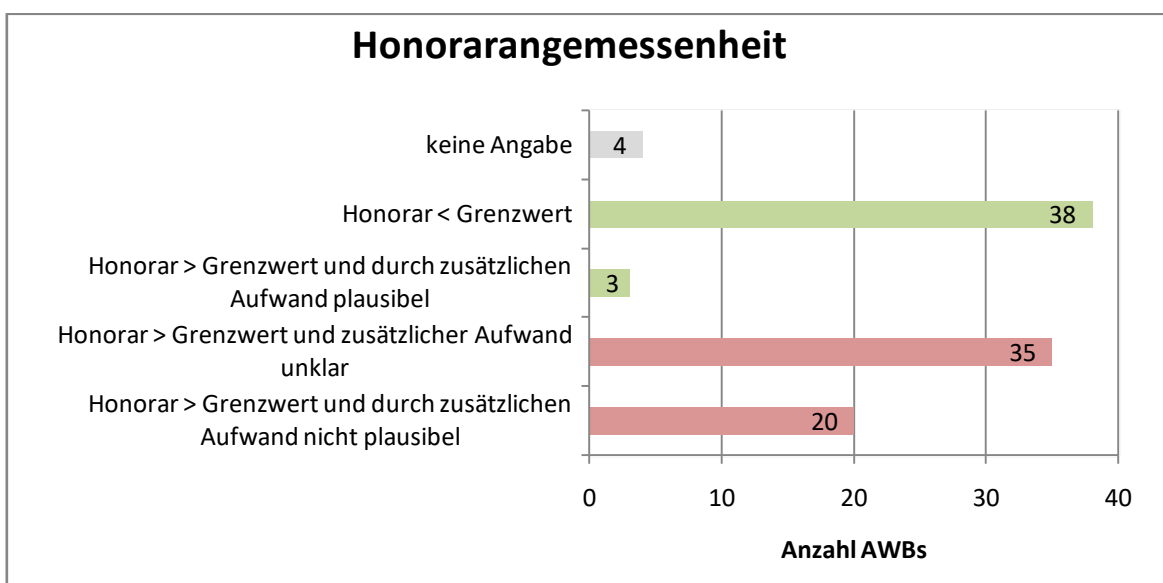


Abbildung 4: Anzahl Studien, eingestuft nach Honorarangemessenheit

## 4.10 Marketingindikatoren

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die von den AWB erfüllten Marketingindikatoren. Zwei Drittel (67%, 67/100) der untersuchten AWB besaßen eine geringe

wissenschaftliche Qualität. Maximal wurden von einer AWB 80% der möglichen Kriterien erfüllt. Im Median waren dies 46,7% der Kriterien (IQA 33,3-60,0%). Drei AWB erfüllten keine der Marketing-Kriterien. Aus Abbildung 5 ergibt sich die Verteilung des Marketingscores.

Tabelle 6: Marketingindikatoren

Marketing-Indikatoren		Bewertung im Marketingscore	Häufigkeit
<b>Unangemessen hohes Honorar</b>	Gar keine Angabe oder Honorar über Grenzwert, aber nicht plausibilisiert	<b>1 P.</b>	39 / 100 (39%)
	Honorar über Grenzwert und durch Aufwand nicht gerechtfertigt	<b>2 P.</b>	20 / 100 (20%)
<b>Medikament schon zu lange auf dem Markt, als dass noch relevante Ergebnisse zu erwarten wären</b>	Originalpräparate (>10J)	<b>1 P.</b>	14 / 76 (18,4%)
	Generika (>5J)		2 / 10 (20%)
<b>Geringe wissenschaftliche Qualität<sup>1</sup></b>	≤ 4/6 erfüllt	<b>2 P.</b>	67 / 100 (67%)
<b>Geringe formale Qualität<sup>2</sup></b>	≤ 4/6 erfüllt	<b>1 P.</b>	46 / 100 (46%)
<b>Vernachlässigbarer Aufwand</b>	Aufwand < 15 min	<b>0,5 P.</b>	6 / 89 (6,7%)
<b>Kein Abschlussbericht bei PEI/ BfArM</b>		<b>0,5 P.</b>	37 / 100 (37%)
<b>Geheimhaltungsklausel im Vertrag</b>		<b>0,5 P.</b>	54 / 95 (56,9%)

<sup>1</sup>Zu den wissenschaftlichen Qualitätskriterien gehören: Definition einer sinnvollen Fragestellung. Dabei werden folgende Fragestellungen als sinnvoll für eine AWB angesehen: (1) Sicherheit und UAW (2) Beobachtung der Anwendung im Alltag (3) Subpopulationen (4) Lebensqualität (5) Compliance; Definition sinnvoller Endpunkte. Es werden folgende Endpunkte als sinnvoll angesehen: (1) Anzahl UAW (2) Laborparameter (3) klinische Untersuchung (4) Dosierung (5) validierte Fragebögen; Maßnahmen beschrieben, um Störgrößen zu kontrollieren; Berechnung einer Stichprobengröße; prospektive Kohortenstudie; Definition von Ein- und Ausschlusskriterien

<sup>2</sup>Zu den formalen Qualitätskriterien gehören: Erhebungsinstrumente beschrieben; Qualitätsmanagement beschrieben; statistische Analyse beschrieben; Verantwortlichkeiten festgelegt; Beratung durch Ethikkommission; geplante Publikation

vgl. Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen des BfArM und PEI 2010 (17)

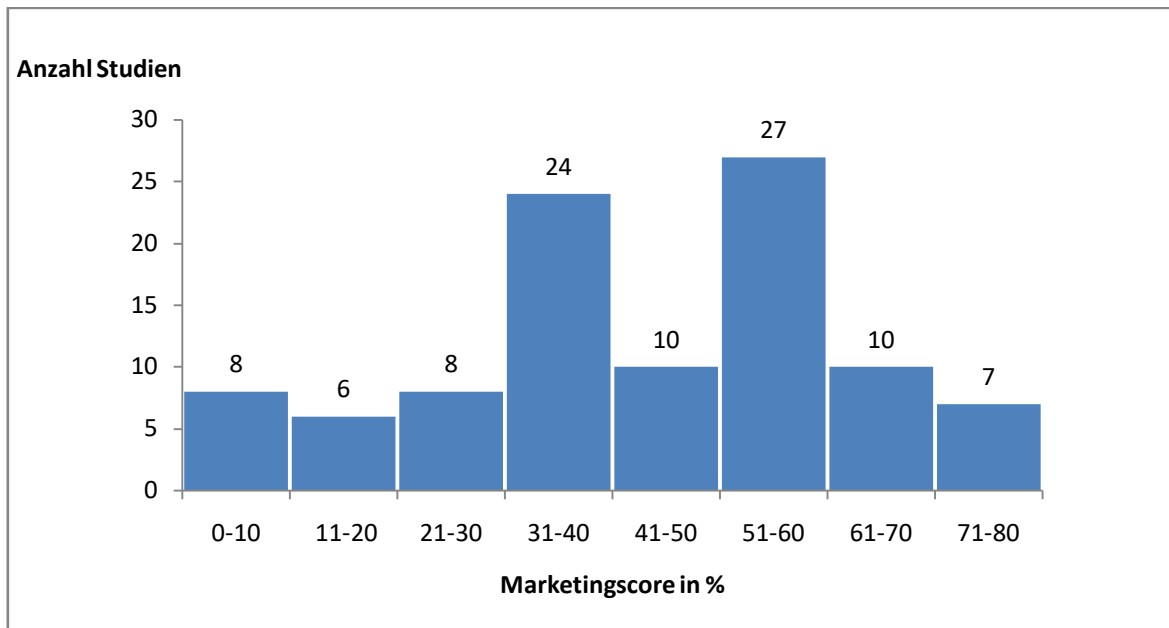


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Marketingscores

#### 4.11 Marketingindikatoren bei Studien, die von FSA-Mitgliedern gesponsert wurden:

Der Marketingscore von Studien, die von FSA-Mitgliedern gesponsert wurden betrug im Median 46% (IQA 0,07-0,80; Mittelwert 43%; SD 0,20), der von Studien, die von Nicht-FSA-Mitgliedern gesponsert wurden, im Median ebenfalls 46% (IQA 0,00-0,80; Mittelwert 41%; SD 0,21). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney U-Test:  $U=864$ ;  $z=-0,372$ ;  $p=0,71$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Qualität von AWB

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals die Qualität von AWB untersucht, die den neuen Meldepflichten des 3. Änderungsgesetzes des AMG vom 7. August 2013 unterliegen. Durch die Auswahl der Kriterien in Anlehnung an vorangegangene Studien zur Qualität von AWB (4, 5, 16) wurde eine Vergleichbarkeit der Qualität derjenigen AWB möglich, die vor den erweiterten Meldepflichten durchgeführt wurden, mit denjenigen AWB, die nach den erweiterten Meldepflichten durchgeführt wurden.

#### 5.1.1 allgemeine Eigenschaften von AWB

Unter den allgemeinen Eigenschaften werden Eckdaten zur Studienfinanzierung, zum Studiendesign, zum beobachteten Präparat und zu teilnehmenden Ärzten und Patienten zusammengefasst (vgl. [Tabelle 3](#) auf S.49). Insgesamt unterscheiden sich die allgemeinen Eigenschaften des Studienkollektivs dieser Arbeit nur geringfügig von den allgemeinen Eigenschaften, die von Jeinsen und Sudhop (2013) (5) sowie Dietrich (2009) (4) charakterisierten.

##### 5.1.1.1 Studienfinanzierung

Der größte Anteil der AWB aus dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit (89%) wurde weiterhin von pU gesponsert. In vorangegangenen Untersuchungen zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Von Jeinsen und Sudhop (2013) fanden einen etwas höheren Anteil von 96% durch pU gesponserte AWB (5). In dem Studienkollektiv von Dietrich (2009) wurden mindestens 73% von pU gesponsert (4). Ein etwas höherer Anteil ist auch bei ihr wahrscheinlich, da weitere 22%, der von ihr untersuchten Studien von CRO angezeigt wurden (4) und sich dahinter meist pU als Sponsoren befinden. In der Stichprobe der vorliegenden Arbeit wurde etwas mehr als die Hälfte (57,6%) der angezeigten Studien von CRO durchgeführt. Eine CRO mit der Durchführung einer AWB zu beauftragen, bedeutet sowohl Vor- als auch Nachteile hinsichtlich den Marketingabsichten von pU. In dem Handbuch zum Pharmamarketing von Trilling (2015) (51) wird erklärt:

Das „Outsourcing“ an eine CRO bietet den Vorteil, dass der Außendienst seine Zeit beim Arzt weiterhin voll für das Verkaufsgespräch nutzen kann und die

AWB einen unabhängigeren, wissenschaftlichen Charakter bekommt. Auf der anderen Seite ist eine AWB auch für den Außendienstmitarbeiter eine gute Gelegenheit für den intensiven Kontakt mit dem Arzt (S.319).

