

Nichtinterventionelle Studien und ihre regulatorische Problematik

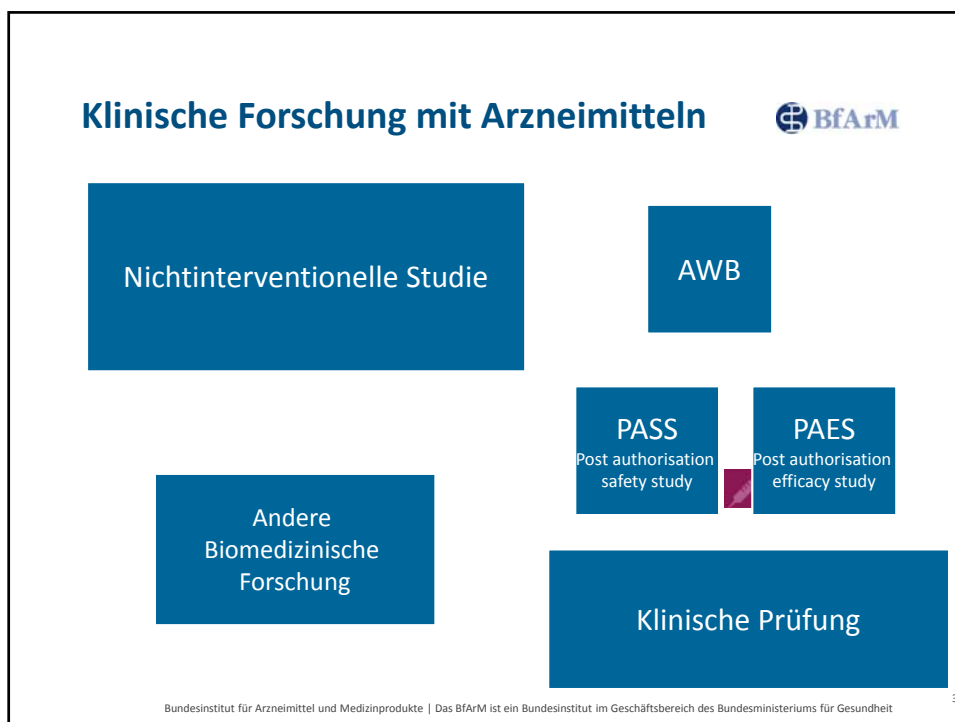
Thomas Sudhop, BfArM, Bonn



Problemfelder

- **Fallunterscheidung von klinischen Studien mit Arzneimitteln**
 - Klinische Prüfung
 - vs. Nichtinterventionelle Prüfung/Studie (NIS)
 - vs. Anwendungsbeobachtung (AWB)
 - vs. Post Authorisation Safety Study (PASS)
 - vs. Sonstige „Biomedizinische Forschung“ am Menschen unter Verwendung von Arzneimitteln
- **Definition der „ärztlichen Praxis“**
- **Arzneimittelanwendung innerhalb der Zulassung**






Algorithmen zur Abgrenzung von Klinischen Prüfungen vs. NIS

- **Algorithmus der EU-Kommission**

A	B	C	D	E
A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?			A NON-INTERVENTIONAL CLINICAL TRIAL?	
Is it a medicinal product (MP)? ²	Is it not a medicinal product?	What effects of the medicine are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?
If you answer no to <u>all</u> the questions in column A, the activity is not a clinical trial on a MP.	If you answer yes to the question below in column B the activity is not a clinical trial on a MP.	If you answer no to <u>all</u> the questions in column C the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC.	If you answer no to <u>all</u> the questions in column D the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC.	If you answer yes to <u>all</u> these questions the activity is a non-interventional trial which is outside the scope of Directive 2001/20/EC.
If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column B.	If you answer no to this question below go to column C.	If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column D.	If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column E.	If your answers in columns A,B,C & D brought you to column E and you answer no to <u>any</u> of these questions the activity is a clinical trial within the scope of the Directive.

