

# Results of a quality control on non-interventional studies

## Abstract

Non-interventional studies (NIS) have for decades been an established part of post-authorisation medicinal research. As early as the mid-nineties, there were at least rudimentary demands for controllable data quality.

Beginning with the recommendations of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) on the execution of non interventional (observational) studies of 1998 and finally with the guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP), with the VFA (Verband der forschenden Arzneimittelhersteller [German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies]) – Recommendations for the Improvement of Quality and Transparency of NIS and the joint recommendations of BfArM and PEI (Paul-Ehrlich-Institut) on the execution of NIS, pharmaceutical companies are required to monitor and/or verify quality in the course of a project. According to a survey of pharmaceutical companies 2010, about one third of the companies surveyed to date carry out such quality controls on site, at participating study centres.

This report deals with the results of such quality control measures in 4 completed projects. The control rates defined in the respective cohort study plans, the measures carried out on site and any consequent measures, such as adjustment of forms, reduction of consultation time and necessary organisational changes are described. A high level of agreement between the data collected and the original patient documents is found, comparable to that in clinical trials.

## 1 Introduction

Already in the nineties, it was pointed out that cohort studies were limited in their ability to provide useful information and that the quality of the data yielded was difficult to control. At the time, the quality criteria of a non interventional, observational study were met if observation and evaluation plans were available and the representativeness of the cohort had been investigated [1]. The recommendations of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) on the execution of observational studies of November 1998 already included the usual quality requirements for epidemiological studies to ensure the completeness and validity of the data and be in a position to recognise and correct defects early [2].

Suitable quality assurance measures, especially for the verification of the data collected, are a part of the recommendations published in January 2007 by the VFA. According to these VFA recommendations [3], quality assurance systems should be used that ensure the validity and representativeness of the data collected.

The "Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V." [Voluntary Self-regulation for the Pharmaceutical Industry, Registered Association] (FSA), founded by member companies of the VFA in 2004, incorporated these recommendations in its codex in August 2008: in the planning, set-up and execution of non interventional

observational studies (Anwendungsbeobachtungen – AWB), the recommendations and guidelines published by the BfArM are to be considered. The planning, management, evaluation and quality assurance of the NIS must take place within the company and fall within the responsibilities of the head of the medical department. The required processes and procedures, especially suitable quality assurance measures to verify the data collected, are to be defined in the company's Standard Operating Procedures (SOP) [4].

Especially with regard to the quality of data provided by the doctor, the quality standards must be assured with the objective of obtaining valid data, permitting a qualified evaluation [5]. This shall include the requirement for strict compliance with special SOP and the use of checklists of quality indicators in the quest for improved data quality and validity.

In the guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP) the objective is to establish a quality standard for epidemiological studies in order to obtain valid research results: internal quality assurance of all relevant instruments and procedures must thus be an indispensable part of every epidemiological study [6]. The quality assurance targets the rules governing the timing, organisation and technical aspects of the execution as set out in the study plan and/or quality audit concept.

Karl Wörz<sup>1</sup>

Ferdinand Hundt<sup>2</sup>

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

2 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Medical & Scientific Affairs, Berlin, Deutschland

According to the recommendations of the BfArM and Paul-Ehrlich-Institut (PEI) of July 2010 [7], the monitoring and evaluation plan must include a description of the measures for quality assurance "based on" suitable GCP-Standards. GCP is not, however, based on the European legislation applicable to pharmaco-epidemiological studies such as observational studies (EudraLex Vol. 9A, chapter 1.5 Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies) [8].

In two surveys of the member companies of the VFA, the implementation status of the VFA recommendations was investigated in 2008 and 2010 and the results were compared [9], [10]. Independent NIS quality assurance measures, such as sampling type, systematic control measures by company internal, independent quality assurance units, ensure that studies are carried out correctly and in compliance with the rules in the majority of the companies surveyed.

Meanwhile, almost 1/3 of the companies surveyed carries out such quality assurance measures on site, which is also recommended by the user's guide "Registries for Evaluating Patient Outcomes" of the Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ – part of the U.S. Department of Health & Human Services and member of Guidelines International Network [11].

Quality assurance measures can be used in the planning, execution or evaluation phases. The alignment of the source data (quality control by Source Data Verification, SDV), described, amongst others, by Theobald et al. [12], is the subject of this publication, in which we report on 4 projects in which, finally, quality control measures were carried out and evaluated.

## 2 Methods

### 2.1 Quality control concept

In line with the VFA recommendations 2007 and the BfArM/PEI recommendations in their draft version of 09/05/07 [13] and taking account of an internal directive "Management of Observational Studies", in May 2009, a first quality control concept was developed.

To this end, project specific forms were developed: visit report (study site), patient record (see Table 1) and a visit record. In the patient record, an extract of which is shown, taking an observational study in the field of diabetology as an example (Table 1), in addition to the listed variables (at the different times at which documentation is required), there is a direct question as to the occurrence of serious adverse events (SAE) in order, if appropriate, to investigate whether this might conceal a serious adverse drug reaction (SADR) so that, if need be, a possibly overlooked SADR can immediately be notified.

#### 2.1.1 Execution through company based NIS Management

The participating practices/clinics at which the quality control is to be carried out are selected randomly (in this example, by means of the Microsoft Excel Analysis Tool Pak, MS Excel version '97 or later).

The responsible doctor does not necessarily have to be present for the quality control; in many cases, it is the practice personnel or the study assistant who is also very well acquainted with the patient documentation. At the practice or clinic, after presentation of the signed patient's consent form and, where appropriate, the patient identification list, the items to be controlled are compared with the entries in the electronic or conventional medical records and the results are noted on the appropriate forms. In the case of a register or epidemiological project "quality calls" can also be made during the carrying out phase of a project without problem; documentation errors at a particular centre can thus be discussed as soon as a project is completed. In non-interventional studies with a medicinal product (AWB), however, it is essential to respect the principle of non-intervention (lat. *intervenire* = come between/amongst). Any intervention in the ongoing process would be a deviation from the principle of pure observation and must be avoided in such studies. In post authorization observational studies to be carried out in accordance with German Drug Law (AMG) §67 (6) however, it is permissible in the execution phase to bring any documentation problems/errors to the attention of all participating doctors, for example, in the form of a newsletter; this can also be used to keep all participants abreast of the current status of the study (see Attachment 1: QoLiTaX-Newsletter Nr. 2). Feed back in such a form in the course of a project shows the study sites the interest that the pharmaceutical company takes in the quality of the data documented and is a further motivation factor to continue to maintain the documentation correctly. Further, it is, in many (not all) cases, such information that first gives rise to a correct understanding for the control of the quality of the documented data.

In the closing discussion, it is therefore an advantage to involve the responsible doctor. A short report can be written of the measures carried out on site in which inconsistencies and more important abnormalities are recorded. These are to be drawn to the attention of the project leader.

Taking account of the BfArM/PEI recommendations that had meanwhile been published, the quality audit concept was further revised.

The early involvement of all company-internal collaborators in the communication process with the selected study site has been found to be very helpful.