Nicht alle von pU gesponserten AWB sind zu Marketingzwecken entfremdet, doch die Hinweise, dass pU AWB innerhalb der gesetzlichen Rahmenbedingungen zu Marketingzwecken nutzen, sind deutlich. In der weiteren Diskussion wird auf die Marketinghinweise der Studien, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, näher eingegangen. Prinzipiell ist jedoch bereits in der von pU abhängigen Studienfinanzierung ein Hauptproblem der AWB zu sehen. Denn die pU stehen unter dem wirtschaftlichen Druck, mit dem zugelassenen Präparat Umsätze zu erzielen. Dies führt zu Interessenkonflikten, die mit einem Risiko der unangemessenen Beeinflussung auf Verschreibungszahlen einhergehen.

#### 5.1.1.2 Studiendesign

Wie in dem von Dietrich (2009) (4) untersuchten Studienkollektiv, wurde auch in der vorliegenden Arbeit ein Großteil der Studien (91/95) als einarmige Kohortenstudien durchgeführt. Während Dietrich lediglich für 50% der 118 Studien ausreichend Daten vorlagen, um das Studiendesign feststellen zu können (4), konnten in der vorliegenden Arbeit 95% der Studien eingeordnet werden. Der Anteil der retrospektiven Studien lag mit 12% deutlich höher als bei Dietrich (1%) (4) und auch höher als bei von Jeinsen und Sudhop (2%) (5). In den Empfehlungen von BfArM und PEI (2010) wird die prospektive Kohortenstudie als Studiendesign für AWB empfohlen (17). In den Neuerungen von 2019 schließen das BfArM und PEI retrospektive Studiendesigns sogar für AWB aus (18). Eine höhere Zahl von retrospektiven AWB in der vorliegenden Arbeit könnte also bedeuten, dass die Empfehlungen der BOB weniger Beachtung erhielten. Dies wäre eine negative Entwicklung. Jedoch könnte auch in die andere Richtung argumentiert werden, dass ein retrospektives Studiendesign weniger Potential für Beeinflussung auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte bietet und deshalb positiv zu sehen wäre. Schließlich wäre die Behandlung bei Durchführung der AWB bereits abgeschlossen und es würden lediglich die Daten retrospektive genutzt. Dadurch entfällt das Risiko, dass die Behandlungsentscheidung durch die AWB beeinflusst werden könnte. Allerdings könnte ein retrospektives Studiendesign eine schlechtere Datenqualität bedeuten. Der sogenannte Recall-Bias beschreibt einen systematischen Fehler, der durch verzerrte Erinnerungen entsteht und für den retrospektive Studien besonders

anfällig sind (69). Um diesen Recall-Bias klein zu halten, werden begleitende Studien durchgeführt (prospektiv), wie es auch die Empfehlungen des BfArM und PEI fordern (18). Auch in dem Marketingscore, der in der vorliegenden Arbeit entwickelt wurde, wurde das Studiendesign einer prospektiven Kohortenstudie aus diesen Gründen als eines der Kriterien für eine gute wissenschaftliche Qualität gewertet.

Für etwa die Hälfte der untersuchten Studien wurde die geplante Anzahl teilnehmender Studienzentren angegeben. Eine Minderheit (7 Studien) wurde monozentrisch geplant. Im Median wurden 10 Patienten von einem Zentrum eingeschlossen (IQA 6;30). Wenn von vielen Zentren jeweils nur wenige Patienten eingeschlossen werden, weist das auf Marketinginteressen im Zusammenhang mit einer AWB (43, 44, 47). Damit sorgen pU für einen großen Kreis an Ärzten, die das zu beobachtende Arzneimittel kennenlernen. Aus wissenschaftlicher Sicht ließe sich der erhöhte Aufwand einer multizentrischen Studie begründen, wenn sich die Patientenkollektive an den verschiedenen Standorten stark unterscheiden würden. Mit den für diese Arbeit erhobenen Daten lässt sich diese Begründung weder widerlegen noch verifizieren. Jedoch erscheint es unwahrscheinlich, dass sich die Patientenkollektive innerhalb Deutschlands so stark unterscheiden und die pU deshalb ein multizentrisches Design planen. Wahrscheinlicher ist, dass pU die Studie und mit ihr das beobachtete Präparat in verschiedenen Kreisen bekannt machen möchten.

Wie in vorangegangenen Studien (4, 5) so schloss auch in dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit eine Minderheit an Studien eine Kontrollgruppen ein (in der vorliegenden Arbeit insgesamt 5 von 100 Studien). Dieses Ergebnis zeigt, dass weiterhin ein Großteil der AWB ein Studiendesign aufweist, das ungeeignet für die Beantwortung ihrer Fragestellung ist. Denn in zwei Drittel (62/92) der untersuchten Studien sollte die Frage nach der Wirksamkeit mit der AWB beantwortet werden. Dies ist ohne Kontrollgruppe jedoch nicht möglich (4, 15, 39).

#### 5.1.1.3 Fragestellung

Eine klare Fragestellung und entsprechende Endpunkte waren in den meisten Studien definiert. Der Großteil der Studien untersuchte Fragestellungen, die vom BfArM und PEI für AWB als sinnvoll erachtet werden. Am häufigsten fanden sich in den untersuchten AWB allerdings die Fragestellungen nach der Wirksamkeit des



beobachteten Präparates (67,4%) gemeinsam mit der Fragestellung nach unerwünschten Nebenwirkungen (59,8%). Das deckt sich mit den vorangegangenen Studien (4, 5). Dabei ist jedoch insbesondere die Fragestellung nach der Wirksamkeit für das Design einer AWB ohne Kontrollgruppe und ohne Randomisierung ungeeignet und wird auch nicht vom BfArM und PEI als Ziel einer AWB empfohlen (4, 15, 17, 39, 70, 71). Falls bei der Zulassung eines Präparates noch nicht ausreichend Daten über die Wirksamkeit vorliegen und diese nachgereicht werden sollen, so kann eine PAES angefordert werden (§28 Absatz 3a Satz 6 AMG). Eine angeordnete PAES ist genehmigungspflichtig. PAES können außerdem auch freiwillig von pU durchgeführt werden. Sie können das gleiche Studiendesign wie AWB aufweisen, haben aber zudem die Möglichkeit, als klinische Studien durchgeführt zu werden und können somit eine Randomisierung in ihr Studiendesign integrieren (72). Für Fragen nach der Sicherheit eines Präparates, welche nicht vollständig vor Zulassung beantwortet werden konnten, kann eine PASS erfolgen (§4 Absatz 34 AMG), die äquivalent zur PAES sowohl als NIS als auch als klinische Studie durchgeführt werden kann (72). Fragen nach bislang unbekanntem Nebenwirkungen zum Beispiel in Subpopulationen oder nach Langzeitnebenwirkungen müssen somit nicht zwingend durch eine AWB beantwortet werden, sondern es gibt Alternativen, die weniger anfällig für die Ausnutzung zu Marketingzwecken sind und die durch die Möglichkeit von Randomisierung auch im Studiendesign Chancen bieten, die eine AWB nicht zulassen würde.

In einem Fünftel der untersuchten Studien der vorliegenden Arbeit wurde die AWB zur Untersuchung der Wirtschaftlichkeit durchgeführt, dies entspricht keiner vom BfArM und PEI empfohlenen Fragestellung für AWB (17). Bei einer AWB, die zur Untersuchung der Wirtschaftlichkeit durchgeführt wird, werden nützliche Daten für die Marketingabteilung eines pU gesammelt. Dies spricht für eine Durchführung der AWB zu Marketingzwecken. Dieser Marketingzweck könnte auch indirekt sein, das heißt, die AWB selbst wird nicht zur Steigerung von Verschreibungszahlen genutzt, sondern generiert Daten, mittels derer ein Marketing angepasst werden könnte.

#### 5.1.1.4 Beobachtungszeiträume

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Studien wiesen einen Beobachtungszeitraum des einzelnen teilnehmenden Patienten im Median von 30 Wochen auf und lagen damit über den von Hasford und Lamprecht (ca. 8 Wochen),

von Jeinsen und Sudhop (ca. 25 Wochen) und den von Dietrich (ca. 20 Wochen) festgestellten medianen Beobachtungszeiträumen (4, 5, 15). In dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit zeigten sich starke Unterschiede im Beobachtungszeitraum. Elf Studien sahen einen Beobachtungszeitraum unter einer Woche vor. Eine Studie mit retrospektivem Design hingegen untersuchte einen Beobachtungszeitraum von über 15 Jahren. Hasford und Lamprecht hatten eine zu kurze Beobachtungsdauer, die für das Auftreten von UAW oder für die Beurteilung eines Therapieansprechens nötig sei, bemängelt (15). Dietrich hatte sich die einzelnen Beobachtungsräume in Bezug auf das untersuchte Präparat angeschaut und kam zu dem Schluss, dass der Untersuchungszeitraum für 87% (52/60) der AWB so gewählt worden war, dass ein Ansprechen auf die Therapie zu erwarten war (4). Für die restlichen 8 Studien konnte sie dies aufgrund fehlender Angaben nicht bestimmen (4). In der vorliegenden Studie wurden die Beobachtungszeiträume nicht systematisch mit der Fragestellung und dem Präparat abgeglichen. Bei den Studien mit einem Beobachtungszeitraum von unter einer Woche konnte aus den erhobenen Daten analysiert werden, dass dieser in 9 von 11 Fällen ausreichte. Für die zwei verbliebenen Studien reichten die erhobenen Daten nicht zur Beurteilung aus. Die Beobachtungszeiträume waren in der vorliegenden Studie im Allgemeinen länger als in den Studien von Dietrich (4) und von Hasford und Lamprecht (15). Es ist deshalb zu vermuten, dass hinsichtlich der Beobachtungszeiträume inzwischen eine Verbesserung bei den ABW eingetreten ist. Ausreichend lange Beobachtungszeiträume sind wichtig, wenn es um UAW geht oder ein ausreichend langer Zeitraum erforderlich ist, damit eine Therapie überhaupt ansprechen kann.

### **5.1.2 formale Qualität**

Die formale Qualität der ABW, insbesondere das Meldeverhalten verbesserte sich in den letzten Jahren. Das zeigte der Vergleich der ABW aus dem Jahr 2005, die Dietrich (2009) (4) untersuchte und die ABW aus den Jahren 2009/2010, die von Jeinsen und Sudhop (2013) (5) untersuchten, mit dem Studienkollektiv, das dieser Arbeit zugrunde liegt. Während bei den 118 von Dietrich (4) analysierten AWB, weniger als die Hälfte einen Beobachtungsplan eingereicht hatte (49,2%), war dies in dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit bei 95% der AWB der Fall. Hierbei muss beachtet werden, dass die von Dietrich untersuchten Studien noch nicht dem 15. Änderungsgesetz des AMG unterlagen, mit welchem 2009 das Einreichen eines

Beobachtungsplanes zur Pflicht wurde. Alle Studien aus dem Studienkollektiv, welches von Jeinsen und Sudhop (5) untersuchten, fielen bereits unter dieses Änderungsgesetz. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Studien unterlagen zusätzlich alle den erweiterten Meldepflichten von August 2013. Diese Entwicklung könnte die Verbesserung des Meldeverhaltens aufgrund der gesetzlichen Veränderungen erklären.

