



PHARMIG

Verband der pharmazeutischen
Industrie Österreichs

PHARMIG Standing Committee Klinische Forschung

PHARMIG Leitlinie

Qualität und Transparenz von nichtinterventionellen Studien

PHARMIG Leitlinie:	Version 3.1 November 2022
Qualität und Transparenz von nichtinterventionellen Studien	

Impressum

Copyright:

PHARMIG – Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs
Operngasse 6/6
1010 Wien
T: +43 1 40 60 290
office@pharmig.at
www.pharmig.at

Herausgegeben von:

PHARMIG – Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs

Autorinnen und Autoren:

Mag. Angela Alfan
Dr. Dejan Baltic
Dr. Alexander Celedin
Dr. Barbara Forster
Karin Gansch
Dr. Katharina Hauer
Dr. Christa Holzhauser
Priv.-Doz. Dr. Stefan Kähler
Dr. Andrea Maier
Mag. Bernhard Mraz
Dr. Georg Pum
Dr. Michal Starnawski
Mag. Gertrude Weingartmann

Koordination:

Priv.-Doz. Dr. Stefan Kähler

Disclaimer:

Die PHARMIG Leitlinie „Qualität und Transparenz von nichtinterventionellen Studien“ wurde von der PHARMIG – Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs, auf der Grundlage einer Gruppenarbeit des Standing Committee Klinische Forschung erstellt. Die Leitlinie dient als Hilfestellung für die Mitgliedsunternehmen der PHARMIG zum Zwecke des besseren Verständnisses der rechtlich verbindlichen Bestimmungen bei nichtinterventionellen Studien (NIS), wie etwa jenen im Arzneimittelgesetz (AMG) und der EU-Verordnung über klinische Prüfungen (Clinical Trial Regulation, CTR) idgF bzw. als Zusammenfassung dieser.

Weiters werden in Kapitel 5 der Leitlinie darüberhinausgehende Empfehlungen zum Zwecke der Erreichung einer möglichst hohen Qualität und Transparenz bei der Planung, Durchführung und Auswertung von NIS angeführt.

Die PHARMIG hält ausdrücklich fest, dass die Ausführungen in der Leitlinie bloß informativen und unverbindlichen Charakter haben, keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Aktualität erheben und keine wie immer geartete Auslegung der rechtlich verbindlichen Bestimmungen zum Gegenstand haben. Die PHARMIG – sohin auch deren Vorstand sowie deren Mitarbeitende – haftet weder ausdrücklich noch stillschweigend für den Inhalt der Leitlinie.

Den Ausführungen in der Leitlinie kommt im Hinblick auf allfällige VHC-Verfahren und/oder mögliche Gerichtsverfahren keine Verbindlichkeit zu; eine Bezugnahme auf darin enthaltene Ausführungen ist ausdrücklich untersagt – insbesondere ist die Haftung der PHARMIG, auch gegenüber Dritten, ausdrücklich ausgeschlossen.

Eine Weitergabe oder Verwendung bedarf vorab der ausdrücklichen schriftlichen Freigabe der PHARMIG.

Qualität und Transparenz von nichtinterventionellen Studien (NIS) zugelassener Arzneimittel

1. Einleitung

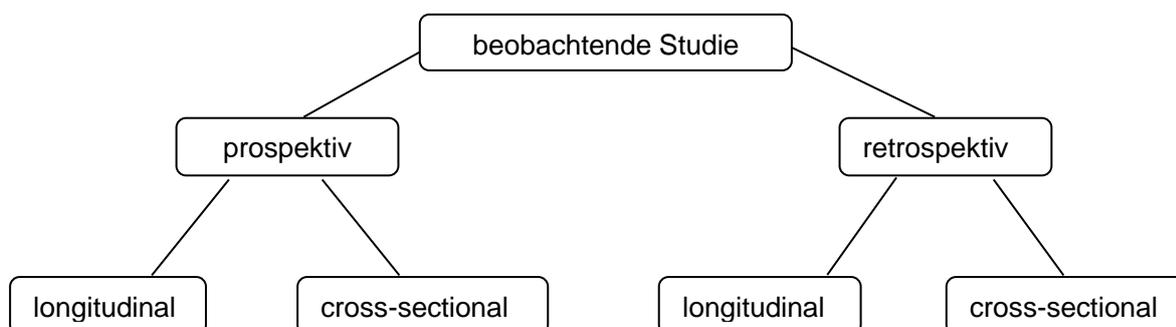
Nichtinterventionelle Studien (NIS) haben das Ziel, Erkenntnisse über die Anwendung zugelassener Arzneimittel zu gewinnen. Sie sind unverzichtbar, um den Nutzen von Behandlungsmaßnahmen in der routinemäßigen Anwendung durch die Ärztin bzw. den Arzt und die Patientin bzw. den Patienten nach erteilter Zulassung zu bestimmen. Besonderes Interesse liegt in der Erforschung des Nebenwirkungsprofils des bereits am Markt erhältlichen Arzneimittels.