#### 2.1.2 Outsourcing of quality control measures

After exercising the quality control concept on 3 projects in the indications neurology, oncology and diabetology, a parallel concept was developed to be able to hand over

Table 1: On-site quality control form (patient)

Qualitätsüberprüfende Maßnahmen vor Ort Patientenüberprüfungsprotokoll Projekt-Nr. (AKRONYM)				On-site Quality Control Measures Patient Record Project No. (ACRONYM)			
Heft-Nr. UUUU		Patient Nr. U		File No.	Patient No.		
<b>zu überprüfen</b>				<b>To be controlled</b>			
				yes no			
Patienteninfo/Einverständniserkl. ausgefüllt und unterschrieben				Patient info / consent completed and signed			
Original an Pat. ausgehändigt				Original handed over to patient			
Verbleib des Originals beim Arzt				Original remains with doctor			
Bemerkungen:				Remarks:			
Krankenakte vorhanden: konventionell				Medical records available: conventional			
elektronisch				electronic			
Eingangserhebung (Dokumentation 1)				Initial findings (documentation 1)			
HbA <sub>1c</sub> (Übereinstimmung)				HbA <sub>1c</sub> (consistent)			
NBZ (Übereinstimmung)				BG (consistent)			
Anpassung der Insulintherapie Therapieintensivierung mit "Präparat"				Adaptation of insulin therapy More intensive therapy with "Preparation"			
Beginn der BOT				Beginning of BOT			
Patientendokumentation 2 (nach ca. 12 Wochen)				Patient documentation 2 (after about 12 weeks)			
				yes no not available			

these quality control measures, if required, to a Contract Research Organisation (CRO). It is recommended that it should first be carefully checked to what extent the CRO in question, in the event that a full service contract is awarded, might hand over individual tasks (such as this kind of quality control of an NIS) to sub-contractors [14]. The procedure to be followed here is set down in detail: for example, the CRO contracted receives a list of those centres selected randomly, in an internal process, for a quality control. Furthermore, specifications for precise recording will be made, similar to the internal quality control concept (see 2.1). The on-site visit must be carried out by a qualified employee of the contracted CRO; an audit of this employee must, in turn, always be a part of a qualification audit. Additional training of the CRO employee charged with carrying out these measures is to be advised to ensure that the party awarding the contract receives work of good quality. The evaluation, proposed by Theis and Hundt [15], of a CRO by the client's specialist departments, during and after carrying out of a project, opens up the possibility, where appropriate, of taking appropriate countermeasures in advance in the event of follow-up contracts.

## 2.2 Quality controlled projects

### 2.2.1 Project description

Since the development of the quality control concept described in section 2.1, quality measures were taken in 4 NIS projects over a period of about 20 months:

1. Use of a chemotherapy product in patients with hormone-refractory prostate carcinoma (quality audit project in oncology at clinics and/or large medical practices)  
The quality control of this project took place between November 2008 and June 2009. For many sites, such measures in a NIS were a completely new experience; a great deal of detailed explanation was required,

- both in advance and in the meeting on site. The scepticism initially expressed in some cases gave way, however, to a readiness to allow the quality control to be carried out in the NIS/observational study field. At the time of the visit, all patient documentation had already been completed.
2. Registry "Work Invalidity in patients with Multiple Sclerosis" in neurological specialist practices  
The experience gained in the first project regarding visit preparation, duration, agreement of deadlines and structuring of forms led to further procedural improvements in this registry. The visits took place in February 2010, at neurological specialist practices; here, too, the documentation of the patients had already been completed.
3. Non-interventional study to record quality of life for patients with solid tumours in clinics and/or specialist practice  
At the time of the quality control in the clinics and specialist practices, the project was still in the execution phase. Sets of documents, some of which were completed and other not yet completed, were compared with the data in the medical records. In view of the 2,500 or so sets of patient documents to be expected, a total of 110 sets of documents were controlled in 3 runs between July 2009 and January 2010.
4. NIS of patients with type II diabetes mellitus being treated with insulin by specialists in internal or general medicine  
This prospective observational study was carried out from March 2009 to March 2010 in internal and general medicine practices. The quality control measures took place from January to August 2010. Here, too, there were initially problems in actually being able to carry out the quality control in the practices foreseen in the study plan (see Results). Further participants had to be included in the process by

random selection in order to reach the prespecified control rate of 3%.

## 3 Results

### 3.1 Control rates

According to surveys by the VFA, to date, quality control measures have been mostly carried out at 2–5% of participating sites for NIS [9], [10], [12]. The prescribed control rates specified in the study plans for the 4 projects described were all achieved. In the first project, the specified target rate was 10% of completed patients; in the second project, the control rate was 7.4% (specified between 5 and 10% of participating centres). In the third project the rate is currently 5.8% but should finally settle to 5% of patients as in this project, with a run time >24 months, a total of 2,500 patient document sets is expected. Here, it was permitted to control not only the already completed document sets but also those still in the documentation process at the study centres in order to disclose systematic errors in the documentation and be able to draw attention to these where appropriate. In this observational study, feedback to all the participating doctors took the form of newsletters (see Attachment 1; the third issue of this newsletter is now available).

### 3.2 Project overview and control variables

See Table 2.

### 3.3 Duration of measures

The evaluation of the 4 projects listed in Table 2 with regard to the duration of the visits shows that an duration of 30 min. up to 1 hour (depending on the number of patient document sets to be controlled) remains within reasonable bounds, including for the site organisation. Decisive for the smooth running of the visit is the preparation of the meeting, both in the pharmaceutical company, with the preparation/completion of the forms and at the site.

The duration of these on-site measures is to be taken into account in setting the fees being integrated into the contract with the site [16].

### 3.4 Degree of consistency

For each project, parameters relevant to the study and safety-related data are controlled. It is checked whether the value requested is consistent, inconsistent or unavailable. The evaluation yielded the picture shown in Table 3. The high degree of consistency, 95%, for project 2 was achieved in neurological specialist practices; in the studies with internal and general medical practitioners, this was lower with an average of 85%.

If we compare project 3 (carried out mainly in clinics) with project 4 (practitioners), there was significantly "more experience in dealing with studies" in this study in oncology (see Table 4).

The logistical effort (appointment requests and cancellations, notifications, further enquiries etc.) for the pending visit for the study carried out exclusively with practitioners is, compared with the project carried out mostly in clinics – more than twice as high: on average, 1.5 doctors had to be contacted in the later case, in order to be able to carry out a visit on time; in the NIS carried out in the practitioner sector, an average of 3.5 doctors had to be contacted to find a suitable appointment.

In all projects, the paper-based medical records were maintained alongside electronic records in about 1/3 of cases.

In all quality measures carried out on site, enquiry was made as to the occurrence of serious adverse events (SAE). In only 2 cases (out of a total of 302 checked) did the treating physician forget to document AE/SAE as required in the study plan. In both cases, the required notification was immediately made or repeated.

### 3.5 Consequences

For project No. 1 (cohort study in the indication prostate carcinoma), the quality control measures carried out were, erroneously, strongly GCP-oriented. The forms with the characteristics and variables to be checked were very comprehensive so that the visit in the participating centres took a great deal of time.

In the beginning obviously there were not given sufficient information to the participating doctors regarding their documentation duties and retention period. Contrary to the requirement to keep for 10 years specified in the study plan, a few doctors had apparently already destroyed the patient consent forms, as a result of which a quality control, i.e. the direct check of the medical records, could no longer be carried out on the grounds of data protection. In these cases the check was done by interview technique.