Das Studienkollektiv, welches von Jeinsen und Sudhop (5) untersuchten, wurde genauer mit dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit verglichen (siehe auch Tabelle 4 in Abschnitt 4.7.1). In der formalen Qualität unterschieden sich die untersuchten Studien nicht wesentlich. Die Unterschiede lagen im Bereich von 10% in wechselnde Richtung. Eine deutliche Verbesserung zwischen dem Studienkollektiv, welches von Jeinsen und Sudhop (5) untersuchten, und dem Studienkollektiv dieser Arbeit zeigte sich in einer besseren Regelung der Verantwortlichkeit (in 17,6% der Studien von Jeinsen und Sudhop und in 87,6% der Studien dieser Arbeit beschrieben) und in der Beschreibung der Patientenrekrutierung (19,1% der Studien von Jeinsen und Sudhop und in 40,6% der Studien dieser Arbeit). Eine weitere leichte Verbesserung ließ sich im Umgang mit den Ergebnissen feststellen. Von Jeinsen und Sudhop (5) fanden in etwas mehr als der Hälfte, der von ihnen gesichteten Beobachtungsplänen, Angaben zur Veröffentlichung der Ergebnisse. In den für diese Arbeit gesichteten Beobachtungsplänen fanden sich hierzu bei über 70% der Studien Angaben. Auch eine Publikation mit Frist wurde von etwas mehr Studien (7 Prozentpunkte) im Beobachtungsplan genannt. Die Verbesserungen finden sich in formalen Kriterien, die bereits vor den erweiterten Meldepflichten gefordert waren. Sie weisen auf eine Verbesserung in der Durchführung der AWB im Laufe der Zeit hin oder auf ein verbessertes Meldeverhalten. Von Jeinsen und Sudhop (5) untersuchten in ihrem Studienkollektiv nur solche AWB, für die das BfArM die zuständige BOB darstellte, während in der vorliegenden Arbeit auch Studien, für die das PEI zuständig war, eingeschlossen waren. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die Unterschiede durch das unterschiedliche Studienkollektiv erklärt werden können, da für alle AWB der gleiche gesetzliche Rahmen und die gleichen Empfehlungen gelten, welche gemeinsam von BfArM und PEI herausgegeben wurden (17).

Inwieweit die im Beobachtungsplan beschriebenen formalen Qualitätskriterien tatsächlich umgesetzt wurden, lässt sich zum Großteil nicht ermitteln. Für die Planung einer Publikation wurde dies mittels einer Recherche in Pubmed versucht. Während zumindest bei 18 von 100 Studien eine geplante Publikation mit Frist im Beobachtungsplan festgehalten war, konnte nur für 3 Studien tatsächlich eine Publikation in Pubmed gefunden werden. Diese Differenz könnte ein Hinweis darauf sein, dass die im Beobachtungsplan beschriebenen Qualitätskriterien nicht in allen AWB tatsächlich umgesetzt werden.

### **5.1.3 wissenschaftliche Qualität**

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Qualität zeigten sich sehr heterogene Ergebnisse; wobei die einzelnen Kriterien von 5% bis 97% der AWB erfüllt wurden. Dabei fehlte am häufigsten eine Kontrollgruppe (in 95% der Studien). Eine klare Fragestellung und entsprechende Endpunkte waren dagegen meist definiert. Tendenziell erfüllten in der vorliegenden Studie mehr AWB die wissenschaftlichen Qualitätskriterien als von Jeinsen und Sudhop (2013) (5) feststellen konnten (vgl. auch Tabelle 4). Besonders deutlich ist dieser Unterschied bei der Beschreibung von Einfluss- und Störgrößen sowie von Maßnahmen zur Kontrolle von Störgrößen. Bei von Jeinsen und Sudhop (5) erfüllten nur jeweils 4% bis 7% der AWB diese Kriterien, in der vorliegenden Studie dagegen 23% bis 30%. Dies ist zwar eine deutliche Verbesserung, jedoch weiterhin noch kein befriedigender Anteil. Im Vergleich mit dem Studienkollektiv, welches Dietrich (2009) (4) untersuchte, erreichte das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit in allen wissenschaftlichen Kriterien ein besseres Ergebnis. Diese Verbesserung ist möglicherweise das Resultat der gesetzlichen Veränderungen der letzten 10 Jahre sowie auch der detaillierteren Empfehlungen von BfArM und PEI (17). So galten für das Studienkollektiv von Dietrich (4) noch die Empfehlungen des BfArM und PEI von 1998 (73). Ein Grund für die bessere Studienqualität von AWB im Laufe der letzten Jahre ist möglicherweise auch die höhere Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit. Die öffentliche Diskussion über AWB und ihren Nutzen (9-11) könnte dafür gesorgt haben, dass zumindest auch wissenschaftliche Erkenntnisse mit AWB öffentlich gezeigt werden müssen.

Doch trotz der Verbesserungen in den letzten Jahren zeigt auch die vorliegende Arbeit weiterhin erhebliche Defizite in der wissenschaftlichen Qualität. So erfüllten

nur 33% (33/100) der Studien mindestens vier von den sechs wissenschaftlichen Kriterien, die für den Marketingscore ausgewählt wurden (vgl. Abschnitt 3.8). Es gab dabei keine Studie, die alle wissenschaftlichen Qualitätskriterien erfüllen konnte. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass pU mit AWB zumindest auch andere Ziele als die Gewinnung von wissenschaftlichen Erkenntnissen verfolgen. Denn wären wissenschaftliche Erkenntnisse ihr primäres Ziel, ist davon auszugehen, dass pU in der Lage wären, die Studien unter hohem wissenschaftlichem Qualitätsstandard durchzuführen, wie sie es auch für klinische Studien sind (74).

In der Subgruppenanalyse zur Qualität von AWB, die von FSA- beziehungsweise Nicht-FSA-Mitgliedern durchgeführt wurden, zeigte sich sowohl in den wissenschaftlichen als auch in den formalen Kriterien eine bessere Qualität bei den Studien, die von FSA-Mitgliedern durchgeführt wurden. Die von Nicht-FSA-Mitgliedern durchgeführten Studien lagen zum Großteil zwischen 5 bis 15 Prozentpunkten unter den Studien, die von FSA-Mitgliedern durchgeführt wurden. In den wissenschaftlichen Kriterien, die die statistischen Methoden der AWB betreffen sowie auch in der Begründung, dass eine AWB das geeignete Studiendesign für die jeweilige Fragestellung darstellt, zeigten sich die größten Unterschiede. Studien von Nicht-FSA-Mitgliedern erfüllten dabei um jeweils ca. 30 Prozentpunkte seltener diese Kriterien. Um wenige Prozentpunkte mehr der Studien von Nicht-FSA-Mitgliedern sahen eine Beratung durch eine Ethikkommission vor. Keine der Studien, die von FSA-Mitgliedern durchgeführt wurde, enthielt eine Kontrollgruppe in ihrem Studiendesign. Dahingegen besaßen drei der Studien aus der Gruppe der von Nicht-FSA-Mitgliedern durchgeführten AWB eine Kontrollgruppe (5,8%, 3/51). Dies könnte daran liegen, dass eine Kontrollgruppe weder Bestandteil der Empfehlungen zur Durchführung von AWB des BfArM und PEI ist, noch Teil des FSA-Kodexes ist (17, 22). Die insgesamt bessere wissenschaftliche und formale Qualität von den Studien, die durch FSA-Mitglieder durchgeführt werden, kann als Hinweis gesehen werden, dass die Maßnahmen des FSA wirksam sind. Jedoch gibt es auch bei den Studien der FSA-Mitglieder Qualitätskriterien, die von weniger als der Hälfte der Studien erfüllt wurden. Hierzu gehören die geplante Publikation (45,7%, 16/35) und die statistischen Methoden wie eine Diskussion der Einfluss- und Störgrößen und eine Fallzahlplanung. Nur ca. 40% der Studien erfüllten diese Kriterien. Es kann somit gefolgert werden, dass FSA-Mitglieder zwar Studien mit einer besseren

wissenschaftlichen und formalen Qualität durchführen, doch auch diese in einigen Bereichen noch Optimierungspotenzial aufweisen.

#### **5.1.4 Korrelation zwischen formaler und wissenschaftlicher Qualität**

Die formale Qualität der Beobachtungspläne korrelierte positiv mit ihrer wissenschaftlichen Qualität. Unternehmen, die sich an die Meldepflichten halten, beachten offenbar auch in den Beobachtungsplänen die Empfehlungen von BfArM und PEI. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich aus der Korrelation jedoch nicht ableiten. Die Korrelation könnte aber nützlich sein, um gezielter AWB mit niedriger wissenschaftlicher Qualität herauszufiltern, denn die formalen Qualitätskriterien lassen sich einfacher prüfen.

#### **5.1.5 teilnehmende Ärzte und teilnehmende Patienten**

Alle in der Stichprobe enthaltenen Studien der vorliegenden Arbeit hätten die teilnehmenden Ärzte und die Anzahl der eingeschlossenen Patienten melden müssen (§67 Absatz 6 Satz 6 AMG). Dieser Pflicht waren jedoch jeweils nur etwa zwei Drittel der AWB nachgekommen. Die Anzahl der teilnehmenden Ärzte pro Studie variierte zwischen einem Arzt und maximal 594 Ärzten, bei einem Median von 41 Ärzten pro Studie. Damit lag die Anzahl an teilnehmenden Ärzten pro Studie deutlich niedriger als in vorangegangenen Studien, in denen ein Median von 321 Ärzten (Dietrich (4)), beziehungsweise von 120 Ärzten (von Jeinsen und Sudhop(5)) festgestellt wurde. Die Anzahl der Patienten, die eingeschlossen werden sollten, lag, ähnlich wie in früheren Studien, bei einem Median von 600 Patienten. Allerdings waren in der Vergangenheit deutlich größere Studien mit bis zu 75 000 Patienten beschrieben worden (16). Diese Teilnehmerzahl lag fünfmal über der maximalen Anzahl von Patienten, die in dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit gefunden wurde.