Auf Grund des Nutzens von NIS für die Evaluierung von zugelassenen Arzneimitteln in einem sogenannten „real world setting“ wird diese Studienart immer häufiger von europäischen Behörden bei der Zulassung angeordnet, z.B. in Form einer Post-Authorisation Safety Study (PASS). PASS dienen ausschließlich der Beurteilung spezieller Fragestellungen in der Arzneimittelsicherheit. Einige Beispiele dafür sind die Erfassung von bisher unbekanntem Nebenwirkungen, die Bestätigung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels oder die Beurteilung von Risiko-Management-Maßnahmen im Rahmen der Neuzulassung oder während des Life-Cycle eines Produktes (Schematische Darstellung der PASS-Kategorien – siehe Anhang 1). Die große Bedeutung der Evaluierung im sogenannten „real world setting“ zeigte sich auch insbesondere während der COVID-Pandemie.

NIS sind beobachtende Studien (im englischen „observational“) im Gegensatz zu typischen klinischen Prüfungen, die ein experimentelles Design haben.

NIS können prospektiv oder retrospektiv bzw. longitudinal (Beobachtung von Veränderungen über die Zeit) oder „cross-sectional“ (Beobachtung nur einmal oder mehrmals an verschiedenen definierten Zeitpunkten) sein.

Grafik 1: Schematische Darstellung möglicher NIS-Designs



Methoden, die ebenfalls unter die Definition der NIS fallen, sind z.B. Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, Korrelationsstudien mit aggregierten Daten, Führung und Auswertungen von wissenschaftlichen Registern (siehe auch GVP Modul VIII).

Mit der vorliegenden Leitlinie soll – neben den bestehenden Anforderungen wie etwa jenen des Arzneimittelgesetzes und österreichischen sowie europäischen Leitlinien (ENCEPP, GVP Modul VIII) – sichergestellt werden, dass bei der Durchführung von NIS die Kriterien zu Qualität, Sicherheit und Transparenz eingehalten werden.

2. Definition der nichtinterventionellen Studien (NIS)

Am 31.1.2022 trat die EU-Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (VO (EU) Nr. 536/2014) in Kraft. Der englische Name „Clinical Trial Regulation“ führt zu der branchenweit üblichen Abkürzung CTR.

Wenngleich NIS nicht in den Anwendungsbereich der CTR fallen, so enthält die Verordnung dennoch die EU-weite Definition von NIS. Eine „nichtinterventionelle Studie“ ist gemäß Art. 2 Abs. 2 Z 4 CTR (Clinical Trial Regulation 536/2014¹) als klinische Studie definiert, die keine klinische Prüfung ist.

Nichtinterventionelle Studien sind damit im Wesentlichen Untersuchungen, die am Menschen durchgeführt werden, um Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels zu generieren. Dabei darf die Grenze zur klinischen Prüfung nicht überschritten werden. Keines der (alternativen) Merkmale des Art. 2 Z 2 lit a bis c CTR darf erfüllt sein. Es darf dem Studienteilnehmer/der Studienteilnehmerin demgemäß vorab keine bestimmte Behandlungsstrategie zugewiesen sein, die nicht der normalen klinischen Praxis entspricht. Die Entscheidung, das Arzneimittel zu verschreiben, darf nicht zusammen mit der Entscheidung getroffen werden, den Studienteilnehmer/die Studienteilnehmerin in die nichtinterventionelle Studie aufzunehmen. Weiters dürfen keine diagnostischen Verfahren oder Überwachungsverfahren, die über die normale klinische Praxis hinausgehen, angewendet werden.