This experience was the basis for the optimisation in the subsequent projects 2, 3 and 4 regarding adaptation of forms and reduction of the visit duration. The lack of awareness of doctors regarding documentation requirements could, in the future, lead to a special training (for instance on-the-job training by eLearning). In this respect, it could be considered whether this should be integrated in the study preparation. Especially for project No. 4, which was carried out exclusively with practitioners, it was shown to be of value to inform the local employee responsible in good time of the pending quality measure in his area. In conferences, it should be standard practice for the project leader, when presenting a new NIS, to draw attention to this task of the employee.

Table 2: Quality control measures for NIS

Quality control measures for NIS				
Project Field	1 Oncology	2 Neurology	3 Oncology	4 Internal medicine General medicine
To be controlled according to project plan	10% of patients	5–10% of participating centres	3–5% of patients	3% of participating centres
Project status*	completed	completed	ongoing	completed
Participating centres	n=144	n=27	n=494 **	n=1,178
Included (completed) patients	n=489	(n=388)	n=1,912°	(n=3,270)
Number of centres to be controlled	(n=13)	n=2	(n=24)	n=36
Number of patients controlled	n=49	(n=37)	n=110	(n=106)
<b>Control rate achieved</b>	<b>10.0%</b>	<b>7.4%</b>	<b>5.8%</b>	<b>3.1%</b>

\*at time of audit

\*\* on the basis of booked site contracts

° expected n=2,500 patients

Table 3: Consistency

Project Field	2 Neurology	3 Oncology	4 Internal medicine General medicine
Degree of consistency of the controlled data	95 %	90 %	85 %
Carried out in	practice	clinic practice	practice

Table 4: Study center details

Project Field	3 Oncology	4 Internal medicine General medicine
Specific personnel for the documentation	88%	45%
Experience with study visits	90%	35%
Contacts (number of doctors) to organise a visit	1.5	3.5

## 4 Discussion

When carrying out quality measures for non-interventional studies (NIS) the non-intervention principle must always take precedence. In individual cases, participating doctors or their staff made proposals for the design of documentation questionnaires. In many cases there was additional positive feedback on the carrying out of such quality measures, concerning also non-interventional studies. Given the experience so far, however, it is advisable when planning visits, to take every opportunity to draw the attention of the site to be visited to the necessity of collecting the signed patient consent forms and having the medical records ready so that an on-site visit can be carried out efficiently, given that clinics and practices are always short of time. It should be explicitly drawn to the attention of the doctor participating in a NIS that his

participation may also involve a quality control visit of the documented data and that this measure will require the devotion of some time in his centre. The time required for this quality measure is to be taken into account when considering fees [16].

To provide a proper understanding regarding the time for which study documents (e.g. patient consent forms) are to be kept and with regard to data protection, study-specific training courses regarding the necessity of documentation are proposed. Since, in many indications (especially in the field of oncology) clinics and practices participate not only in clinical trials but also in non-interventional studies, it is proposed to expand the established investigator seminars with the part "NIS" and thus save both costs and time for all concerned. For projects of a longer duration, the participating sites should be kept abreast

of the project status and informed of any pending quality aspect, e.g. by means of a newsletter.

In only 2 cases (<1%), it was found when checking the medical records that a notification of serious adverse events had been missed by oversight. Thus, when carrying out a NIS, the doctors provide excellent quality concerning their professional obligation to notify side effects/unexpected events.

A greater experience in clinics and large specialist practices correlates with "more staff specifically for documentation".

From our experience so far we can conclude that the quality of data in non-interventional studies – even though only samples has been controlled – is close to that of data from clinical (interventional) trials with a degree of consistency up to 95% [17].

Using the quality control described in this publication, the quality assurance required in the GEP guidelines can be fulfilled completely and high quality standards thus are established for epidemiological studies [6].

## Notes

This publication is partly based on the seminar paper (mentor K. Wörz) "Quality Assurance Measures in Non-interventional Studies by Sanofi-Aventis – Descriptive Evaluation of Quality Controls in 4 Projects" by Nadine Geisler, Medical Documentation course at the IB-GISmbH Medical Academy, Rostock.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Attachments

Available from

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2011-9/000144.shtml>

1. QoLiTax-Newsletter.pdf (166 KB)  
QoLiTax-Newsletter (in German language)

## References

1. Bühler G, Wadepuhl M, Nandi K, Rosenthal J. Slow-release-Nifedipin in der Hypertoniebehandlung. 24-h-Wirkung (ABDM) auf Blutdruck und Herzfrequenz – Anwendungsbeobachtung bei 391 Patienten [Slow release nifedipine in treatment of hypertension. 24-hour effect on blood pressure and heart rate – treatment follow-up of 391 patients]. *Fortschr Med*. 1997;115(24):37-8.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, 12. November 1998. *BAnz*. 1998;229:16884.
3. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA). VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [31. Januar 2007]. 2007. Available from: <http://www.akstudien.de/upload/docs/vfa-empfehlungen-zu-nis.pdf>
4. FS Arzneimittelindustrie e.V. Kodex für die Zusammenarbeit bei der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten, Apothekern und anderen Angehörigen medizinischer Fachkreise in der Neuauflage vom März 2010. 2010. Available from: [http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/FSA.nsf/0/E264D1677C4ECAB680256FC5003401AF/\\$file/Kodex%20Fachkreise\\_271109\\_Web.pdf](http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/FSA.nsf/0/E264D1677C4ECAB680256FC5003401AF/$file/Kodex%20Fachkreise_271109_Web.pdf)
5. Eberhardt R, Kori-Lindner C, Stammer H. Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen). *Pharm Ind*. 2006;68(5):542-50.
6. Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). [Stand: April 2004]. Available from: [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Empfehlungen\\_GEP.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Empfehlungen_GEP.pdf)
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. 2010. Available from: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/5\\_Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/5_Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf?__blob=publicationFile)
8. European Parliament. EudraLex – Volume 9A: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. September 2008. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)
9. Hahn M, Bethke TD, Hecht A, Henn D, Ruppert T, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen in nicht-interventionellen Studien: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller [Quality assurance measures in non-interventional studies: Results of a survey among the members of the Association of Research-based Pharmaceutical Companies]. *GMS Ger Med Sci*. 2008;6:Doc12. Available from: <http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2008-6/000057.shtml>
10. Hahn M, Ruppert T, Bethke TD, Hundt F. Ergebnisse einer Umfrage zu angewandten Qualitätsstandards in nicht-interventionellen Studien unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland [Results of a survey on applied quality standards in non-interventional studies among the members of the German Association of Research-based Pharmaceutical Companies]. *GMS Ger Med Sci*. 2010;8:Doc29. DOI: 10.3205/000118
11. Gliklich RE, Dreyer NA, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd ed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality Publication; September 2010. (AHRQ Publication;10-EHC049). Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>
12. Theobald K, Capan M, Herbold M, Schinzel S, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen bei nicht-interventionellen Studien [Quality assurance in non-interventional studies]. *GMS Ger Med Sci*. 2009;7:Doc29. DOI: 10.3205/000088

13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit). 2007. Available from [http://www.akstudien.de/upload/docs/Bfarm\\_PEI\\_AWB.pdf](http://www.akstudien.de/upload/docs/Bfarm_PEI_AWB.pdf)
14. Schinzel S, Hundt F, Theobald KH, Theis F, Buchmann A, Herbold M. CRO Precontract Audits. Applied Clinical Trials online. 2009. Available from: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/Online+Extras/CRO-Precontract-Audits/ArticleStandard/Article/detail/600000>
15. Theis F, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen beim Ausgliedern von Aufgaben aus dem Bereich der Klinischen Forschung an ein Auftragsforschungsinstitut. Pharm. Ind. 2011;73(2):242-7.
16. Koyuncu A. Vertragsgestaltung und Ärztevergütung bei Anwendungsbeobachtungen und anderen nichtinterventionellen Studien. Dtsch Z klin Forsch. 2009;3/4:54-61. Available from: [http://www.brainguide.de/upload/publication/a6/onh2/c8362fdc01e665c318566b7f57783b94\\_1311535527.pdf](http://www.brainguide.de/upload/publication/a6/onh2/c8362fdc01e665c318566b7f57783b94_1311535527.pdf)
17. Gertzen H. Personal communication. March 2011.