Ein Verhältnis von wenigen Patienten pro Arzt, in einem multizentrischen Setting mit vielen Ärzten, konnte in den bekannten Seeding Trials gefunden werden (44, 46, 47). Der Marketinggedanke hinter diesem Vorgehen ist nachvollziehbar. Es sollen möglichst viele Ärzte mit dem in der AWB untersuchten Produkt in Berührung kommen, am besten positive Erfahrungen damit sammeln und weiteren Kollegen davon erzählen. Aus wissenschaftlicher Sicht ist der größere Aufwand, den ein kleines Verhältnis von Patienten pro Arzt bedeutet, in den meisten Fällen nicht

gerechtfertigt. In dem bekannten Seeding Trial ADVANTAGE war bei einer Gesamtzahl von 600 Untersuchern ein Verhältnis von 6 Patienten pro Untersuchungszentrum vorgesehen. In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein sehr ähnliches medianes Verhältnis von 6,5 Patienten pro Arzt berechnen. Von Jeinsen und Sudhop (2013) stellten ein medianes Verhältnis von 5 Patientinnen und Patienten pro Arzt fest (5). In dem Studienkollektiv von Spelsbergs et al. (2017) zeigte sich eine mediane Ratio der Patienten zu Ärzten von 8 (16). Damit liegen die Zahlen in der gleichen Größenordnung wie bei der ADVANTAGE Studie, der ein Marketingzweck nachgewiesen wurde (44).

Auffällig bei den Zahlen der teilnehmenden Patienten sowie der teilnehmenden Ärzte war, dass sich die geplante Zahl in den meisten Fällen von der tatsächlichen Teilnehmerzahl unterschied. In nur zwei Studien stimmte sie überein. Fälle, in denen weniger Patienten oder Ärzte eingeschlossen wurden, können mit Rekrutierungsschwierigkeiten erklärt werden. In einem Fünftel der Fälle wurden jedoch mehr Patienten eingeschlossen als im Beobachtungsplan vorgesehen war. In einer einzelnen Studie wurden sogar 4486 Patienten mehr eingeschlossen, als ursprünglich vorgesehen. Die Teilnehmerzahl der Ärzte fiel in einem Drittel der untersuchten Studien höher aus als ursprünglich geplant. Diese Diskrepanz zwischen geplanter Teilnehmerzahl und tatsächlich einbezogenen Patienten bzw. Ärzten ist auffällig. Aus wissenschaftlicher Sicht lassen sich solche (kosten-)aufwändigen Umstellungen einer Studie nicht begründen. Es könnte eher ein Hinweis darauf sein, dass die jeweiligen pU die betreffende Studie ausgeweitet haben, weil sie von einem Verschreibungsanstieg profitierten. Eine Erhöhung um wenige Patienten könnte sich alternativ auch durch organisatorische Schwierigkeiten erklären. Es ist vorstellbar, dass die Ärzte nicht direkt davon erfahren, wenn die geplante Patientenzahl erreicht ist, und somit noch weitere Patienten einschlossen. Gegen diese Vermutung spricht jedoch, dass die Abweichung von der geplanten Patientenzahl in der Regel sehr hoch war. Nur bei zwei Studien war die Abweichung geringer als 10 Patienten. Auch ist unwahrscheinlich, dass organisatorische Gründe die Erhöhung der Ärztezahlen erklären. Die wahrscheinlichste Erklärung bleibt daher eine Ausweitung der betreffenden Studie aus Marketingzwecken.

### 5.1.6 Fachrichtungen

Die Innere Medizin ist weiterhin die Fachrichtung, in der die meisten AWB (37,6%) durchgeführt werden. Dieser Anteil liegt in der gleichen Größenordnung, wie in vorangegangenen Studien (4, 5). Sowohl Dietrich (2009) als auch von Jeinsen und Sudhop (2013) konnten innerhalb der Inneren Medizin die Hämatologie als den Schwerpunkt identifizieren, in dem die meisten AWB durchgeführt werden (4, 5). Mit den Daten der vorliegenden Arbeit kann dies bestätigt werden. Etwas mehr als die Hälfte (50,9%) der AWB aus der Inneren Medizin untersuchte Arzneiprodukte aus der Hämato-Onkologie. Produkte aus der Hämato-Onkologie sind häufig besonders teuer (75). Es könnte somit sein, dass pU ein besonders großes Interesse an ihrer Vermarktung besitzen. Eine Verzerrung könnte dadurch erfolgen, dass besonders viele Neuzulassungen in der Hämato-Onkologie erfolgen. Im Jahr 2015 betrug der Anteil von Onkologika an den Neuzulassungen 32% (75). Damit würden sich auch mehr Fragestellungen, die sich prinzipiell durch eine AWB beantworten lassen, ergeben.

### 5.1.7 untersuchte Präparate

Die Grundeigenschaften der Präparate, die in dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, unterschieden sich unwesentlich von den Grundeigenschaften der Präparate in den durch Dietrich (2009) und durch von Jeinsen und Sudhop (2013) untersuchten Studien (4, 5). So handelte es sich weiterhin bei den meisten Präparaten (87,6%) um Originalpräparate und der überwiegende Teil (92%) unterlag der Rezeptpflicht. Die Kosten, der in den AWB beobachteten Präparate, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht. Wie in vorangegangenen Studien (4, 5) wurden jedoch weiterhin auffällig viele Studien (34%) zu antineoplastischen Präparaten und Biologicals durchgeführt, bei denen es sich um eine besonders teure Medikamentengruppe handelt (75). Die Zeit zwischen der Zulassung eines Präparats und dem Beginn der AWB betrug im Median 3 Jahre. Die Studie von Dietrich (2009) fand für diesen Zeitraum einen Median von 5,7 Jahren (4). Der Abstand zwischen Zulassungsdatum und Beginn der AWB ist als Hinweis für einen Marketingzweck von Interesse. Wenn ein Produkt bereits sehr lange auf dem Markt ist, sind weniger neue Erkenntnisse hinsichtlich UAW zu erwarten. In dem untersuchten Studienkollektiv fand sich bei 16% der Präparate ein Zulassungsdatum, welches mehr als 10 Jahre vor Beginn der AWB lag. Eine der Studien untersuchte



den Wirkstoff "Ibuprofen" 19 Jahre nach seiner Zulassung auf UAW und Wirksamkeit. Hierbei sind keine neuen Erkenntnisse zu erwarten, die eine AWB notwendig machen. NIS und Phase IV Studien werden in dem Handbuch für Pharmamarketing von Umbach als verkaufsfördernde Strategien genannt, die nicht direkt nach Markteinführung, sondern in der Spätphase des Produktlebenszyklus zu bevorzugen sei (53). Eine verkaufsfördernde Maßnahme lässt sich jedoch auch bei Studien mit einem kürzeren Abstand zwischen Zulassung des Präparats und Beginn der AWB nicht ausschließen. Schließlich können insbesondere die ersten zehn Jahre nach Zulassung als entscheidend für den wirtschaftlichen Erfolg eines Arzneimittels gesehen werden, solange gilt durchschnittlich der Patentschutz nach der Zulassung (53).

#### **5.1.8 Veröffentlichung der Ergebnisse**

In Pubmed wurde nur von 3% der Studien des aktuell untersuchten Studienkollektivs eine Publikation gefunden. Ein ähnlich niedriges Ergebnis (1%) für die Publikationen von AWB fanden auch Spelsberg et al. (2017) (16). Eine fehlende Publikation kann als Hinweis gewertet werden, dass die Studie weniger zu wissenschaftlichen Zwecken als zu Marketingzwecken erfolgte. Wenn es nämlich relevante wissenschaftliche Ergebnisse gäbe, so müsste auch das Interesse einer Publikation bestehen. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse war in 73% der Studien dieses Studienkollektivs geplant, dies waren damit bereits deutlich mehr als bei Dietrich (2009), wo dies nur für 18,6% Studien geplant war (4). Ein Abschlussbericht in den Datenbanken von BfArM oder PEI fand sich in jedoch nur etwas über der Hälfte der untersuchten AWB. Durch die definierten Einschlusskriterien hätte der Abschlussbericht für alle Studien vorliegen müssen. Eine Erklärung für das Fehlen der Berichte könnte sein, dass die Studien verlängert worden sind. Denkbar wäre, dass eine verlängerte Studie dann unter einer anderen Nummer beim GKV-Spitzenverband weiter lief, die alte jedoch nicht aus der Datenbank gelöscht, sondern lediglich als abgeschlossen registriert wurde. Jedoch erscheint es unwahrscheinlich, dass diese Erklärung für 40% der Studien zutrifft. Für viele der Studien wurde wahrscheinlich nie ein Abschlussbericht eingereicht. Ein fehlender Abschlussbericht ist ein Indiz für einen fehlenden wissenschaftlichen Zweck. Es gehört zur wissenschaftlichen Arbeit dazu, seine Ergebnisse zu veröffentlichen. Wenn dies nicht

geschieht, stellt sich die Frage nach dem wahren Zweck und warum die Ergebnisse nicht für die Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

### **5.1.9 Honorar**

Der an einer AWB teilnehmende Arzt wird für den zusätzlich entstehenden Aufwand entschädigt. Im Median lag das Honorar für den teilnehmenden Arzt pro Patient bei 242€. Dieses Honorar lag damit in der gleichen Größenordnung wie in der Studie von Spelsberg et al. (2017) (16), die im Median ein Honorar von 200€ pro Patient feststellten. In der Literatur findet sich ein Konsens, dass ein Stundenlohn von 75€ für angemessen gelten kann, dieser richtet sich in seiner Höhe nach der GÖA und wird so auch vom BfArM und PEI (17, 18) sowie vom FSA (22) als angemessener Stundenlohn vorgeschlagen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei über der Hälfte der untersuchten Studien (61%) ein Honorar ausgezahlt wurde, welches über einem als angemessen geltenden Stundenlohn von 75€ lag. Bei 95% dieser Studien war der zusätzliche Aufwand unklar oder nicht plausibel. Überhöhte Honorare bei nicht plausiblen zusätzlichem Aufwand stellen einen starken Hinweis für die Durchführung einer AWB zu nicht-wissenschaftlichen Zwecken dar.

### **5.1.1 erweiterte Meldepflicht**

Bezüglich der erweiterten Meldepflichten, die für alle in dieser Arbeit eingeschlossen Studien galt, wurde ein sehr unbefriedigendes Ergebnis festgestellt. Dreiviertel der untersuchten Studien erfüllten die erweiterten Meldepflichten nur unvollständig. Hierbei war vor allem die Honorarangemessenheit in über der Hälfte der Studien (55%) nicht begründet worden. Fast die Hälfte der Studien (41%) meldete keine Zahl der Patientinnen und Patienten, die insgesamt in den jeweiligen Studien eingeschlossen waren. In etwas über einem Drittel der Studien (37%) konnte ein Jahr nach Abschluss der Studie kein Abschlussbericht in der Datenbank des BfArM oder PEI gefunden werden.

Ein korrektes Meldeverhalten ist wichtig, denn nur mit vollständigen Meldungen kann die Sinnhaftigkeit und eine ausreichende Qualität der AWB überprüft werden. Außerdem bildet es die Basis, um mit dem Interessenkonflikt, der durch die Teilnahme an einer AWB entsteht, richtig umgehen zu können (vgl. Abschnitt 2.5.4).