Damit soll sichergestellt werden, dass die Behandlung dem „real world setting“, also dem üblichen klinischen Alltag entspricht.

Ein Arzneimittel darf nicht zu dem Zweck verordnet werden, um einen Patienten/eine Patientin in eine prospektive NIS einzuschließen. Verordnung eines Arzneimittels und Einschluss des Patienten/der Patientin in derartige Studien sind zwei Aspekte, die zu trennen sind. Diese Trennung ist z.B. dann realisiert, wenn der Patient/die Patientin erst für die Studie identifiziert wurde, nachdem die Entscheidung über die Therapie getroffen worden ist.

Im Zuge der Novelle des österreichischen Arzneimittelgesetzes (AMG; BGBl. Nr. 185/1983 idF BGBl. I Nr. 8/2022) wurde es bewusst vermieden, Inhalte der CTR zu duplizieren. Das AMG enthält vielmehr an diversen Stellen einen Verweis auf die Verordnung. In diesem Sinne enthält der Wortlaut des AMG auch keine Definition von NIS. Es ist jene der CTR heranzuziehen.

3. Erhebung von Daten und nichtinterventionelle Maßnahmen

Das für einen Erkenntnisgewinn notwendige systematische Beobachten erfordert Vorgaben zur Erhebung von Daten sowie zur Art und Umfang der Dokumentation und deren Kontrolle im Sinne eines Beobachtungs- und Auswertungsplans. In Abhängigkeit vom Erkenntnisziel sind Vorgaben für den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin unumgänglich, um eine ausreichende Behandlungsgleichheit und eine ausreichende hohe Qualität bezüglich Güte und Vollständigkeit der erhobenen Daten zu erreichen. Die Anwendung des Arzneimittels muss ausschließlich gemäß der ärztlichen Praxis erfolgen. Darüber hinaus darf beim Patienten/bei der Patientin kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren angewandt werden.

Folgende Maßnahmen sind im Rahmen einer prospektiven NIS gestattet, sofern die folgenden Anforderungen erfüllt sind:

¹ [EU-Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln \(VO \(EU\) Nr. 536/2014\)](#)

Sie sind für den Patienten/die Patientin individuell von Nutzen (in Bezug auf Therapieerfolg und/oder Sicherheit), nicht invasiv (ohne Verletzung der körperlichen Integrität) und weder psychisch noch physisch belastend:

- Erhebung von Daten durch Befragen, Beobachten, Messen oder Wiegen
- mäßige Belastungstests, Muskelkraftmessungen und Bestimmung der Körperzusammensetzung, sofern sie routinemäßig in der klinischen Praxis verwendet werden und in Anbetracht des Alters, Gewichtes und des Gesundheitszustandes des Patienten/der Patientin vertretbar erscheinen
- Testprogramme für Verhalten und/oder sensorische und/oder mentale Fähigkeiten, sofern diese Methoden routinemäßig in der klinischen Praxis verwendet werden
- körperliche Untersuchung (klinischer Befund)

Das Arzneimittelgesetz legt für nichtinterventionelle Studien datenschutzrechtliche Anforderungen fest (vgl. § 41 AMG).

Sonderfall nichtinterventionelle Studien im Off-Label-Use:

Unter „Off-Label-Use“ versteht man die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels im Rahmen der medizinischen Heilbehandlung außerhalb der Informationen in der Fachinformation.

Auch Off-Label-Studien können nichtinterventionelle Studien sein, wenn sie folgende Voraussetzung erfüllt:

- Das in Österreich zugelassene Arzneimittel darf nicht verändert werden. Die Anwendung des Off-Label-Use in Österreich ist evidenzbasiert und ist durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit untermauert (vgl. § 8 Abs 1 Z2 AMG). Diese evidenzbasierte Anwendung ist durch die zuständigen Ethikkommissionen zu prüfen.

Untersuchungen zur Wirkung und/oder Sicherheit eines Arzneimittels am Menschen nach der Zulassung des Arzneimittels, die der Definition der Clinical Trial Regulation 536/2014 für nichtinterventionelle Studien nicht in allen Punkten entsprechen, sind interventionelle klinische Prüfungen. Diese sind entsprechend der Vorgaben der Clinical Trial Regulation 536/2014 und des III. Abschnittes des AMG (§§ 28 bis 48b AMG) durchzuführen.