**Corresponding author:**

Karl Wörz  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Clinical Study Unit,  
Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main, Germany,  
Tel.: +49 69 305-80765  
[Karl.Woerz@Sanofi-Aventis.com](mailto:Karl.Woerz@Sanofi-Aventis.com)

**Please cite as**

Wörz K, Hundt F. Results of a quality control on non-interventional studies. *GMS Ger Med Sci.* 2011;9:Doc21.  
DOI: 10.3205/000144, URN: urn:nbn:de:0183-000144

**This article is freely available from**

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2011-9/000144.shtml>

**Received:** 2011-06-08

**Revised:** 2011-07-27

**Published:** 2011-08-15

**Copyright**

©2011 Wörz et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share — to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

# Ergebnisse einer Qualitätsüberprüfung bei Nicht-Interventionellen Studien

## Zusammenfassung

Nicht-Interventionelle Studien (NIS) sind seit Jahrzehnten fester Bestandteil der Arzneimittelforschung nach der Zulassung. Schon Mitte der 1990er Jahre gab es zumindest ansatzweise Forderungen nach einer kontrollierbaren Datenqualität.

Beginnend mit den Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen aus dem Jahr 1998, spätestens aber mit den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP), den VFA (Verband der forschenden Arzneimittelhersteller) – Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von NIS sowie den gemeinsamen Empfehlungen von BfArM und PEI (Paul-Ehrlich-Institut) zur Durchführung von NIS sind die pharmazeutischen Unternehmen in der Pflicht, projektbegleitend qualitätssichernde bzw. qualitätsüberprüfende Maßnahmen durchzuführen. Nach einer Umfrage bei pharmazeutischen Unternehmen 2010 führen bislang ungefähr ein Drittel der befragten Unternehmen solche Qualitätsüberprüfungen vor Ort bei teilnehmenden Studienzentren durch.

Über die Ergebnisse solcher qualitätsüberprüfender Maßnahmen bei 4 abgeschlossenen Projekten wird berichtet. Die im jeweiligen Beobachtungsplan festgelegten Überprüfungsquoten, die Dauer der Maßnahmen vor Ort sowie abgeleitete Maßnahmen wie bspw. Anpassung der Formulare, Reduzierung der Gesprächsdauer und notwendige organisatorische Änderungen werden beschrieben. Es wird ein hoher Übereinstimmungsgrad bei den erhobenen Daten mit den Original-Krankenakten konstatiert, vergleichbar dem Übereinstimmungsgrad bei klinischen Prüfungen.

## 1 Einleitung

Bereits in den 1990er Jahren wurde auf die begrenzte Aussagekraft und die schwer kontrollierbare Datenqualität bei Anwendungsbeobachtungen (AWB) hingewiesen. Die wesentlichen Qualitätskriterien einer AWB waren seinerzeit erfüllt, wenn ein Beobachtungs- und Auswertungsplan vorgelegen haben und die Repräsentativität des Beobachtungskollektivs untersucht worden war [1].

Die Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für AWB vom Nov. 1998 enthalten bereits die für epidemiologische Studien geltenden üblichen Qualitätsanforderungen, um die Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern und Mängel frühzeitig erkennen und beseitigen zu können [2].

Geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen, insbesondere zur Verifizierung der erhobenen Daten, sind Bestandteil der im Januar 2007 veröffentlichten Empfehlungen des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (VFA). Gemäß diesen VFA-Empfehlungen [3] sollen Systeme zur Qualitätssicherung zum Einsatz kommen, welche die Validität und Repräsentativität der erhobenen Daten sicherstellen.

**Karl Wörz<sup>1</sup>**

**Ferdinand Hundt<sup>2</sup>**

1 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Klinische Forschung, Frankfurt/Main, Deutschland

2 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Medical & Scientific Affairs, Berlin, Deutschland

Der im Jahr 2004 von Mitgliedsunternehmen des VFA gegründete Verein „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ (FSA) hat im August 2008 diese Empfehlungen in seinen Kodex integriert: bei der Planung, Gestaltung und Durchführung von AWB sind die durch das BfArM veröffentlichten Empfehlungen und Leitlinien zu beachten. Planung, Leitung, Auswertung und Qualitätssicherung der NIS müssen innerhalb des Unternehmens im Verantwortungsbereich des Leiters der medizinischen Abteilung erfolgen. Die hierfür notwendigen innerbetrieblichen Prozessabläufe, insbesondere geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen zur Verifizierung der erhobenen Daten sind in unternehmenseigenen Standard Operating Procedures (SOP) näher zu konkretisieren [4].

Die Qualitätsstandards müssen insbesondere bezüglich der Datenqualität von Seiten des Arztes gewährleistet sein mit dem Ziel, valide Daten zu erhalten, die eine qualifizierte Auswertung ermöglichen [5]. Hierin wird die konsequente Einhaltung von speziellen SOP gefordert und mittels Checklisten für Qualitätsmerkmale eine Verbesserung der Datenqualität und -validität angestrebt. In den Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) geht es um die Etablierung eines Qualitätsstandards für epidemiologische

Studien, um hierbei valide Forschungsergebnisse zu erzielen: so muss eine interne Qualitätssicherung aller relevanten Instrumente und Verfahren unabdingbarer Bestandteil jeder epidemiologischen Studie sein [6]. Zielvorgabe für die Qualitätssicherung sind die im Studienplan bzw. Qualitätsüberprüfungskonzept festgelegten zeitlichen, organisatorischen und technischen Durchführungsregelungen.

Lt. den Empfehlungen des BfArM und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vom Juli 2010 [7] soll der Beobachtungs- und Auswertepan eine Beschreibung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung in „Anlehnung“ an geeignete GCP-Standards enthalten; dies steht jedoch in einem gewissen Widerspruch zum europäischen Recht: hier ist festgelegt dass GCP nicht auf pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien, wie bspw. AWB anwendbar ist (EudraLex Vol. 9A, chapter 1.5 Company-Sponsored Post-Authorisation Safety Studies) [8].

In zwei Umfragen unter den Mitgliedsunternehmen des VFA wurde der Stand der Umsetzung der VFA-Empfehlungen in den Jahren 2008 und 2010 untersucht und die Ergebnisse miteinander verglichen [9], [10]. Unabhängige Qualitätssicherungsmaßnahmen bei NIS wie bspw. stichprobenartige, systematische Überprüfungsmaßnahmen durch firmeninterne, unabhängige Qualitätssicherungseinheiten dienen bei der Mehrzahl der befragten Unternehmen einer ordnungsgemäßen und regelkonformen Studiendurchführung.