Die schlechte Bilanz hinsichtlich des Meldeverhaltens wirft die Frage auf, ob strengere Konsequenzen für ein Nichtbeachten der gesetzlichen Rahmenbedingungen notwendig sind. Das Arzneimittelgesetz sieht für die Nichtbeachtung der Meldepflichten Geldbußen bis zu 25 000 Euro vor (§97 Absatz 2 Satz 7 und Satz 24k und Absatz 3 AMG). Verantwortliche Verwaltungsbehörde ist das BfArM in diesen Fällen (§97 Absatz 4 AMG).

Eigene praktische Erfahrungen bei der Datenerhebung beim GKV-Spitzenverband sowie Beschreibungen von Spelsberg et al. (2017) zeigen, dass viele Daten gesammelt werden, aber bislang kaum eine Konsequenz gezogen wird (16). Spelsberg et al. erhielten für ihre Studie von der KBV über 6900 Kopien von Originaldokumenten, die E-Mail Korrespondenzen, Briefe, Verträge, Studienpläne und Teilnehmerlisten der Ärzte enthielten (16). Die Standardisierung von Meldungen hat bereits zu einer Verbesserung geführt und macht es leichter zu kontrollieren, ob die Anzeigepflichten eingehalten werden. Beim GKV-Spitzenverband werden die eingereichten Angaben der AWB in einer großen Datenbank gespeichert, fehlende Angaben werden telefonisch oder per Mail nachgefordert. Doch zumindest zunächst wird offenbar keine weitere Konsequenz für nicht oder nicht rechtzeitig eingereichte Dokumente gezogen.

## **5.2 Missbrauch von AWB als Marketinginstrument**

In Handbüchern zum Pharmamarketing werden AWB unter Marketinginstrumenten geführt und den Produktmanagern wird geraten, ABW zur Steigerung des Absatzes einzusetzen (40, 76). In der Fachliteratur werden AWB aufgrund ihrer geringen wissenschaftlichen Qualität kritisiert und mit dem Vorwurf konfrontiert, unter dem Deckmantel der wissenschaftlichen Forschung, Marketingzwecken zu dienen. Die Literaturrecherche weist eindeutig darauf hin, dass es in der Vergangenheit AWB gab, die zumindest auch zu Marketingzwecken durchgeführt wurden (vgl. Abschnitt 2.4). In der vorliegenden Arbeit wurden AWB, die den erweiterten Meldepflichten unterlagen, auf ihre Qualität und ihre Auffälligkeit hinsichtlich Marketingzwecken untersucht. Es wurde dazu erstmals ein Score anhand festgelegter Kriterien entwickelt, mit dem die Wahrscheinlichkeit eines Missbrauchs einer AWB als Marketinginstrument abgeschätzt werden soll. Die jeweils einzelnen Kriterien für sich genommen, entfalten zunächst noch keine hinreichende Aussagekraft hinsichtlich

einer Zweckentfremdung zu Marketingabsichten. Doch durch ein Zusammentreffen von mehreren verdächtigen Indizien, wird ein Missbrauch als Marketinginstrument wahrscheinlicher. Die Ergebnisse des Marketingscores blieben dabei unter den erwarteten Werten. Keine AWB erfüllte alle Indikatoren für eine Marketingnutzung. Es wurden maximal 80% der Punkte erreicht. Der Median lag bei 46,7% der erreichbaren Punkte. Am häufigsten fielen hierbei auf: eine schlechte wissenschaftliche Qualität der AWB (67%) und ein überhöhtes Honorar, welches nicht ausreichend durch den Aufwand plausibilisiert worden war (59%). Ebenfalls häufig fand sich in den untersuchten Studien (56,9%; 54/95) eine Geheimhaltungsklausel, die besagte, dass alle Ergebnisse nur an den Sponsor übermittelt werden dürfen. Die Berufsordnung verpflichtet die Ärzte zwar alle UAW an die zuständigen Behörden direkt zu melden (77), doch eine solche Geheimhaltungsklausel könnte zu einer Verunsicherung unter Ärzten führen, ob sie die UAW nun direkt an die zuständige BOB melden dürfen. Aufgrund der Intransparenz, die durch eine Geheimhaltungsklausel in den Verträgen zwischen pU und teilnehmenden Ärzten entsteht, wird ein Vorliegen als Hinweis auf Marketingzwecke gewertet und floss in den Marketingscore ein.

Da die verwendeten Marketing-Kriterien auf plausiblen Festlegungen beruhen und nicht im engeren Sinne validiert sind, lässt sich aus diesen Feststellungen keine Aussage ableiten, welcher Anteil von Studien tatsächlich zu Marketingzwecken durchgeführt wurde bzw. ab welchem Marketingscore dies anzunehmen ist. Allerdings liegt dies zumindest bei jenen AWB nahe, bei denen eine Kombination aus überhöhten Honoraren mit schlechter wissenschaftlicher Qualität identifiziert wurde. Diese Kombination trifft auf 23% der in dieser Arbeit untersuchten Studien zu. Dass pU in der Lage sind, Studien von hoher Qualität durchzuführen, zeigen sie mit qualitativ hochwertigen Phase III Studien (74). Dies lässt darauf schließen, dass bei AWB nicht die Generierung von verwertbaren Daten im Vordergrund steht, sonst würden pU auch AWB auf hohem qualitativem Standard durchführen. Bei hinzukommenden überhöhten Honoraren entsteht der Eindruck, dass solche Studien in erster Linie zur Beeinflussung ärztlichen Verschreibungsverhaltens durchgeführt wurden.

Für Ärzte entsteht durch die Teilnahme an einer pharmagesponserten AWB ein Interessenkonflikt (Abschnitt 2.5.2). Durch ein sekundäres Interesse, zum Beispiel

durch einen finanziellen Anreiz, kann ein Risiko entstehen, dass das primäre ärztliche Interesse, welches im Patientenwohl liegt, unangemessen beeinflusst wird (2, 3). Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass ein Großteil der AWB weiterhin durch pU finanziert werden (89%). Der Interessenkonflikt, in den sich ein Arzt mit der Teilnahme an einer AWB begibt, besteht somit weiterhin. Durch den vorliegenden Interessenkonflikt entsteht das Risiko, dass Medikamente unangemessen verschrieben werden. Solche unangemessenen Verschreibungen können zu einer finanziellen Belastung von Krankenkassen führen (4). Durch die in den vorangegangenen Abschnitten genannten Maßnahmen des Gesetzgebers und der pU, soll die Qualität von AWB verbessert werden (vgl. Abschnitt 2.2). Ein korrektes Meldeverhalten von AWB würde der Offenlegung von Interessenkonflikten entgegenkommen. Der Interessenkonflikt an sich bleibt jedoch auch bei einer korrekten Meldung und einer verbesserten Studienqualität bestehen. Eine höhere Qualität der Studien könnte aber den wissenschaftlichen Nutzen steigern und es könnte abgewogen werden, ob der wissenschaftliche Zugewinn das Risiko einer Beeinflussung durch die AWB aufwiegt.

### **5.3 Limitation**

Die vorliegende Untersuchung unterliegt einigen Limitationen. Die Einordnung als AWB erfolgte durch die Anmeldung des pU. Es ist nicht auszuschließen, dass auch klinische Studien in Phase IV unter dem §67 VI AMG gemeldet wurden und somit fälschlicherweise in die Qualitätsanalyse aufgenommen wurden. Allerdings konnte dies auch bei näherer Betrachtung der Beobachtungspläne der eingeschlossenen Studien nicht festgestellt werden, sodass das Risiko klinische Studien mit eingeschlossen zu haben, als gering angenommen werden kann. Nach der genaueren Betrachtung der Beobachtungspläne hätten die 6 angeordneten Unbedenklichkeitsstudien jedoch ausgeschlossen werden können, um nur AWB in der Qualitätsanalyse zu behalten. Für die Extraktion der Daten waren die Angaben und die Auskunftsbereitschaft des GKV-Spitzenverbands notwendig. Insbesondere in Bezug auf die wissenschaftlichen Qualitätskriterien könnte es sein, dass die Angaben in den Beobachtungsplänen nicht vollständig waren und bestimmte Schritte zwar durchgeführt, aber nicht im Beobachtungsplan verzeichnet wurden. Da es gute wissenschaftliche Praxis ist, in einem Beobachtungsplan alle geplanten Schritte zu verzeichnen, rechtfertigt es sich aber für die fehlende Angabe im Beobachtungsplan,

einen Abstrich in der wissenschaftlichen Qualität zu verzeichnen. Darüber hinaus sind die in dieser Arbeit erstellten Marketing-Kriterien nicht validiert. Sie basieren auf Literatur-Recherchen, aber nicht auf Informationen von den Unternehmen selbst. Zudem musste die Bewertung der Angemessenheit des Honorars und des Aufwandes häufig geschätzt werden, da selten explizit eine Zeitangabe für unterschiedliche Tätigkeiten gemacht wurde. Jedoch wurden diese beiden Parameter unabhängig von zwei Ratern mit einer guten Inter-Rater-Reliabilität beurteilt.

In dieser Studie wurde nicht untersucht, ob AWB tatsächlich einen Marketing-Effekt haben, das heißt, ob die Teilnahme an einer AWB tatsächlich zu einem veränderten Verschreibungsverhalten führt. Diese Untersuchung ist in einer zweiten Projektphase geplant. Die dabei entstehenden Daten könnten Hinweise auf die Schwere des Interessenkonfliktes geben. Darüber hinaus sollte in einer Folgeuntersuchung geklärt werden, ob der in dieser Arbeit entwickelte Marketingscore mit dem jeweiligen Marketingeffekt einer AWB korreliert. Dies würde bei der Erkennung von marketingverdächtigen Studien helfen können, welche dann in den Meldebehörden herausgefiltert werden könnten.

## 6 Fazit

Für viele wichtige Fragen, die vor einer Zulassung eines Medikaments noch nicht beantwortet werden können, wie zum Beispiel nach seltenen Nebenwirkungen, Langzeitnebenwirkungen oder die Wirkung innerhalb einer Subpopulation bieten PAES und PASS die besseren Alternativen zu AWB. Diese Studien sind im AMG klar definiert und können, falls Fragestellungen nach Wirksamkeit und Sicherheit mit den bei Zulassung vorliegenden Daten noch nicht ausreichend beantwortet werden können, auch von den Zulassungsbehörden angeordnet werden. Für einige Fragestellungen wie nach der Praktikabilität oder der Akzeptanz einer Behandlung könnten AWB einen sinnvollen Beitrag leisten. Allerdings müssen sie dazu eine ausreichende wissenschaftliche Qualität aufweisen und transparent durchgeführt werden. Da auch nach den verschärften Meldepflichten der 3. Änderung des AMG im Jahr 2013 weiterhin AWB zu Marketingzwecken durchgeführt wurden, ist eine weitere Verschärfung der Rahmenbedingungen, unter denen AWB durchgeführt werden sollten, zu diskutieren. Eine Möglichkeit könnte eine Genehmigungspflicht auch für AWB darstellen, denn bislang liegt es weiterhin in der Eigenverantwortung der Ärzte, den Nutzen einer AWB einzuschätzen und gegebenenfalls eine Teilnahme an einer AWB abzulehnen.