Beispiel: Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen im Sinne einer Randomisierung sowie Verwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation sind Kennzeichen einer klinischen Prüfung.

4. Gesetzliche Vorgaben, Verhaltenscodizes und Leitfäden zu NIS (Referenzen)

Definition, Anwendungsbereiche und allgemeine Bestimmungen für die Durchführung einer NIS sind, neben den bereits zitierten Bestimmungen des AMG und der CTR, in folgenden gesetzlichen Bestimmungen in der jeweils gültigen Fassung festgelegt:

- Bundesgesetz über die Ausübung des ärztlichen Berufes und die Standesvertretung der Ärzte (Ärztegesetz 1998 – [ÄrzteG 1998](#));
 - Bundesgesetz über Krankenanstalten und Kuranstalten ([KAKuG](#))
- In Anhang 1 der NIS-Leitlinie werden die unterschiedlichen Anforderungen der behördlich angeordneten (Kategorie 1 und 2) sowie (Kategorie 3) initiierten PASS überblicksmäßig dargestellt.

- Die Verordnung 1/2010 des Vorstandes der PHARMIG zu Artikel 8.6 des PHARMIG-Verhaltenscodex (VHC) betreffend nichtinterventionelle Studien enthält Bestimmungen für pharmazeutische Unternehmen hinsichtlich der Erstellung und Prüfung von NIS sowie zum unternehmensinternen Freigabeprozess.
www.pharmig.at
- Der EFPIA HCP (Health Care Professional) Code Artikel 15 enthält ebenfalls Bestimmungen und Verhaltensregeln für pharmazeutische Unternehmen hinsichtlich der Durchführung von NIS
<http://transparency.efpia.eu/>
- Die Pharmakovigilanz Vorschriften der Richtlinie 2010/84/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz sind entsprechend einzuhalten.
[Richtlinie 2010/84/EG](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32010L0084)
- Die im Rahmen der NIS gemeldeten Nebenwirkungen sind gemäß der Melderegeln, -wege und -formate sowie der Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module VI zu bearbeiten. Bei PASS ist auch das Modul VIII zu berücksichtigen.
[Guideline on Good Pharmacovigilance Practices \(GVP\)](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific/guideline-on-good-pharmacovigilance-practices-module-vi_en.pdf)
- Der Abschlussbericht soll den wissenschaftlichen Anforderungen an das Berichtsformat einer Beobachtungsstudie entsprechen (siehe z.B. STROBE Statement) und zumindest die Kriterien der Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice beinhalten. Ebenso sollte die EMA Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies berücksichtigt werden. (EMA/623947/2012).
<http://www.strobe-statement.org/>
www.pharmacoepi.org/
<http://www.ema.europa.eu>

Der „Leitfaden zur Abgrenzung klinische Studie – nichtinterventionelle Studie – sonstige Studien“ in Österreich vom BASG fasst die Vorgaben zur Durchführung von NIS in Österreich übersichtlich zusammen. Dieser umfasst auch Anforderungen für Medizinprodukte.

<https://www.basg.gv.at/>

5. Empfehlung des PHARMIG Standing Committees Klinische Forschung

Zum Zwecke der Erreichung einer möglichst hohen Qualität und Transparenz bei der Planung, Durchführung und Auswertung von NIS weist das Standing Committee Klinische Forschung der PHARMIG insbesondere auf die bestehenden gesetzlichen Vorgaben und in Kodizes angeführten Maßnahmen hin (vgl. Punkt 3.) und gibt folgende **darüberhinausgehende Empfehlungen** ab:

5.1 Allgemeine Empfehlungen

- 5.1.1 Durch die Honorierung von NIS darf kein Anreiz zu einer vermehrten Verordnung eines Arzneimittels entstehen. Eine angemessene Aufwandsvergütung, die sich an der Gebührenordnung für Ärztinnen und Ärzte und Fair Market Value orientiert, ist vorzusehen.
- 5.1.2 Unter der Leitung der medizinischen Abteilung des pharmazeutischen Unternehmens bzw. bei deren Nichtvorhandensein unter der Leitung einer entsprechend medizinisch qualifizierten Person, die nicht dem Bereich Marketing/Sales unterstellt sein darf, haben die Erstellung, die Prüfung und der unternehmensinterne Freigabeprozess zu erfolgen (siehe auch PHARMIG-Verhaltenscodex bzw. EFPIA HCP Code). Sofern Mitarbeiter:innen anderer Bereiche an der Genehmigung einer NIS beteiligt sind, ist eine entsprechende Schulung und Supervision dieser Mitarbeitenden durchzuführen und zu dokumentieren.