Mittlerweile führt nahezu 1/3 der befragten Unternehmen solche Qualitätssicherungsmaßnahmen auch vor Ort durch, welche ebenfalls im Handbuch „Registries for Evaluating Patient Outcomes“ der AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), eine der 11 operativen Einheiten des amerikanischen Gesundheitsministeriums und Mitglied des Guidelines International Network, empfohlen werden [11].

Qualitätssicherungsmaßnahmen können in der Planungs-, Durchführungs- oder in der Auswertungsphase zur Anwendung kommen. Der auch von Theobald et al. [12] beschriebene Abgleich der Quelldaten (Qualitätskontrolle mittels Source Data Verification, SDV) ist Gegenstand dieser Publikation, in welcher über 4 Projekte berichtet wird, bei denen qualitätsüberprüfende Maßnahmen bereits abschließend durchgeführt und ausgewertet worden sind.

## 2 Methoden

### 2.1 Qualitätsüberprüfungskonzept

Orientierend an den VFA-Empfehlungen 2007 sowie den BfArM/PEI-Empfehlungen in ihrer Entwurfsfassung vom 9.5.2007 [13] und unter Berücksichtigung einer internen Richtlinie „Management of Observational Studies“ wurde im Mai 2009 ein erstes Qualitätsüberprüfungskonzept entwickelt.

Hierzu wurden projektspezifisch Formulare entwickelt: Besuchsbericht (Zentrum), Patientenüberprüfungsproto-

koll (vgl. Tabelle 1) sowie ein Besuchsprotokoll. Im Patientenüberprüfungsprotokoll, welches auszugsweise am Bsp. einer AWB aus dem Bereich Diabetologie dargestellt ist, wird neben den gelisteten Variablen (zu den verschiedenen Dokumentationszeitpunkten) ausdrücklich nochmals nach dem Auftreten von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen (SUE) gefragt, um ggf. eine Überprüfung vornehmen zu können, ob sich hier eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung (SUAW) „versteckt“: so kann im Bedarfsfall die Meldung einer evtl. übersehenen SUAW umgehend vorgenommen werden.

**Tabelle 1: Patientendaten-Überprüfung**

Qualitätsüberprüfende Maßnahmen vor Ort			
Patientenüberprüfungsprotokoll			
Projekt-Nr. (AKRONYM)			
Heft-Nr. UUUU		Patient Nr. U	
<b>zu überprüfen</b>		ja	nein
Patienteninfo/Einverständniserkl. ausgefüllt und unterschrieben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Original an Pat. ausgehändigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verbleib des Originals beim Arzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bemerkungen: _____			
Krankenakte vorhanden: konventionell <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
elektronisch <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Eingangserhebung (Dokumentation 1)		ja	nein
HbA <sub>1c</sub> (Übereinstimmung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nicht verfügbar
NBZ (Übereinstimmung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anpassung der Insulintherapie Therapieintensivierung mit "Präparat"		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beginn der BOT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientendokumentation 2 (nach ca. 12 Wochen)		ja	nein
			nicht verfügbar

#### 2.1.1 Durchführung über firmeninternes NIS-Management

Die teilnehmenden Praxen/Kliniken, bei denen die Qualitätsüberprüfung vorgenommen werden soll, werden nach Zufallsprinzip (in diesem Bsp. mittels Microsoft Excel Analysis Tool Pak, ab MS Excel Version '97) ausgewählt. Der verantwortliche Arzt muss selbst bei der Qualitätsüberprüfung nicht unbedingt anwesend sein; in vielen Fällen ist das Praxispersonal bzw. die Studienassistentin ebenfalls bestens mit der Dokumentation der Krankenakten vertraut. Vor Ort werden nach Vorlage der unterschriebenen Patienteneinverständniserklärung (PAT-EV) und ggf. auch der Patientenidentifikationsliste die zu überprüfenden Items mit den Eintragungen in der elektronischen bzw. konventionellen Krankenakte abgeglichen und die Ergebnisse in den jeweiligen Formularen festgehalten.

Bei einem Register bzw. epidemiologischen Projekt sind „Qualitätsappelle“ auch in der Durchführungsphase eines Projektes problemlos möglich; so können zentrumsspezifisch bei einem abgeschlossenen Projekt Dokumentationsfehler bereits angesprochen werden. Bei AWB ist es jedoch unabdingbar, das Prinzip der Nicht-Intervention zu beachten (lat. *intervenire* = dazwischentreten, sich einschalten). Ein Einschalten in den laufenden Prozess wäre eine Abkehr von dem Prinzip der reinen Beobachtung: das muss bei der AWB also vermieden werden. Bei

der gem. §67 Abs. 6 AMG durchzuführenden AWB kann man aber schon in der Durchführungsphase alle teilnehmenden Ärzte bspw. in Form eines Newsletters über die bis dato erkannten Dokumentationsprobleme/Fehler informieren; dabei ergibt sich auch die Möglichkeit, die Teilnehmer über den aktuellen Stand der Studie in Kenntnis zu setzen (vgl. Anhang 1: QoLiTaX-Newsletter Nr. 2). Eine solche Form der Rückmeldung bei einem laufenden Projekt zeigt dem Arzt das unbedingte Interesse des pharmazeutischen Unternehmers an der Qualität der von ihm dokumentierten Daten und ist ein weiterer Motivationsfaktor für ihn, die Dokumentation konsequent weiter zu führen. Zudem erzeugen gerade solche Informationen in vielen Fällen erst das richtige Verständnis für die Überprüfung der Qualität der dokumentierten Daten. Beim abschließenden Gespräch ist es deshalb von Vorteil, wenn der verantwortliche Arzt mit einbezogen wird. Über die vor Ort durchgeführten Maßnahmen wird ein kurzes Protokoll geschrieben, worin ggf. Unstimmigkeiten und größere Auffälligkeiten festgehalten werden. Der Projektleiter wird hierüber in Kenntnis gesetzt.

Unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich veröffentlichten BfArM/PEI-Empfehlungen wurde das Qualitätsüberprüfungskonzept weiter angepasst.

Die frühzeitige Einschaltung aller firmeninternen Mitarbeiter in den gesamten Kommunikationsprozess mit dem ausgewählten Zentrum hat sich hier als sehr hilfreich erwiesen.

### 2.1.2 „Outsourcing“ von Qualitätsüberprüfungs (QÜ)-Maßnahmen

Nach der Erprobung des internen Qualitätsüberprüfungskonzeptes an 3 Projekten aus den Indikationsgebieten Neurologie, Onkologie sowie Diabetologie wurde parallel hierzu ein Konzept entwickelt, um diese qualitätsüberprüfenden Maßnahmen bei Bedarf an eine Kontraktfirma (Contract Research Organisation, CRO) übergeben zu können, damit diese im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers diese Maßnahmen durchführt. Es ist empfehlenswert, im Vorfeld genau zu prüfen, inwiefern bei der in Frage kommenden CRO einzelne Aufgaben (wie gerade eine solche Qualitätsüberprüfung bei NIS) im Fall einer Auftragsvergabe evtl. auf Sub-Unternehmer verlagert werden sollen [14].

