
IIT / AWB / NIS

IIT = Investigator Initiated Trials
sowie

AWB = Anwendungsbeobachtungen

NIS = Nicht-interventionelle Studien

Medical-Advisor-IIT-AWB-NIS

Dr. Günter Umbach

www.umbachpartner.com

Medical · Marketing

Phasen klinischer Studien

Phase-I-Studie (meist gesunde Probanden*)

Aufnahme im Körper
Verträglichkeit des Wirkstoffs

* Nur wenn es um die Behandlung schwerer Erkrankungen geht und dabei schwere Nebenwirkungen zu erwarten sind, werden diese Therapien Patienten angeboten, für welche die neue Behandlungsmethode vielleicht eine Chance darstellt.

Phase II

Hinweis auf Wirksamkeit
Dosisfindung

Phase III

Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit
Vorläufige Nutzen-Risiko-Abwägung
Annähernd praxisnahe Bedingungen

Phase-IV-Studie

Einsatz eines zugelassenen Medikaments in der breiten Anwendung

IIR = Investigator Initiated Research
(umfasst auch Compound Research)

IIT = Investigator Initiated Trials

IIS = Investigator Initiated Studies

IST = Investigator Sponsored Trials

IDS = Investigator Driven Studies

Typischerweise: Klinische Prüfung (und keine AWB)

Investigator Initiated Trials (IIT)

Vom Forscher oder Prüfarzt initiierte klinische Studien

§4 Absatz 24 AMG: "Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die klinische Prüfung übernimmt"

Modifiziert

AMG (25)

Prüfer ist eine Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert.

Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe.

Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.

Investigator Initiated Trials (IIT)

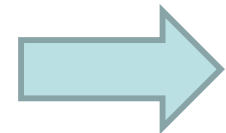
Ziel: vorhandene Therapien zu verbessern oder weiterzuentwickeln ("ohne kommerzielles Interesse")

Die Gesamtverantwortung (Sponsorfunktion) laut Arzneimittelgesetz liegt nicht bei einem pharmazeutischen Unternehmen, sondern beispielsweise bei den Prüfern bzw. dem Krankenhaus bzw. der Universität.

IIT: Auflagen

Es gelten die gleichen gesetzlichen und administrativen Anforderungen (wie (Arzneimittelsicherheit, Qualitätssicherung) wie für "kommerzielle" klinische Studien.

- Ethikkommission
- Pharmakovigilanz
- Versicherungspflicht
- ...



The Supporting Company Can

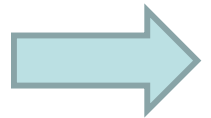
- give advice
- provide financial support
- provide the study drug

The Supporting Company Cannot

- plan the study
- conduct the study
- write the publication

Sponsor's Responsibilities

- Study protocol
- Ethics approval
- Patients' informed consent
- Clinical trial insurance (Versicherung)
- Designation of qualified personnel
- Documentation
- Pharmacovigilance: Reporting of adverse drug reactions
(e.g. serious ADR to the company within 24 hours)
- Write final report



IIT: Pharmakovigilanz

Der pharmazeutische Unternehmer hat Anzeige- und Haftungspflichten für das von ihm in Verkehr gebrachte, zur klinischen Prüfung bestimmte Arzneimittel.

Deshalb ist ein stetiger Austausch zwischen den verschiedenen Stellen erforderlich und vertraglich zu vereinbaren.

Beispiel: Alle Serious Adverse Events müssen unverzüglich dem pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden.

IIT: Abgrenzungsprobleme

"There are grey areas that can turn into a slippery slope"

Beispiele:

- Finanzielle Zuwendungen (Overhead costs)
- Serviceleistungen
- Sonstige Kooperationsvereinbarungen

CRO sollte nicht direkt von der Supporting Company bezahlt werden

IIT: Bezahlen

Förderung ist im Prinzip möglich durch:

- Ministerien
- Forschungsgesellschaften
- Stiftungen
- Pharma-Industrie

IIT: Vorteile und Risiken

Haben viele Vorteile

Risiken: Pharma-Firmen

- investieren Geld (fördern die IITs)
- tragen Mitverantwortung für die Pharmakovigilanz
- haben wenig Einfluss auf die Qualität der Studie
- können Prüfer nicht zur Publikation der Ergebnisse zwingen

IIT: Stellenwert: Beispiel

Company: Bayer

Status: January 2016

822 IIR (of which 117 for rivaroxaban)

360 000 Patients total

AWB

Anwendungsbeobachtungen

NIS

Nicht-interventionelle Studien

"Register"

"Epidemiologische Studie"

AWB / NIS

"Dienen primär dazu, Nebenwirkungen zu sammeln"

"Müssen ordentlich geplant und durchgeführt werden"

Basierend auf Aussagen des Ex.-Chefs des BfArMs

AWB / NIS

Dem behandelnden Arzt werden keine Vorschriften gemacht, wie und bei wem er die Therapie durchzuführen hat.