## 7 Zusammenfassung

Bei einer guten wissenschaftlichen Qualität können Anwendungsbeobachtungen (AWB) Erkenntnisse aus der ärztlichen Praxis liefern und eine wichtige Schnittstelle zwischen dieser und der medizinischen Forschung durch pharmazeutische Unternehmen (pU) darstellen. Wenn pU und Ärzte zusammentreffen, entstehen jedoch Interessenkonflikte und dadurch das Risiko einer unangemessenen Beeinflussung, bei der das Patientenwohl in Gefahr geraten kann. Deshalb ist eine Regulierung dieser Schnittstellen von besonderer Bedeutung.

In der Vergangenheit durchgeführte Studien zeigten eine geringe wissenschaftliche Qualität von AWB und ihr wissenschaftlicher Zweck wurde aus diesem Grund häufig angezweifelt. Viele Kritiker vermuten daher einen Missbrauch zu Marketingzwecken. Die Literaturrecherche zu Marketingmethoden von pU belegte, dass AWB von den pU als eine Methode für das Marketing wahrgenommen werden. In Anbetracht der anhaltenden Kritik an den AWB wurde sowohl der Gesetzgeber als auch die Verbände der pU aktiv, um die Qualität von AWB zu verbessern und dem Interessenkonflikt zu begegnen. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob diese Anstrengungen erfolgreich waren. Sie vergleicht dazu die Qualität von AWB aus früheren Studien mit der Qualität von AWB, die den neuen Meldepflichten des 3. Änderungsgesetzes zum AMG von 2013 unterliegen. Allerdings können auch wissenschaftlich hochwertige AWB Marketingzwecken dienen. Die vorliegende Arbeit geht deshalb außerdem der Frage nach, ob weiterhin AWB durchgeführt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einem Marketingzweck dienen. Für die Beurteilung der Marketingorientierung der AWB wurde eine Bewertungsskala (Marketingscore) entwickelt und angewendet.

Die vorliegende Studie zeigte, dass sich sowohl das Meldeverhalten der Sponsoren von AWB verbesserte als auch tendenziell die wissenschaftliche Qualität der AWB. Allerdings erfüllen weiterhin die meisten AWB nur einen geringen Anteil der wissenschaftlichen Qualitätskriterien. In weit über der Hälfte der Studien wurde ein unangemessen hohes oder nicht plausibilisiertes Honorar gezahlt. Und bei etwa einem Fünftel der untersuchten Studien zeigte sich die Kombination aus überhöhten Vergütungen und geringer wissenschaftlicher Qualität, die einen starken Hinweis auf eine Nutzung als Marketing-Instrument darstellt. Es ist somit davon auszugehen,



dass auch nach Einführung der erweiterten Meldepflicht von 2013 AWB mit einem Marketingzweck durchgeführt wurden. Die gesetzgeberischen Maßnahmen und die Empfehlungen des BfArM und PEI waren also offenbar nicht hinreichend, um das Risiko einer Marketingnutzung von AWB maßgeblich zu vermindern. Eine Verschärfung der Bedingungen zur Durchführung von AWB sollte deshalb diskutiert werden.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich auf dem Weg meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt [REDACTED] und meinem Doktorvater [REDACTED] für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Weiter möchte ich [REDACTED] für die Begutachtung meiner Arbeit danken.

Außerdem möchte ich mich beim SV-GKV herzlich bedanken, ohne die gute Zusammenarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Hierbei möchte nochmals besonders Frau [REDACTED] und Herrn [REDACTED] vom SV-GKV meinen Dank aussprechen, die mich vor Ort bei der Datenerhebung unterstützten.

Für die gemeinsame Arbeit an der wissenschaftlichen Publikation und dem Buchkapitel, welche im Rahmen dieser Arbeit entstanden, möchte ich mich nochmals herzlich bei [REDACTED] und [REDACTED] von der Ludwig-Maximilian Universität München bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, die mich während meines gesamten Studiums in allen Phasen unterstützt hat.

## 9 Literaturverzeichnis

1. "Offizielle deutsche Übersetzung der Deklaration von Genf", (Stand 2017). Weltärztebund. Genf. [https://www.bundesaerztekammer.de/pdf-ordner/international/Deklaration\\_von\\_Genf\\_DE\\_2017.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/pdf-ordner/international/Deklaration_von_Genf_DE_2017.pdf) (besucht 13.01.2021).
2. K. Lieb. "Interessenkonflikte in der Medizin durch Arzt-Industrie-Beziehungen". In: *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*(2011);5(03):177-88.
3. D.F. Thompson. "Understanding financial conflicts of interest". In: *N Engl J Med*(1993);329(8):573-6.
4. E.S. Dietrich. "Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung valider wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht geeignet". In: *PharmacoEconomics*(2009);7 (1):3-14.
5. B.K.J.G. von Jeinsen, T. Sudhop. "A 1-year cross-sectional analysis of non-interventional post-marketing study protocols submitted to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)". In: *Eur J Clin Pharmacol*(2013);69(7):1453-66.
6. N. Black. "Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care". In: *BMJ*(1996);312:1215-8.
7. J. Concato, N. Shah, R.I. Horwitz. "Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs". In: *New England Journal of Medicine*(2000);342(25):1887-92.
8. R. Eberhardt, C. Kori-Lindner, H. Stammer. "Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen) Formen, Ziele, Inhalte und Qualitätsstandards von Anwendungsbeobachtungen in der Zukunft". In: *Pharmind*(2006);68(5):542-50.
9. "Anwendungsbeobachtungen entzweien die Gemüter ". In: *Ärzte Zeitung*. (4.11.2010). <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Anwendungsbeobachtungen-entzweien-die-Gemueter-221031.html> (besucht am 13.01.2021).

10. T. Szent-Ivanyi. "Ärzte im Auftrag der Pharmaindustrie ".In: *Frankfurter Rundschau*.(10.08.2016);185:15.
11. Euros für Ärzte Correctiv - gemeinnütziges Recherchezentrum. <https://correctiv.org/aktuelles/euros-fuer-aerzte/> (besucht am 20.09.2019).
12. C.-H. Müller. "Notwendig: Mehr Transparenz und Wissenschaftlichkeit".In: *Deutsches Ärzteblatt*(2009);106(42):2042-4.
13. J. Windeler. "Verharren in der "Schmuddelecke"".In: *Deutsches Ärzteblatt*(2000);97 (42):2756-7.
14. "Wem nutzen Anwendungsbeobachtungen? ". *Der Arzneimittelbrief*. 06/2017:51(6)
15. J. Hasford, T. Lamprecht. "Company observational post-marketing studies: drug risk assessment and drug research in special populations--a study-based analysis".In: *Eur J Clin Pharmacol*(1998);53(5):369-71.
16. A. Spelsberg, C. Prugger, P. Doshi, K. Ostrowski, T. Witte, D. Husgen, et al. "Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies".In: *BMJ*(2017);356:j337.
17. "Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen", (7.7.2010).BfArM, PEI.<http://www.pei.de/DE/infos/pu/genuehmigung-klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-planung-durchfuehrung-auswertung/empfehlungen/awb-empfehlungen-node.html>(besucht am 11.9.2017).
18. "Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zu Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63f Arzneimittelgesetz", (20.12.2019).BfArM, PEI.<https://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-node.html>(besucht am 13.01.2021).

19. Glossar zur Evidenzbasierten Medizin (2018) Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin <https://ebm-netzwerk.de/de/service-ressourcen/ebm-glossar> (besucht am 11.01.2021).
20. P.B. Sträter. "Registerstudien nach dem AMG?".In: *Pharmind*(2019);81:585-8.
21. D. Böhning. "Epidemiologische Grundlagen". In: *Allgemeine Epidemiologie und ihre methodischen Grundlagen (Lehr- und Handbücher der Statistik)* Hrsg. von R. Schlittgen. 1.Auflage. Oldenburg: De Gruyter 1998. S. 21-46.
22. "FSA Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen", (2004).Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.<https://www.fsa-pharma.de/verhaltenskodizes/fachkreise/> (besucht am 11.9.2017).
23. C. Riedel, T. Sudhop.*Einführung in Abgrenzungsfragen bei Studien mit Arzneimitteln* BfArM;2018. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog\\_2018/180904/01-Riedel-Sudhop.pdf](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2018/180904/01-Riedel-Sudhop.pdf) (besucht am 9.10.2020).
24. "Richtlinie 2012/26 EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2012 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG hinsichtlich der Pharmakovigilanz".*Amtsblatt der Europäischen Union* L299/1.[https://www.ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_de.pdf](https://www.ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_de.pdf)(besucht am 10.12.2020).
25. AWB Datenbank des PEI. <https://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-datenbank-pei/awb-datenbank-pei-node.html> (besucht am 10.10.2017).
26. AWB Datenbank des BfArM. <https://awbdb.bfarm.de> (besucht am 10.10.2017).
27. "Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen vom deutschen Bundestag ",(18.Wahlperiode 21.10.2015).Drucksache 18/6446

28. H.L.M. Reuter. "Antikorruptionsgesetz: Die Auslegungsspielräume müssen sich noch zeigen".In: *Deutsches Ärzteblatt*(2016);113(41):1790-7.
29. L.F. Lindemann. "Anticorruption law in health care".In: *Der Urologe*(2016);55(8):1033-5.
30. Bundesärztekammer.Fragenkatalog zum Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen [Internet] <https://www.bundesaerztekammer.de/recht/aktuelle-rechtliche-themen/korruption/faq/>; (besucht am 6.9.2019).
31. "Antikorruptionsgesetz - gehemmte Zusammenarbeit".In: *Magazin der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein*(2017);6+7/2017.
32. A. Spelsberg. "Schein-Fortschritt".In: *Gesundheit braucht Politik*(2016);2/2016:11-2.
33. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Redaktion Frank Gailberger. <https://www.vfa.de/> (besucht am 4.9.2019).
34. Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. <https://www.bah-bonn.de/de/bah/> (besucht am 18.12.2020).
35. Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. <https://www.bpi.de/de/> (besucht am 18.12.2020).
36. Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. Dr. Uwe Broch - Geschäftsführer. <https://www.fsa-pharma.de/> (besucht am 4.9.2019).
37. "FSA–Kodex zur Transparenz bei der Zusammenarbeit mit den Angehörigen der Fachkreise und medizinischen Einrichtungen",(2013).Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.<https://www.fsa-pharma.de/de/kodizes/transparenzkodex/inhaltsubersicht>(besucht am 10.10.2017).
38. "Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs",(1995).Report of CIOMS Working Group III. Genf.