Die Vorgehensweise hierbei ist detailliert vorgegeben: so erhält die CRO eine Liste jener Zentren, welche in einem internen Prozess per Zufallsprinzip für eine Qualitätsüberprüfung ausgewählt worden sind. Weiterhin werden Vorgaben zur genauen Protokollierung gemacht, vergleichbar dem internen Qualitätsüberprüfungskonzept (vgl. 2.1). Die Überprüfung vor Ort wird durch einen qualifizierten Mitarbeiter der CRO durchgeführt; die Überprüfung dieser Mitarbeiter wiederum sollte stets Bestandteil eines Qualifizierungsaudits sein. Eine zusätzliche Schulung der mit der Durchführung dieser Maßnahmen betrauten CRO-Mitarbeiter ist anzuraten; so sollte sichergestellt sein, dass man als Auftraggeber qualitativ gute Arbeit erhält.

Die von den Autoren Theis und Hundt [15] vorgeschlagene Bewertung einer CRO durch die Fachabteilungen des Auftraggebers während und nach der Durchführung eines Projektes eröffnet zudem die Möglichkeit, bei Folgeprojekten schon vorab entsprechende Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

## 2.2 Qualitätsüberprüfungs-Projekte

### 2.2.1 Projektbeschreibung

Seit Entwicklung des unter Pkt. 2.1 beschriebenen Qualitätsüberprüfungskonzeptes wurden im Zeitraum von ca. 20 Monaten bei 4 NIS-Projekten qualitätsüberprüfende Maßnahmen durchgeführt:

1. Einsatz eines Chemotherapeutikums bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (Qualitätssicherungsprojekt in der Onkologie an Kliniken bzw. großen Facharztpraxen)

Die Qualitätsüberprüfung bei diesem Projekt fand von November 2008 bis Juni 2009 statt. Für viele Ärzte waren derartige Maßnahmen bei NIS eine völlig neue Erfahrung; hierbei musste im Vorfeld sowie beim Termin vor Ort noch viel erklärt werden. Die in einigen Fällen anfänglich geäußerte Skepsis wich dann doch der Bereitschaft, die Qualitätsüberprüfung im Bereich NIS/AWB durchführen zu lassen. Zum Zeitpunkt der Überprüfung waren sämtliche Patientendokumentationen bereits beendet.

2. Krankheitsregister „Arbeitsunfähigkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose“ in neurologischen Facharztpraxen

Die beim ersten Projekt gewonnenen Erfahrungen hinsichtlich Besuchsvorbereitung, Dauer, Terminvereinbarung und Formulargestaltung führten bei diesem Register zu weiteren Verfahrensverbesserungen. Die Qualitätsüberprüfung fand hierbei im Februar 2010 in neurologischen Facharztpraxen statt, wobei auch hier die Dokumentation der Patienten bereits abgeschlossen war.

3. Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren in Kliniken bzw. Facharzt-Praxen

Zum Zeitpunkt der Qualitätsüberprüfung in Kliniken bzw. Facharzt-Praxen befand sich das Projekt noch in der Durchführungsphase. Es wurden z.T. abgeschlossene, z.T. noch nicht abgeschlossene Dokumentationen mit den Daten in den Krankenakten abgeglichen. Im Hinblick auf die zu erwartenden ca. 2.500 Patientendokumentationen wurden in 3 Durchgängen zwischen Juli 2009 und Januar 2010 in 24 teilnehmenden Zentren insgesamt 110 Patientendokumentationen überprüft.

4. NIS bei Patienten mit insulinbehandelten Patienten mit Typ II – Diabetes Mellitus bei niedergelassenen Internisten und Allgemeinmedizinern

Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde von März 2009 bis März 2010 bei niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen und Internisten durchgeführt. Die qualitätsüberprüfenden Maßnahmen fanden von Januar bis August 2010 statt: auch hier gab es anfangs Probleme, die im Beobachtungsplan vorgegebene Qualitätsüberprüfung in den Praxen auch tatsächlich durchführen zu können (vgl. Ergebnisse). Bei dieser NIS mussten weitere Teilnehmer mittels Zufallszuteilung in den Überprüfungsprozess einbezogen werden, um die im Beobachtungsplan festgelegte Überprüfungs-Quote von 3% zu erreichen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Überprüfungsquoten

Umfragen des VFA zufolge wurden bislang zumeist bei 2–5% der teilnehmenden Ärzte qualitätsüberprüfende Maßnahmen bei NIS durchgeführt [9], [10], [12]. Die im Beobachtungsplan vorgegebenen Quoten wurden bei den 4 beschriebenen Projekten jeweils erreicht: beim 1. Projekt wurde die vorgegebene Quote von 10% der abgeschlossenen Patienten erzielt; beim 2. Projekt lag die Überprüfungsquote bei 7.4% (Vorgabe zwischen 5 und 10% der beteiligten Zentren). Beim 3. Projekt liegt aktuell die Quote bei 5.8%, sollte sich aber bis zum Abschluss des Projektes auf 5% der Patienten einpendeln, da bei diesem Projekt (Laufzeit >24 Monate) insgesamt ca. 2.500 Patientendokumentationen erwartet werden. Hierbei war die Möglichkeit gegeben, neben den bereits abgeschlossenen auch die sich gerade im Dokumentationsprozess befindlichen Patientendokumentationen an den Studienzentren zu überprüfen, um systematische Fehler bei der Dokumentation zu entdecken und ggf. darauf aufmerksam machen zu können. Die Rückmeldung an alle teilnehmenden Ärzte erfolgt bei dieser AWB in Form von Newslettern (vgl. Anhang 1; mittlerweile liegt die 3. Ausgabe dieses Newsletters vor).

### 3.2 Projektübersicht und Stellgrößen

Siehe Tabelle 2.

### 3.3 Dauer der Maßnahmen

Die Auswertung der 4 in Tabelle 2 gelisteten Projekte hinsichtlich der Gesprächsdauer hat ergeben, dass eine Überprüfungsdauer von 30 Min. bis max. 1 Stunde (abhängig von der Anzahl zu überprüfender Patientendokumentationen) sich auch für die Organisation der Praxis in einem vertretbaren Rahmen bewegt. Von entscheidender Bedeutung für einen reibungslosen Ablauf ist die Terminvorbereitung sowohl beim pharmazeutischen Unternehmen mit der Vorbereitung/Ausfüllen der Formulare sowie in der Praxis bzw. Klinik.

Die Dauer der qualitätsüberprüfenden Maßnahme(n) vor Ort ist bei der Honorargestaltung zu berücksichtigen und muss im Vertrag z. B. entsprechend der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) berücksichtigt werden [16].

### 3.4 Übereinstimmungsgrad

Je nach Projekt werden studienzielrelevante Parameter sowie sicherheitsrelevante Daten überprüft. Geprüft wird, ob der angefragte Wert übereinstimmt, nicht übereinstimmt bzw. nicht verfügbar ist. Die Auswertung ergab das in Tabelle 3 gezeigte Bild.

Der hohe, 95%ige Übereinstimmungsgrad bei Projekt 2 wurde in neurologischen Facharztpraxen erzielt; im Bereich der niedergelassenen Internisten und Allgemeinmediziner lag dieser bei durchschnittlich 85%.

Vergleicht man Projekt 3 (überwiegend durchgeführt im Klinikbereich) mit Projekt 4 (AWB im niedergelassenen Sektor), so ist bei dieser im onkologischen Bereich durchgeführten AWB ein deutliches „Mehr an Erfahrung im Umgang mit Studien“ vorhanden.