Therapie gemäß Zulassung im Rahmen einer Routinebehandlung (mit Handelsware)

Es werden keine weiteren Diagnoseverfahren durch die Studie veranlasst.

Typische Phase IV interventionelle Studie: Klare Ein- und Ausschlusskriterien; mit Prüfmustern

AWB / NIS: Prinzip

"Reales Abbild des Behandlungsalltages"

"Es wird dem Arzt über die Schulter geschaut" = Reine Beobachtung

AWB / NIS: Terminologie

Vorsicht:

Gut meinende Mitarbeiter beschreiben "Ein- und Ausschlusskriterien", die über die Indikationen bzw. Kontraindikationen der Fachinformation hinausgehen.

AWB / NIS sind anzeigepflichtig

AMG: Jede Anwendungsbeobachtung muss

- der deutschen Zulassungsbehörde

Datenbank und biometrische Berichte zu AWBs: <http://awbdb.bfarm.de> -->

- der zuständigen KV und den

- Spitzenverbänden der Krankenkassen*

gemeldet werden und zwar einschließlich einer Liste der daran beteiligten Ärzte

* Wurde das Verschreibungsverhalten geändert?

Bayer Healthcare Pharmaceuticals website for Investigator Initiated Research (IIR)

<http://iirportal.bayer.com>

Coming: <http://www.iss.bayer.com>

BfArM zu AWB

Empfehlungen vom 7. Juli 2010 zu Anwendungsbeobachtungen

AWBs sind nichtinterventionelle Prüfungen, also Untersuchungen, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden. Dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan.

Die Entscheidung, einen Patienten in eine Anwendungsbeobachtung einzubeziehen, ist von der Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels getrennt.

Eine Anwendungsbeobachtung ist keine klinische Prüfung und ist daher auch nicht genehmigungspflichtig. Sie ist aber den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

PASS

Eine Post-Authorisation Safety Study ist eine wissenschaftliche Studie, ausschließlich der Arzneimittelsicherheit dient.

Sie kann - freiwillig initiiert oder als Auflage bei der Arzneimittelzulassung - als NIS oder klinische Studie durchgeführt werden und unterliegt dann den dementsprechenden Vorschriften.

Expanded Access Programs (EAPs)

= Managed Access

= Named Patient Access

= Compassionate Use

Compassionate Use („Anwendung aus Mitgefühl“)

Einsatz (noch) nicht zugelassener Arzneimittel an Patienten in besonders schweren Krankheitsfällen, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden können

provide investigational new drugs to seriously sick patients who have exhausted all viable treatment options.

Meist Arzneimittel, die sich bereits in klinischen Prüfungen der Phase III befinden bzw. den Zeitraum zwischen Ende der Zulassungsstudie und Markteinführung abdecken.

- Meist auf "named patient" Basis
- Beispiel: Pirfenidone bei idiopathische Lungenfibrose

Weiteres Beispiel: Marihuana in den USA

'Clinical Trial Portal' for a Named Patient Program, specifically for a 'Medical Need Program' that physicians can use to register new Patients and request Medication: <https://www.clinicaltrial-portal.com/home>

Anlage

Vergleiche

NIS in Nord-Deutschland

versus

NIS in Süd-Deutschland

Weitere Infos zu AWB

VFA

VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V.

Anwendungsbeobachtungen: Instrument für die Arzneimittelsicherheit

<http://www.vfa.de/print/de/wirtschaft-politik/artikel-wirtschaft-politik/anwendungsbeobachtungen.html>

BfArM

**Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und
Auswertung von Anwendungsbeobachtungen**

vom 7. Juli 2010

http://www.bfarm.de/SharedDocs/5_Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/klinPr/bm-KlinPr-20100707-NichtinterventePr-pdf.pdf;jsessionid=B166C9D8ADD595B47E5B24EABEECBAD8.1_cid103?__blob=publicationFile