39. C. de Mey. "Sinn und Unsinn von Anwendungsbeobachtungen".In: *Medizinische Klinik*(2000);95(1):56-62.
40. G. Umbach. *Erfolgreich im Pharma-Marketing : Wie Sie Ärzte, Apotheker, Patienten, Experten und Manager als Kunden gewinnen*. 3. Auflage 2018 ed. Wiesbaden: Springer Gabler; 2018.
41. M.D. Stephens. "Marketing aspects of company-sponsored postmarketing surveillance studies".In: *Drug Saf*(1993);8(1):1-8.
42. D.A. Kessler, J.L. Rose, R.J. Temple, R. Schapiro, J.P. Griffin. "Therapeutic-class wars-drug promotion in a competitive marketplace".In: *The New England Journal of Medecine*(1994);331(20):1350-3.
43. V. Barbour, D. Burch, F. Godlee, C. Heneghan, R. Lehman, R. Perera, et al. "Characterisation of trials where marketing purposes have been influential in study design: a descriptive study".In: *Trials*(2016);17:31.
44. K.P. Hill, MD, MHS; , J.S. Ross, MD, MHS;, D.S.M. Egilman, MPH; , H.M.M. Krumholz, SM. "The ADVANTAGE Seeding Trial: A Review of Internal Documents".In: *Annals of Internal Medicine*(2008);149(4).
45. S.D. Krumholz, D.S. Egilman, J.S. Ross. "Study of neurontin: titrate to effect, profile of safety (STEPS) trial: a narrative account of a gabapentin seeding trial".In: *Arch Intern Med*(2011);171(12):1100-7.
46. H.C. Sox, D. Rennie. "Seeding trials: just say "no"".In: *Ann Intern Med*(2008);149(4):279-80.
47. P. Greenland, D. Lloyd-Jones. "Critical Lessons From the ENHANCE Trial".In: *JAMA*(2008);299(8):953-5.
48. K.A. Katz. "Time to nip "seeding trials" in the bud".In: *Arch Dermatol*(2008);144(3):403-4.
49. R. Witzel. *Relationship Marketing in der Pharmazeutischen Industrie* (1. Auflage). Wiesbaden: Gabler Deutscher Universitätsverlag; 2006.

50. C. Stegmayer, S. Bliestle. "Community Marketing in Ärztenetzwerken". In: *Pharmamarketing - Ein Leitfadens für die tägliche Praxis* Hrsg. von T. Trilling. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Gabler; 2015. S. 301-15.
51. T. Trilling. "Planung und Durchführung von Studien und Anwendungsbeobachtungen". In: *Pharmamarketing - Ein Leitfadens für die tägliche Praxis* Hrsg. von T. Trilling. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Gabler; 2015. S. 317-24.
52. M. Dippel. "Der Marketingprozess in pharmazeutischen Unternehmen". In: *Pharmamarketing - Ein Leitfadens für die tägliche Praxis* Hrsg. von T. Trilling. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Gabler; 2015. S. 37-66.
53. G. Umbach. "Teil C: Marketing-Fachwissen". In: *Erfolgreich im Pharma-Marketing : Wie Sie Ärzte, Apotheker, Patienten, Experten und Manager als Kunden gewinnen* Hrsg. von G. Umbach. 3.Auflage. Wiesbaden: Springer-Gabler; 2018. S. 39-91.
54. T. Trilling. "Tools für erfolgreiches Pharmamarketing – Anleitungen zur praktischen Durchführung mit Checklisten für die tägliche Praxis". In: *Pharmamarketing - Ein Leitfadens für die tägliche Praxis* Hrsg. von T. Trilling. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Gabler; 2015. S. 175-277.
55. M. Dippel. "Marketingorganisation in der Pharmaindustrie". In: *Pharmamarketing - Ein Leitfadens für die tägliche Praxis* Hrsg. von T. Trilling. 3.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Gabler; 2015. S. 19-35.
56. G. Umbach. "Teil G Internes Marketingprogramm". In: *Erfolgreich im Pharma-Marketing : Wie Sie Ärzte, Apotheker, Patienten, Experten und Manager als Kunden gewinnen* Hrsg. von G. Umbach. 3.Auflage. Wiesbaden: Springer-Gabler; 2018. S. 171-9.
57. G. Felser, D. Klemperer. "Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten". In: *Interessenkonflikte in der Medizin - Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten* Hrsg. von K. Lieb, D. Klemperer, W.D. Ludwig. 1.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. S. S.27-44.



58. F. Fickweiler, W. Fickweiler, E. Urbach. "Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits: a systematic review".In: *BMJ Open*(2017);7(9):e016408.
59. J.S. Yeh, J.M. Franklin, J. Avorn, J. Landon, A.S. Kesselheim. "Association of Industry Payments to Physicians With the Prescribing of Brand-name Statins in Massachusetts".In: *JAMA Intern Med*(2016);176(6):763-8.
60. W. Fleischman, S. Agrawal, M. King, A.K. Venkatesh, H.M. Krumholz, D. McKee, et al. "Association between payments from manufacturers of pharmaceuticals to physicians and regional prescribing: cross sectional ecological study".In: *BMJ*(2016);354:i4189.
61. G.K. Spurling, P.R. Mansfield, B.D. Montgomery, J. Lexchin, J. Doust, N. Othman, et al. "Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review".In: *PLoS Med*(2010);7(10):e1000352.
62. M. Andersen, J. Kragstrup, J. Sondergaard. "How conducting a clinical trial affects physicians' guideline adherence and drug preferences".In: *JAMA*(2006);295(23):2759-64.
63. R. Steinbrook. "Controlling conflict of interest--proposals from the Institute of Medicine".In: *N Engl J Med*(2009);360(21):2160-3.
64. K. Lieb, U. Limbach, D. Klemperer. "Offenlegung von Interessenkonflikten". In: *Interessenkonflikte in der Medizin - Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten* Hrsg. von K. Lieb, D. Klemperer, W.D. Ludwig. 1.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. S. S.61-78.
65. B. Lo, M.J. Field. "The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health". In: *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice* Hrsg. von B. Lo, M.J. Field. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2009.

66. D. Strech, K. Koch. "Internationale Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten". In: *Interessenkonflikte in der Medizin - Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten* Hrsg. von K. Lieb, D. Klemperer, W.D. Ludwig. 1.Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. S. S.89-104.
67. *Gemeinsame Stellungnahme zum Antrag der Abgeordneten Dr. Edgar Franke, Christine Lambrecht, Bärbel Bas und weiterer Abgeordneter und der Fraktion der SPD "Korruption im Gesundheitswesen wirksam bekämpfen"* BT-Drucksache 17/3685. Berlin, 28.03.2012: Arbeitsgruppe Gesundheit Transparency International Deutschland e.V. MEZIS e.V, Verein Demokratischer Ärztinnen und Ärzte, Verein Demokratischer Pharmazeutinnen und Pharmazeuten.
68. T. Ruppert, M. Hahn, F. Hundt. "Remuneration for NIS- results of a survey in the pharmaceutical industry in Germany".In: *German Medical Science*(2012);10.
69. D.I. Sessler, P.B. Imrey. "Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error".In: *Anesth Analg*(2015);121(4):1034-42.
70. D.I. Sessler, P.B. Imrey. "Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research".In: *Anesth Analg*(2015);121(4):1043-51.
71. H. Herkner, M. Müllner. "Wie weist man die Wirksamkeit von medizinischen Interventionen nach?". In: *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Grundlagen, Interpretation und Umsetzung: Evidence Based Medicine* Hrsg. Wien: Springer; 2011. S. 131-4.
72. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation> (besucht am 15.12.2020).
73. "Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen", (12. November 1998).BfArM, PEI.BAnz. Nr. 229 vom 04.12.1998,
74. G. Schott, H. Pachi, U. Limbach, U. Gundert-Remy, K. Lieb, W.D. Ludwig. "The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences: part 2: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on

authorship, access to trial data, and trial registration and publication".In: *Dtsch Arztebl Int*(2010);107(17):295-301.

75. D. Grandt, I. Schubert. "Arzneimittelreport - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse" (2017) Band 3. Berlin: Barmer GEK. Asgard Verlagsservice GmbH <http://www.magazin.barmer.de/wp-content/uploads/2017/06/dl-barmer-arzneimittelreport-2017.pdf> (besucht am 10.1.2021).

76. T. Trilling. Pharmamarketing - Ein Leitfaden für die tägliche Praxis. Berlin Heidelberg: Springer-Gabler; 2015.

77. "(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte".in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt geändert durch Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer am 14.12.2018.<https://www.bundesaerztekammer.de/recht/berufsrecht/muster-berufsordnung-aerzte/muster-berufsordnung/>(besucht am 10.10.2020).

## 10 Anhang

### Erhebungsbogen

Studiennummer:	
Studientitel:	
Studienart:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AWB</li> <li>2. freiwillige NIS</li> <li>3. angeordnete Unbedenklichkeitsstudie</li> <li>4. Sonstige (z. Bsp. Fallserie)</li> </ol>
Erstanzeige:	<i>"Datum"</i>
Studienbeginn:	<i>"Datum"</i>
Studienende:	<i>"Datum"</i>
Sponsorart:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pharmaunternehmen</li> <li>2. Medizintechnikunternehmen</li> <li>3. Universität</li> <li>4. Krankenhaus</li> <li>5. Sonstige</li> </ol>
Sponsor:	<i>"Name des Sponsors"</i>
FSA-Mitglied:	<i>Nein / Ja</i>
Durchführende Organisation (Art):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sponsor</li> <li>2. CRO (=Clinical Research Organisation)</li> <li>3. Universität/ Universitätsklinik</li> </ol>
Durchführendes Land:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. nur Deutschland</li> <li>2. Deutschland + ein weiteres Land</li> <li>3. Deutschland + mehr als ein weiteres Land</li> </ol>
Wirkstoff:	<i>"Name des Wirkstoffes"</i>
ATC-Code:	<i>"ATC-Code des Wirkstoffes"</i>
Handelsname des Präparats:	<i>"Handelsname"</i>
Dosierung:	<i>"geplante Dosierung des beobachteten Präparates in der Studie"</i>
Patienten geplant:	<i>"geplante Anzahl an Patienten, die insgesamt"</i>