Der logistische Aufwand (Terminanfragen, Terminabsagen, Benachrichtigungen, Rückfragen etc.) für die anstehende Qualitätsüberprüfung bei der ausschließlich im niedergelassenen Bereich durchgeführten AWB ist – verglichen mit dem Projekt, welches überwiegend im Klinikbereich durchgeführt worden war – mehr als doppelt so hoch: im Mittel mussten hierbei 1,5 Ärzte kontaktiert werden, um hierbei eine Qualitätsüberprüfung zeitnah durchführen zu können; in der im niedergelassenen Bereich durchgeführten NIS mussten durchschnittlich 3,5 Ärzte angesprochen werden, um einen passenden Termin zu finden (vgl. Tabelle 4).

Interessanterweise war – bezogen auf alle Projekte – eine papierbasierte Krankenakte in etwa 1/3 der Fälle begleitend zur elektronischen Krankenakte mitgeführt worden. Bei allen vor Ort durchgeführten qualitätsüberprüfenden Maßnahmen war bzgl. des Auftretens von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen (SUE) nachgefragt worden. Lediglich bei 2 (von insgesamt 302 überprüften Fällen) war vom behandelnden Arzt vergessen worden, die gem. Beobachtungsplan vorgegebene UE/SUE-Dokumentation vorzunehmen. Die erforderliche Meldung war in beiden Fällen dann umgehend veranlasst bzw. nachgeholt worden.

### 3.5 Abgeleitete Maßnahmen

Bei Projekt Nr. 1 (AWB in der Indikation Prostatakarzinom) waren die durchgeführten qualitätsüberprüfenden Maßnahmen fälschlicherweise sehr stark GCP-orientiert gewesen. Die Formulare mit den zu überprüfenden Merkmalen bzw. Variablen waren sehr umfangreich, wodurch die Überprüfung in den teilnehmenden Zentren überaus viel Zeit in Anspruch nahm.

In der Anfangsphase waren wohl auch die Informationen an die teilnehmenden Ärzte über Dokumentationsnotwendigkeiten und Aufbewahrungspflichten nicht immer aus-

Tabelle 2: Qualitätsüberprüfende Maßnahmen bei NIS

Qualitätsüberprüfende Maßnahmen bei NIS				
Projekt Fachgebiet	1 Onkologie	2 Neurologie	3 Onkologie	4 Innere Medizin Allgemeinmedizin
Zu überprüfen gemäß Beobachtungsplan	10% der Patienten	5–10% der teilnehmenden Zentren	3–5% der Patienten	3% der teilnehmenden Zentren
Projektstand*	abgeschlossen	abgeschlossen	fortlaufend	abgeschlossen
Beteiligte Zentren	n=144	n=27	n=494 **	n=1.178
Eingeschlossene (abgeschlossen) Patienten	n=489	(n=388)	n=1.912°	(n=3.270)
Anzahl zu über- prüfender Zentren	(n=13)	n=2	(n=24)	n=36
Anzahl überprüfter Patienten	n=49	(n=37)	n=110	(n=106)
<b>Erreichte Quote</b>	<b>10,0%</b>	<b>7,4%</b>	<b>5,8%</b>	<b>3,1%</b>

\*zum Zeitpunkt der Überprüfung    \*\* auf Basis Verträge    ° erwartet werden n=2.500 Patienten

Tabelle 3: Datenqualität

Projekt Fachgebiet	2 Neurologie	3 Onkologie	4 Innere Medizin Allgemeinmedizin
Übereinstimmungsgrad überprüfter Daten	95%	90%	85%
Durchgeführt in	Praxis	Klinik Praxis	Praxis

Tabelle 4: Studienzentren

Projekt Fachgebiet	3 Onkologie	4 Innere Medizin Allgemeinmedizin
Spezifisches Personal für die Dokumentation	88%	45%
Erfahrung bei Klin. Prüfungen	90%	35%
Kontakte zur Terminvereinbarung (Anzahl Ärzte)	1,5	3,5

reichend gewesen; so ist zu erklären, dass entgegen der im Beobachtungsplan vorgegebenen 10-jährigen Aufbewahrungspflicht einige Ärzte die Patienteneinverständniserklärungen vernichtet hatten, wodurch eine Qualitätsüberprüfung, zumindest aber der Einblick in die Krankenakte aus datenschutzrechtlichen Gesichtspunkten nicht mehr vorgenommen werden konnte.

In diesen Fällen war dann die Qualitätsüberprüfung mittels Interviewtechnik durchgeführt worden.

Die beim ersten Projekt gemachten Erfahrungen waren Grundlage für die Optimierung bei den Folgeprojekten 2, 3 und 4 bzgl. Formularanpassung und Reduzierung der Gesprächsdauer. Die offenkundig mangelhafte Aufklärung des Arztes bei der Vorstellung des Studienprojektes könnte künftig durch eine spezielle Schulung verhindert

werden (Präsenzschulung bzw. mittels eLearning). In diesem Zusammenhang ist zu überlegen, dieses Vorgehen in einer NIS-SOP zu verankern. Insbesondere bei Projekt 4, welches ausschließlich im niedergelassenen Bereich durchgeführt worden war, hat es sich bewährt, den zuständigen Mitarbeiter frühzeitig über die anstehende qualitätsüberprüfende Maßnahme in seinem Gebiet zu informieren. Bei Tagungen sollte es für den Projektleiter bei der Vorstellung einer neuen NIS zum Standard gehören, auf diese Aufgabe der lokal tätigen Mitarbeiter explizit hinzuweisen.

## 4 Diskussion

Bei der Durchführung von qualitätsüberprüfenden Maßnahmen bei Nicht-Interventionellen Studien (NIS) sollte das Prinzip der Nicht-Intervention stets oberstes Gebot sein. Vereinzelt wurden von teilnehmenden Ärzten bzw. deren Personal Vorschläge zur Konzeption von Dokumentationsbögen gemacht. Vielfach gab es ein positives Feedback zur Durchführung solcher Maßnahmen gerade für den Bereich der Nicht-Interventionellen Studien. Nach den bisherigen Erfahrungen bei der Terminplanung ist jedoch anzuraten, die zu überprüfende Klinik/Praxis bei jedem Kontakt im Vorfeld darauf hinzuweisen, für die bevorstehende Qualitätsüberprüfung die unterschriebenen Patienteneinverständniserklärungen herauszusuchen sowie die Krankenakten bereitzulegen; so kann eine Qualitätsüberprüfung vor Ort bei der stets knapp bemessenen Zeit in den Kliniken bzw. Praxen effizient (vor allem zeitsparend) durchgeführt werden. Der an einer NIS teilnehmende Arzt sollte bei Vertragsunterzeichnung explizit darauf hingewiesen werden, dass mit seiner Teilnahme möglicherweise auch eine Qualitätsüberprüfung seiner dokumentierten Daten verbunden ist und diese Maßnahme in seinem Zentrum mit Zeitaufwand verbunden ist. Die Dauer dieser qualitätsüberprüfenden Maßnahme ist bei den Honorarüberlegungen mit zu berücksichtigen [16].