- **Spaltenweise Abfrage verschiedener Parameter**
- **Basierend auf den Definitionen in der RL 2001/20/EG**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit 4




Kommissions-Algorithmus Spaltenstruktur A-D (E)

<p>A.1. Is it a substance⁶ or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings?</p> <p>A.2. Does the substance function as a medicine? i.e. can it be administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis or is otherwise administered for a medicinal purpose?</p> <p>A.3. Is it an active substance in a pharmaceutical form?</p>	<p>B.1. Are you <u>only</u> administering any of the following substances?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Human whole blood⁶; • Human blood cells; • Human plasma; • A food product⁶ (including dietary supplements) not presented as a medicine; • A cosmetic product⁶; • A medical device 	<p>C.1. To discover or verify/compare its clinical effects?</p> <p>C.2. To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics?</p> <p>C.3. To identify or verify/compare its adverse reactions?</p> <p>C.4. To study or verify/compare its pharmacokinetics, e.g., absorption, distribution, metabolism or excretion?</p>	<p>D.1. To ascertain or verify/compare the efficacy⁶ of the medicine?</p> <p>D.2. To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?</p>	<p>E.1. Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the Member State concerned?</p> <p>E.2. Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation?</p> <p>E.3. Does the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy fall within current practice and is not decided in advance by a clinical trial protocol⁶?</p> <p>E.4. Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study?</p> <p>E.5. Will no diagnostic or monitoring procedures be applied to the patients included in the study, other than those which are applied in the course of current practice?</p> <p>E.6. Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?</p>
---	--	--	---	--

Cave: Je nach Spalte werden „Und-“ oder „Oder“-Bedingungen abgefragt!

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit



Entscheidung in Deutschland

- **Abgrenzungsfragen fallen primär in die Zuständigkeit der jeweiligen Landesbehörde**
 - Abgrenzung zwischen Arzneimittel und Lebensmittel (oder Medizinprodukt)
 - Einschätzung, ob es sich um eine klinische Prüfung handelt
- **Landesbehörden können BfArM mit rechtsverbindlicher Einordnung beauftragen**
 - Rechtsgrundlage § 21 Absatz 4 AMG
 - BfArM hört vor Entscheidung Sponsor an
 - Rechtsmittel sind möglich

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

BfArM-Algorithmus zur Abgrenzung Basierend auf § 4 Absatz 23 AMG

- **Grundlage ist Satz 1**
 - „Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,
 - klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen [**Pharmakodynamik**] oder
 - Nebenwirkungen festzustellen [**Unbedenklichkeit**] oder
 - die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung [**Pharmakokinetik**] zu untersuchen,
 - mit dem **Ziel**, sich von der **Unbedenklichkeit** oder **Wirksamkeit** der Arzneimittel zu überzeugen.“
- **Trifft Aussage in Satz 1 zu, handelt es um eine klinische Prüfung, es sei denn, es trifft gleichzeitig auch die Definition einer NIS in Satz 3 zu**
 - Dies folgt Satz 2: „Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist.“

BfArM-Algorithmus zur Abgrenzung NIS-Voraussetzung basierend auf § 4 Absatz 23 Satz 3 AMG

NIS-Einschätzung basiert auf Satz 3

- (23) ³**Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung**, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln **gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben** für seine Anwendung **anhand epidemiologischer Methoden** analysiert werden;
dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern **ausschließlich der ärztlichen Praxis**;
 soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner **gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung**.

BfArM-Algorithmus zur Abgrenzung

NIS-Voraussetzung basierend auf § 4 Absatz 23 Satz 3 AMG

NIS-Einschätzung basiert auf Satz 3

(23)³ **Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung**, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln **gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben** für seine Anwendung **anhand epidemiologischer Methoden** analysiert werden;
dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern **ausschließlich der ärztlichen Praxis**;
 soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner **gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung**.



BfArM-Algorithmus zur Abgrenzung

NIS-Voraussetzung basierend auf § 4 Absatz 23 Satz 3 AMG

- **Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung zur Arzneimittelbehandlung**
 - gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben
 - anhand epidemiologischer Methoden
- **Dabei folgt**
 - die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung
 - ausschließlich der ärztlichen Praxis *und*
 - gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.
- **Daraus folgt: Eine NIS kann nur den „In-Label Use“ prospektiv untersuchen**
 - „Off-Label Use“ kann ggf. als Querschnittsuntersuchung erfasst werden, nicht aber prospektiv



BfArM-Algorithmus zur Abgrenzung NIS vs. Klinische Prüfung

- **Folgerung aus § 4 Absatz 23 AMG**
 - Wenn eine klinisches Forschungsprojekt
 - die Definition einer klinischen Prüfung (Satz 1) **erfüllt, aber gleichzeitig**
 - die Anforderungen an eine NIS (Satz 3) **verletzt**
 - folgt daraus, dass es sich bei dem Forschungsprojekt um eine klinische Prüfung handelt

- **Ein Forschungsprojekt kann nicht gleichzeitig eine Klinische Prüfung **und** eine NIS sein (Satz 2)**