	<i>eingeschlossen werden sollen"</i>
Patienten geplant Deutschland:	<i>"geplante Anzahl an Patienten, die aus Deutschland eingeschlossen werden sollen"</i>
Patienten geplant pro Arzt:	<i>"geplante Anzahl an Patienten pro Arzt"</i>
Patienten geplant pro Zentrum:	<i>"geplante Anzahl an Patienten pro Zentrum"</i>
Ärzte geplant:	<i>"geplante Anzahl an Ärzten, die insgesamt eingeschlossen werden sollen"</i>
Ärzte geplant Deutschland:	<i>"geplante Anzahl an Ärzten, die aus Deutschland eingeschlossen werden sollen"</i>
Zentren geplant:	<i>"geplante Anzahl an Zentren, die insgesamt eingeschlossen werden sollen"</i>
Zentren geplant Deutschland:	<i>"geplante Anzahl an Zentren, die aus Deutschland eingeschlossen werden sollen"</i>
Ärzte eingeschlossen:	<i>"Anzahl tatsächlich eingeschlossener Ärzte"</i>
Deutsche Zentren teilgenommen:	<i>"Anzahl tatsächlich teilgenommener Zentren aus Deutschland"</i>
Gesamte Zentren teilgenommen:	<i>"Anzahl aller tatsächlich teilgenommener Zentren"</i>
Fachrichtung:	<i>"Fachrichtung, an die sich die Studie richtet" (Mehrfachnennung möglich)</i>
Arztart:	<i>Die Studie richtet sich an:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niedergelassene Ärzte</li> <li>2. Krankenhaus-/ Klinikärzte</li> <li>3. Sowohl Niedergelassene als auch an Klinikärzte</li> </ol>
Fragestellung:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. vorhanden</li> <li>2. nicht vorhanden</li> </ol>
Untersuchte Fragestellung:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. UAW / Interaktionen</li> <li>2. Therapieverlauf</li> <li>3. Subpopulationen</li> <li>4. Lebensqualität</li> <li>5. Compliance</li> </ol>

	<b>6. Wirksamkeit</b> <b>7. Wirtschaftlichkeit</b>
Begründung für die AWB:	<b>1. vorhanden</b> <b>2. nicht vorhanden</b> * Der Satz "Eine AWB ist für die zu untersuchende Fragestellung geeignet." ist ohne weitere Begründung nicht ausreichend.
Zielgröße definiert:	<b>1. Ja</b> <b>2. Nein</b>
Zielgröße:	<b>1. Anzahl der UAWs</b> <b>2. Laborparameter (Blut, Urin, Stuhl, Liquor)</b> <b>3. körperliche Untersuchungsergebnisse</b> <b>4. Dosierung</b> <b>5. validierte Fragebögen</b> <b>6. Überleben</b> <b>7. Demographie</b> <b>8. Sonstige (z. Bsp. Kosten): "unter Bemerkung genauer beschreiben"</b>
Einflussgrößen:	<i>Beschrieben / Nicht beschrieben</i>
Störgrößen:	<i>Beschrieben / Nicht beschrieben</i>
Diskussion der Störgrößen:	<i>Ja / Nein</i>
Berechnung einer Stichprobengröße	<i>Ja / Nein</i>
Statistische Auswertung	Statistische Methoden zur Auswertung sind beschrieben: <i>Nein / Ja</i>
Studiendesign Typ	<b>1. einarmige Kohortenstudie</b> <b>2. zweiarmige Kohortenstudie</b> <b>3. mehrarmige Kohortenstudie</b> <b>4. Fall-Kontroll-Studie</b> <b>5. Fallserie</b> <b>6. sonstige (z.Bsp. Registerstudie)</b>
Studiendesign Zeit	<b>1. prospektiv</b> <b>2. retrospektiv</b>

	<b>3. prospektiv mit retrospektiven Anteilen</b>
Kontrollgruppe	<i>Vorhanden / Nicht vorhanden</i>
Patienteneinwilligung	<i>Schriftlich eingeholt? Nein / Ja</i>
Definition Einschlusskriterien	<i>Nein / Ja</i>
Definition Ausschlusskriterien	<i>Nein / Ja</i>
Beschreibung der Ausschlusskriterien:	<i>Ausschlusskriterien aufzählen (Freitext)</i>
Beschreibung der Patientenauswahl	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. keine Beschreibung der Patientenauswahl</li> <li>2. Beschreibung der Patientenauswahl vorhanden (zu wählen, wenn Prozedere beschrieben, wie es weitergeht, wenn Patient alle Einschlusskriterien erfüllt; gültig auch: "Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden gefragt, an der AWB teilzunehmen.")</li> </ol>
Ethikkommission:	<i>Beratung durch eine Ethikkommission erfolgt? Nein / Ja</i>
Berichtsprozess UAW:	<i>Im Beobachtungsplan findet sich ein festgelegter Berichtsprozess, wenn UAW auftreten: Nein / Ja</i>
Information Archivierung:	<i>Im Beobachtungsplan finden sich der Ort und die Dauer der Archivierung der Daten: Nein / Ja</i>
Zeitraumen:	Die zeitliche Dauer der gesamten AWB ist angegeben: <i>Nein / Ja</i> * Es reicht nicht, "wenn der letzte Patient eingeschlossen ist"
Beobachtungszeit	<i>Beobachtungszeit eines einzelnen Patienten (in Wochen)</i>
Beschreibung der Erhebungsinstrumente:	<i>Nein / Ja</i> * bezieht sich auf die ärztliche Dokumentation (eCRF/ Papierform; wie gelangen die vom Arzt erhobenen Daten an die durchführende Organisation)
Qualitätssicherung:	Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung vorhanden? <i>Nein / Ja</i>
Verantwortlichkeiten:	Verantwortlicher innerhalb des Sponsors oder der

	durchführenden Organisation ist im Beobachtungsplan genannt: <i>Nein / Ja</i>
Angemessenheit Honorar	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. keine Angaben</li> <li>2. Honorar &lt; Grenzwert</li> <li>3. Honorar <math>\geq</math> Grenzwert und zusätzlicher Aufwand ist plausibel</li> <li>4. Honorar <math>\geq</math> Grenzwert und zusätzlicher Aufwand ist unklar</li> <li>5. Honorar <math>\geq</math> Grenzwert und durch zusätzlichen Aufwand nicht plausibel</li> </ol>
Honorar pro Patient:	<i>Maximale Höhe des geplanten Honorars des Arztes pro Patient (in Euro)</i>
Anzahl Abrechnungseinheiten:	<i>Berechnet aus: Zahl der Visiten + Dokumentationen ohne Patientenkontakt</i>
Höchstes Honorar pro Einheit:	<i>Höchstes Honorar für eine Abrechnungseinheit (in Euro)</i>
Maximal erreichbares Honorar für einen Arzt	<i>Falls geplante Patientenzahl pro Arzt berechnet ist, berechnen, Pauschalen werden addiert (in Euro)</i>
Honorar gesamt:	<i>Summe aller gezahlten Honorare (in Euro)</i>
Höchstes erhaltenes Honorar eines Arztes:	<i>Höchstes Honorar, welches einem einzelnen Arzt gezahlt wurde (in Euro)</i>
Anzahl der Patienten, die der Arzt, mit dem höchsten Honorar eingeschlossen hat:	<i>Anzahl der Patienten, die von dem Arzt mit dem höchsten ausgezahlten Honorar, eingeschlossen wurden</i>
Maximale Patientenzahl pro Arzt	<i>Maximale Anzahl an Patienten, die ein einzelner Arzt tatsächlich in der Studie eingeschlossen hat</i>
Pauschale Arzt	<i>Höhe der maximalen Pauschale, die ein Arzt bekommen kann (nicht an Patientenzahl gebundene Zahlungen)</i>
Pauschale Zentrum	<i>Höhe der maximalen Pauschale, die ein Zentrum bekommen kann (nicht an Patientenzahl gebundene Zahlungen)</i>
Anteil Pauschalen	<i>Anteil in Prozent der mit Pauschalen begünstigten Ärzte</i>



	<i>oder Zentren</i>
Sonstige Zuwendungen	<i>Freitext</i> *auszufüllen, wenn nicht nachvollziehbares Geld oder andere Zuwendungen (nicht im Beobachtungsplan oder Mustervertrag festgehalten) an einzelne Ärzte fließt
Abschlussbericht:	<i>Abschlussbericht in der Datenbank des BfArM bzw. PEI vorhanden? Nein / Ja</i>
Planung des Abschlussberichts:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. keine Planung im Beobachtungsplan</li> <li>2. Planung im Beobachtungsplan (Verantwortlicher und/ oder eine Frist genannt)</li> <li>3. Publikation und/ oder Präsentation auf wissenschaftlichem Kongress der Ergebnisse geplant</li> </ol>
Abschlussbericht Frist:	Frist für den Abschlussbericht ist angegeben: <i>Nein/ Ja</i>
Aufwand	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aufwand ist vernachlässigbar (&lt;15 Minuten)</li> <li>2. Aufwand ist nicht vernachlässigbar (≥15 Minuten)</li> </ol> * <i>Aufwand bezieht sich auf zusätzlichen Aufwand durch die AWB (z. Bsp. zusätzliche Dokumentation)</i>
LANr	<i>Angegeben / Nicht angegeben / teilweise angegeben</i>
Geheimhaltungsklausel	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Geheimhaltungsklausel im Mustervertrag vorhanden</li> <li>2. Geheimhaltungsklausel im Mustervertrag nicht vorhanden</li> </ol>

## Lebenslauf

### Andrea Susanne Appel

#### Beruflicher Werdegang

- Seit 01/2021** Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz
- 11/2019- 11/2020** Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe Hôpital Saint Clair, Sète in Frankreich

#### Ausbildung

- 1998 - 2001** Goethegrundschule Großen-Buseck
- 2001 - 2002** Grundschule Heiligkreuz in Weiler bei Bingen
- 2002 - 2011** Hildegardisschule Bingen, Abiturnote 1,1
- 10/2011 - 05/2019** Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg Universität Mainz (Gesamtnote der ärztlichen Prüfung: 2,66)

#### Famulaturen

- 03/2014** Famulatur in der Frauenklinik des St. Gertrauden Krankenhaus, Berlin
- 09/2014** Famulatur im Hospital Andino y Alternativo in Riobamba, Ecuador
- 03/2015** Famulatur in der Allgemeinarzt Praxis Dr. Gerlach und Dr. Rimoldi, Weiler
- 03/2016** Famulatur in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinik Mainz

#### Praktisches Jahr

- 05/2018- 08/2018** PJ Innere Terial: St. Josefs Hospital, Wiesbaden
- 09/2018-12/2018** PJ Chirurgie Terial: Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, Frankreich
- 01/2019-04/2019** PJ Wahlterial: Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Heidelberg

**Dissertation**

**Seit 08/2016** Doktorandin bei Prof. Dr. med. Lieb in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz

**04/2018** C. Koch, A.S. Appel, K. Lieb, S.M. Lubner, R. Kölbel. "Sind Anwendungsbeobachtungen ein Marketing-Tool?". In: Medizinrecht (2018);36(4):225-31.

**01/2019** C. Koch, A.S. Appel, S.M. Lubner. "Anwendungsbeobachtungen als Marketing-Tool". In: Institutionelle Korruption und Arzneimittelvertrieb Hrsg. von R. Kölbel. 1.Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2019. S. 181-96.

**Fremdsprachenkenntnisse**

Französisch: verhandlungssicher

Englisch: fließend

Spanisch: gute Kenntnisse

**Ehrenamtliches Engagement**

Seit 2012 bei Medinetz Mainz e.V. engagiert, 2015-2016 Vorstandsmitglied