- 5.1.3 In diesem Zusammenhang wird auf die Verordnung 1/2010 des Vorstandes der PHARMIG zu Artikel 8.6. des PHARMIG-Verhaltenscodex betreffend nichtinterventionelle Studien, im Besonderen auf Artikel 2, 5, 6 und 7 der VHC-VO 1/2010, verwiesen.
- 5.1.4 Es kommen Systeme zur Qualitätssicherung zum Einsatz, welche die Validität und Repräsentativität der erhobenen Daten sicherstellen. Da es normalerweise keine Datenkontrollen vor Ort gibt, sollte verstärktes Augenmerk auf Plausibilitäts- und Vollständigkeitskontrollen der Datensätze gelegt werden. Datenprüfung, Datenkoordination und Datenauswertung sollte durch Hinzuziehung eines internen oder externen klinischen Monitors (CRA) bzw. einer kompetenten Organisation (z.B.: Clinical Research Organisation) erfolgen.
- 5.1.5 Mit jedem teilnehmenden Arzt/jeder teilnehmenden Ärztin ist vor Beginn der Erhebung in der Ordination bzw. in der jeweiligen Abteilung des Krankenhauses ein Vertrag über die zu erbringenden Leistungen und deren in einem angemessenen Verhältnis festgelegten Honorierungen abzuschließen. In diesem Zusammenhang sei auf Artikel 8 des PHARMIG-Verhaltenscodex verwiesen, im Speziellen auf Artikel 8.2 a) bis c) VHC.

5.2 Ziele von NIS können sein:

- 5.2.1 das Gewinnen von Erkenntnissen über Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen, Akzeptanz und Compliance bzw. Adhärenz, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben etc.;
- 5.2.2 Versorgungsforschung über die Verwendung von Arzneimitteln in bestimmten Patientengruppen wie z.B. das Gewinnen von Erkenntnissen über die Beachtung von Behandlungs-Guidelines und -empfehlungen von unabhängigen Fachgesellschaften;
- 5.2.3 das Vertiefen von Erkenntnissen zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter routinemäßiger Anwendung (z.B. Bewertung von Schweregraden, Häufigkeitsabschätzungen, Wechselwirkungen);
- 5.2.4 das Gewinnen von Erkenntnissen zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen sowie Risikofaktoren und Untersuchungen zu besonderen Populationen innerhalb der zugelassenen Indikation;
- 5.2.5 das Erweitern von Erkenntnissen innerhalb der zugelassenen Indikation unter den Bedingungen der routinemäßigen Anwendung;
- 5.2.6 Effektivität von routinemäßigen und zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen
- 5.2.7 Anmerkung: Eine NIS ist nicht geeignet, wissenschaftliche Hypothesen im Sinne einer klinischen Prüfung zu überprüfen, sehr wohl aber um Hypothesen zu generieren.

5.3 Die Wahl des geeigneten Instruments wird durch das Erkenntnisziel bestimmt. Für eine bestimmte Fragestellung ist deshalb zu begründen, dass das gewählte Instrument methodisch adäquat, aussagekräftig und effizient (Zahl der Patientinnen und Patienten) zur Beantwortung der Frage ist. Der Beobachtungs- und Auswertungsplan sollte sich zwar am routinemäßigen Vorgehen ausrichten, er soll aber durch Vorgaben systematisches Beobachten ermöglichen und das Ziel der Beobachtungsgleichheit unterstützen.