Übliche ärztliche Praxis

- **Was umfasst die übliche ärztliche Praxis?**
 - Ausführliche Anamnese (kann ggf. auch mittels Fragebögen erfolgen)
 - Abfrage der Lebensqualität (QoL-Fragebögen)
 - Diagnostik gemäß Fachgesellschaftsleitlinien und ggf. gemäß Fachinformation
 - „Haus“-Standards?
- **Was umfasst die übliche ärztliche Praxis nicht mehr?**
 - Randomisierung einzelner Patienten
 - Zusätzliche forschungsgetriebene Diagnostik / Monitoring
 - Genetische Untersuchungen, Bildgebung, atypische Laborwerte
 - Zusätzliche Arztbesuche aus Forschungsgründen
 - Starre und/oder atypische Visitenplanung



Arzneimittelanwendung innerhalb der Zulassung

- **Umfasst alle Aspekte der Zulassung**
 - Medizinische Indikation
 - Einschließlich der Verwendung als Erst-, Zweit- oder Dritt-Linien-Therapie
 - Population
 - Alter
 - Organstatus (Niere, Leber, Lunge, Herz etc.)
 - Dosierung / Applikation
- **„Off-Label Use“ verletzt NIS-Bedingungen**
 - Auch wenn gängiger medizinischer Standard und/oder
 - In Leitlinien empfohlen



Forschungsfreiheit

- **Die Ablehnung eines Forschungsprojektes als NIS wegen Verletzungen der Voraussetzungen in § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG stellt keine Einschränkung der Forschungsfreiheit dar**
 - Projekte können als klinische Prüfungen durchgeführt werden
 - Phase IV (ggf. ohne AMG-Versicherung)
 - Phase IIIb (AMG-Versicherung)



Sonderformen von NIS

PASS

- **PASS: Post Authorisation Safety Study**
- **§ 4 Abs. 34 AMG: Unbedenklichkeitsprüfung**
 - Dient der primären Untersuchung der Sicherheit eines zugelassenen Arzneimittels
 - Keine Festlegung ob interventionell (KP) oder nichtinterventionell (NIS-PASS)
- **§ 63f AMG:**
 - Allgemeine Vorschriften für NIS-PASS eines pU und Vorschriften für freiwillig vom pU durchgeführte NIS-PASS
- **§ 63g AMG:**
 - Spezialvorschriften für NIS-PASS eines pU auf Anordnung einer Behörde

Post Authorisation Safety Study (PASS) Unbedenklichkeitsstudie

Interventionell	Nichtinterventionell
Vom pharmazeutischen Unternehmer freiwillig durchgeführt	
Vom pharmazeutischen Unternehmer auf Anforderung einer BOB oder des PRAC durchgeführt	
RL 2001/20/EG §§ 40-42b AMG GCP-V	RL 2001/83/EG §§ 4, 28, 63b, 63c, 63f, 63g, 67(6) AMG, Bekanntmachung BfArM/PEI

Sonderformen von NIS

AWB : Anwendungsbeobachtung

- **Nur indirekte Definition im AMG: § 67 Abs. 6 AMG:**
 - „*Wer Untersuchungen durchführt, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln,*“
- **Vereinfacht: AWB ist i.A. eine NIS, die nicht von einem pU als NIS-PASS durchgeführt wird**
 - Aber: Häufig werden AWB und NIS synonym verwendet
- **Selten: AWBs, die weder die Wirksamkeit noch die Sicherheit eines Arzneimittels untersuchen und nicht unter die Definition einer NIS fallen**

Regulatorische NIS-Typen

	Pharmazeutische Unternehmer (bzw. CRO für pU)		Andere	
	Ja	Nein	Egal	
Hauptziel Sicherheit?	Ja	Nein	Egal	
Bezeichnung	PASS		AWB/(PAES?)	AWB
Freiwilligkeit	Freiwillig	Angeordnet	-/-	Freiwillig
Zuordnung AMG	§ 67 (6) § 63f	§ 67 (6) § 63f + § 63g	§ 67 (6)	§ 67 (6)
BOB	Anzeige	Genehmigung	Anzeige	Anzeige
Anzeigepflicht	Ja	Ja	Ja	Ja
Berichtspflicht	Ja	Ja	Ja	Ja

PAES: Post Authorisation Efficacy Study

- **Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung**
 - Keine direkte Definition im AMG
 - Wird von den Behörden beauftragt
- **Aus methodischen Gründen in den meisten Fällen keine NIS sondern klinische Prüfung**
 - Randomisierung
 - Strukturierung durch festgelegte Visiten
 - Ggf. auch Verblindung
- **Ggf. als NIS durchführbar**
 - z.B. wenn Langzeiteffekte zurückliegender Arzneimittelbehandlungen untersucht werden sollen



Klinische Forschung mit Arzneimitteln