Um eine umfassende Aufklärung hinsichtlich der Aufbewahrungsfristen von Studienunterlagen (bspw. Patienteneinverständniserklärungen) bzw. im Hinblick auf den Datenschutz zu erreichen, werden studienspezifische Schulungen bzgl. der Dokumentationsnotwendigkeiten vorgeschlagen. Da in vielen Indikationsgebieten (vor allem im Bereich der Onkologie) Kliniken und Praxen sowohl an Klinischen Prüfungen als auch an Nicht-Interventionellen Studien teilnehmen, könnten Prüfarztseminare um den Part „Durchführung von NIS“ erweitert werden. Bei länger andauernden Projekten sollte der teilnehmende Arzt bspw. mittels eines Newsletters kontinuierlich über den Projektstand und eine evtl. geplante Qualitätsüberprüfung informiert werden.

Bei der Kontrolle der Krankenakten bzw. bei nochmaligem Nachfragen hat sich lediglich in 2 Fällen (<1%) herausgestellt, dass eine Meldung von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen versehentlich unterblieben war. Die Ärzte kommen also auch bei der Durchführung von NIS ihrer Verpflichtung gemäß Berufsordnung nach, Nebenwirkungen zu melden.

Das „Mehr an Erfahrung“ in Kliniken und großen Facharztpraxen korreliert mit einem „Mehr an spezifischem Personal für die Dokumentation“. Der hohe Übereinstimmungsgrad (wenig fehlende Daten bzw. inkorrekte Daten) mit bis zu 95% bei Nicht-interventionellen Studien deckt sich – unerwartet – mit den Erfahrungen (Auditfindings) aus Klinischen Prüfungen, die einem Monitoring unterzogen worden waren [17]. Nach unseren bislang gemachten Erfahrungen entspricht damit die Qualität der Daten bei Nicht-Interventionellen Studien – auch wenn hierbei nur

stichprobenartig überprüft wurde – annähernd der Datenqualität aus Klinischen (interventionellen) Prüfungen.

Mit Hilfe der in dieser Publikation beschriebenen Qualitätsmaßnahmen kann die in den GEP-Leitlinien geforderte Qualitätssicherung bei epidemiologischen Studien vollständig erfüllt werden [6].

## Hinweis

Grundlage für diese Publikation ist – zumindest teilweise – die Studienarbeit „Qualitätssichernde Maßnahmen bei Nicht-Interventionellen Studien von Sanofi-Aventis – Deskriptive Auswertung der Qualitätsüberprüfung bei 4 Projekten“ von Frau Nadine Geisler, Bildungsgang Medizinische Dokumentation an der IB-GISmbH Medizinische Akademie, Rostock (Betreuer K. Wörz).

## Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

## Anhänge

Verfügbar unter

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2011-9/000144.shtml>

1. QoLiTaX-Newsletter.pdf (166 KB)  
QoLiTaX-Newsletter

## Literatur

1. Bühler G, Wadepuhl M, Nandi K, Rosenthal J. Slow-release-Nifedipin in der Hypertoniebehandlung. 24-h-Wirkung (ABDM) auf Blutdruck und Herzfrequenz – Anwendungsbeobachtung bei 391 Patienten [Slow release nifedipine in treatment of hypertension. 24-hour effect on blood pressure and heart rate – treatment follow-up of 391 patients]. *Fortschr Med.* 1997;115(24):37-8.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen, 12. November 1998. *BAnz.* 1998;229:16884.
3. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA). VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien [31. Januar 2007]. 2007. Available from: <http://www.akstudien.de/upload/docs/vfa-empfehlungen-zu-nis.pdf>
4. FS Arzneimittelindustrie e.V. Kodex für die Zusammenarbeit bei der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten, Apothekern und anderen Angehörigen medizinischer Fachkreise in der Neuaufgabe vom März 2010. 2010. Available from: [http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/FSA.nsf/0/E264D1677C4ECAB680256FC5003401AF/\\$file/Kodex%20Fachkreise\\_271109\\_Web.pdf](http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/FSA.nsf/0/E264D1677C4ECAB680256FC5003401AF/$file/Kodex%20Fachkreise_271109_Web.pdf)
5. Eberhardt R, Kori-Lindner C, Stammer H. Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen). *Pharm Ind.* 2006;68(5):542-50.

6. Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). [Stand: April 2004]. Available from: [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Empfehlungen\\_GEP.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Empfehlungen_GEP.pdf)
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. 2010. Available from: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/5\\_Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/5_Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf?__blob=publicationFile)
8. European Parliament. EudraLex – Volume 9A: Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. September 2008. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)
9. Hahn M, Bethke TD, Hecht A, Henn D, Ruppert T, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen in nicht-interventionellen Studien: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller [Quality assurance measures in non interventional studies: Results of a survey among the members of the Association of Research-based Pharmaceutical Companies]. GMS Ger Med Sci. 2008;6:Doc12. Available from: <http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2008-6/000057.shtml>
10. Hahn M, Ruppert T, Bethke TD, Hundt F. Ergebnisse einer Umfrage zu angewandten Qualitätsstandards in nicht-interventionellen Studien unter den Mitgliedsunternehmen des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen in Deutschland [Results of a survey on applied quality standards in non-interventional studies among the members of the German Association of Research-based Pharmaceutical Companies]. GMS Ger Med Sci. 2010;8:Doc29. DOI: 10.3205/000118
11. Gliklich RE, Dreyer NA, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd ed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality Publication; September 2010. (AHRQ Publication;10-EHC049). Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>
12. Theobald K, Capan M, Herbold M, Schinzel S, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen bei nicht-interventionellen Studien [Quality assurance in non-interventional studies]. GMS Ger Med Sci. 2009;7:Doc29. DOI: 10.3205/000088
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit). 2007. Available from [http://www.akstudien.de/upload/docs/Bfarm\\_PEI\\_AWB.pdf](http://www.akstudien.de/upload/docs/Bfarm_PEI_AWB.pdf)
14. Schinzel S, Hundt F, Theobald KH, Theis F, Buchmann A, Herbold M. CRO Precontract Audits. Applied Clinical Trials online. 2009. Available from: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/Online+Extras/CRO-Precontract-Audits/ArticleStandard/Article/detail/600000>
15. Theis F, Hundt F. Qualitätssichernde Maßnahmen beim Ausgliedern von Aufgaben aus dem Bereich der Klinischen Forschung an ein Auftragsforschungsinstitut. Pharm. Ind. 2011;73(2):242-7.
16. Koyuncu A. Vertragsgestaltung und Ärztevergütung bei Anwendungsbeobachtungen und anderen nichtinterventionellen Studien. Dtsch Z klin Forsch. 2009;3/4:54-61. Available from: [http://www.brainguide.de/upload/publication/a6/onh2/c8362fdc01e665c318566b7f57783b94\\_1311535527.pdf](http://www.brainguide.de/upload/publication/a6/onh2/c8362fdc01e665c318566b7f57783b94_1311535527.pdf)
17. Gertzen H. Personal communication. March 2011.

**Korrespondenzadresse:**

Karl Wörz  
 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Klinische Forschung,  
 Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main,  
 Deutschland, Tel.: +49 69 305-80765  
 Karl.Woerz@Sanofi-Aventis.com

**Bitte zitieren als**

Wörz K, Hundt F. Results of a quality control on non-interventional studies. GMS Ger Med Sci. 2011;9:Doc21.  
 DOI: 10.3205/000144, URN: urn:nbn:de:0183-0001444

**Artikel online frei zugänglich unter**

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2011-9/000144.shtml>

**Eingereicht:** 08.06.2011

**Überarbeitet:** 27.07.2011

**Veröffentlicht:** 15.08.2011

**Copyright**

©2011 Wörz et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.