5.4 Beobachtungs- und Auswertungspläne sollten daher folgende Angaben, wenn zutreffend, enthalten:

- 5.4.1 Formulierung einer (oder mehrerer) detaillierten(r) medizinisch wissenschaftlicher Fragestellung(en) sowie eine Begründung, dass das gewählte Design für ihre Beantwortung das geeignete Instrument ist.
- 5.4.2 Beschreibung des Patientenzugangs und ggf. des Vorgehens zur Auswahl der beteiligten Ärzte (Zentren).
- 5.4.3 grundsätzlich so wenige Ein- und Ausschlusskriterien wie möglich.
- 5.4.4 Beschreibung der Patientenauswahl. Es sind Maßnahmen zu treffen, die eine möglichst gute Repräsentativität der in die NIS eingeschlossenen Patienten/Patientinnen bezüglich der interessierenden Situation gewährleisten, z.B. durch den Einschluss möglichst aller geeigneten Patientinnen und Patienten pro Arzt/Ärztin, u.ä.

- 5.4.5 Beschreibung der Maßnahmen zur Erreichung von Repräsentativität (für alle Ärzte und Ärztinnen sowie Patientinnen und Patienten).
 - 5.4.6 Festlegung der zu erhebenden Merkmale, eine Beschreibung ihrer Relevanz sowie ihrer Stellung für die Beantwortung der Fragestellung (Zielgröße, Einflussgröße, Störgröße).
 - 5.4.7 Diskussion möglicher Störgrößen und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Kontrolle
 - 5.4.8 Zeitraum der Beobachtung (Ablauf und Erhebungszeiträume).
 - 5.4.9 Beschreibung der für die Beobachtung benötigten Erhebungsinstrumente einschließlich der Begründung, dass die hiermit erhobenen Daten geeignet sind, die formulierte Fragestellung zu beantworten.
 - 5.4.10 Begründung der Zahl einzubeziehender Patienten/Patientinnen.
 - 5.4.11 Beschreibung von Art und Umfang der Dokumentation.
 - 5.4.12 Regelung der Berichtswege zu unerwünschten Ereignissen.
 - 5.4.13 Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Ziel der Qualitätssicherung ist es, Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern sowie Mängel zu beseitigen).
 - 5.4.14 Beschreibung der statistischen Auswertung. Die Auswertung der Daten erfolgt mit problemadäquaten biometrischen Methoden. Das geplante Vorgehen ist im Studienplan vorab festzulegen.
 - 5.4.15 Regelung der Verantwortlichkeiten (Sponsor:in, Studienleitung, verantwortlicher Biometriker/verantwortliche Biometrikerin etc.). Pharmakovigilanz-Verantwortliche sind zwingend einzubinden, damit ein den Regularien entsprechendes „Reporting“ der Einzelfallmeldungen gemäß der aktuellen Pharmakovigilanzverordnung gewährleistet wird.
 - 5.4.16 Regelungen für Berichterstellung inkl. biometrischer und medizinischer Bewertung sowie für Publikation
 - 5.4.17 Die an der NIS teilnehmenden Patienten/Patientinnen sind über die Teilnahme an der Studie aufzuklären; insbesondere ist eine Aufklärung über die Verwendung der in diesem Zusammenhang verarbeiteten Daten vorzunehmen. In diesem Zusammenhang wird auch auf die entsprechenden Dokumentationspflichten des Arztes/der Ärztin in Zusammenhang mit der Behandlung und der Anfertigung der Krankengeschichte, insbesondere auf § 51 Abs 1 ÄrzteG 1998 und § 10 Abs 1 Z 2 KaKuG hingewiesen.
 - 5.4.18 Dokumentationsbogen und eine Einwilligungserklärung des Patienten/der Patientin bei prospektiven NIS sind Bestandteile des Beobachtungs- und Auswertungsplans
 - 5.4.19 Bei retrospektiven NIS ist zu klären, ob Daten verwendet werden dürfen (vgl. § 41 AMG).
- 5.5** Die **Befassung einer Ethikkommission** im Rahmen der NIS ist rechtlich nicht zwingend erforderlich. Eine diesbezügliche Befassung wird jedoch seitens des Standing Committees Klinische Forschung der PHARMIG sowie des BASG empfohlen. Zudem setzen im akademischen Bereich anerkannte wissenschaftliche Journale Ethikvoten zur Publikation von Studien am Menschen voraus.
- 5.6** Gemäß BASG-Leitfaden sind **retrospektive Datenauswertungen** Studien, die ausschließlich an bereits aus anderem Anlass (insbesondere aus Anlass einer Heilbehandlung) erhobenen Daten durchgeführt werden und die Definition der „klinischen Studie“ und somit auch der „nicht interventionellen Studie“ nicht erfüllt sind.
 Von retrospektiven Datenauswertungen kann aber nur unter folgenden Voraussetzungen ausgegangen werden:
- Alle zur Erlangung der Daten durchgeführten Maßnahmen am Menschen müssen bereits vollständig abgeschlossen sein („secondary use of data“). Die in der Vergangenheit liegenden Maßnahmen können dabei diagnostisch oder therapeutisch gewesen sein. Die vorliegenden Daten können entweder reines Datenmaterial oder aber auch – zu anderen Zwecken – entnommenes Körpermaterial sein (z.B. Analyse von Restproben). Ebenso von der Ausnahme erfasst sind daher Studien an entnommenen Proben aus Biobanken. Zentrale Voraussetzung ist jedoch, dass die seinerzeitige Entnahme der im Erhebungszeitpunkt geltenden Rechtslage, insbesondere den Vorschriften des Datenschutzes, aber etwa auch des GSG sowie des allgemeinen Zivil- und Strafrechts, entsprochen hat.

- Die zur Auswertung vorgesehenen Daten liegen bereits zur Gänze vor („secondary use of data“) und wurden für einen anderen Zweck gesammelt und nicht ursprünglich mit der Absicht, sie zu einem späteren Zeitpunkt im Sinne einer klinischen Studie auszuwerten.

Die nachträgliche wissenschaftliche Auswertung von Patientenregistern, die zu anderen Zwecken legal erstellt wurden („secondary use of data“), ist eine retrospektive Datenauswertung und damit ebenfalls keine klinische Studie.

Wissenschaftliche (= exploratorische) Register werden eigens zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung eingerichtet. Die Einrichtung oder das Befüllen solcher wissenschaftlicher Register ist als klinische Studie zu sehen. Die zuständigen Ethikkommissionen haben zu prüfen, ob eine NIS oder eventuell eine klinische Prüfung vorliegt.

Die Verknüpfung einer bestehenden Biobank mit einer retrospektiven Datenauswertung oder NIS ist zulässig, sofern auch die Biobank der gültigen Rechtslage entspricht (siehe ÖVE/ÖNORM EN ISO 20387 Biotechnologie - Biobanking - Allgemeine Anforderungen an Biobanking [ISO 20387:2018], ZTR 2020, 208).

- 5.7** Es sind der **PHARMIG-Verhaltenscodex** sowie allfällig anzuwendende internationale Verhaltenscodizes, mit denen sich die pharmazeutischen Unternehmen u.a. zu einer Zusammenarbeit mit Angehörigen und Institutionen der Fachkreise verpflichten und die Codizes anderer beteiligter Berufsgruppen (z.B. Verhaltenskodex der Österreichischen Ärztekammer) einzuhalten.
- 5.8** Generell wird die **Publikation** der Ergebnisse einer NIS in einem medizinischen Journal empfohlen.
- 5.9** Um eine hohe **Qualität der öffentlich zugänglichen Daten des elektronischen NIS-Registers (ENCEPP)** für PASS-Kategorie 1 und 2 (zwingend) bzw. PASS-Kategorie 3 und alle anderen NIS (**empfohlen**) zu gewährleisten, empfiehlt das Standing Committee Klinische Forschung der PHARMIG darüber hinaus folgende Maßnahmen umzusetzen:
- Eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Angaben (in für die NIS geeigneten Zeitabständen) und gegebenenfalls diese auf den neuesten Stand zu bringen.

Die Mitgliedsunternehmen der PHARMIG sowie alle übrigen Unternehmen der pharmazeutischen Industrie sind aufgefordert, diese Empfehlungen zum Zwecke der Erreichung einer möglichst hohen Qualität und Transparenz bei der Planung, Durchführung und Auswertung von NIS zu berücksichtigen und in ihrer Praxis entsprechend umzusetzen.

Anhang 1

Schematische Darstellung der Anforderungen der unterschiedlichen PASS-Kategorien:

