

# Nicht-Interventionelle Studien in Österreich

Dr. Ilona Reischl  
Institut Wissenschaft & Information

AGES Gespräch „Nicht-interventionelle Studien“  
23.06.2010

# Programm



- Begriffsbestimmung
- Abgrenzung zur klinischen Prüfung
- Ziele Nicht-interventioneller Studien
- Ethikvoten
- Pharmakovigilanz
- Beobachtungs- und Auswertungsplan
- Anwendungsbelege
- Abschluss
- Wesentliche Änderungen
- Referenzen

## Dir 2001/20/EC



- „Nicht-interventionelle Prüfung“: eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden.
- Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis, und die
- Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen.
- Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden, und
- zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt.

## Definition § 2a Abs. 3 AMG



- „Nicht-interventionelle Studie“ (NIS) ist eine systematische Untersuchung zugelassener Arzneispezialitäten an Patienten, sofern
- die Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird,
- die nicht-interventionelle Studie keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht und keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringt,
- und die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt wird, sie der medizinischen Praxis entspricht und die Entscheidung zur Verordnung der Arzneispezialität klar von der Entscheidung getrennt ist, einen Patienten in die Studie einzubeziehen.
- Zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewendet. Nicht-interventionelle Studien sind entsprechend dem Stand der Wissenschaften zu planen und durchzuführen.

# Klinische Prüfung



§ 2a. (1) AMG:

„Klinische Prüfung“ ist eine systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem Prüfungsteilnehmer, die mit dem Ziel durchgeführt wird,

1. Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen,
2. Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen, oder
3. die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen.

Dies umfasst klinische Prüfungen, die in einem oder mehreren Prüfzentren in einer oder mehreren Vertragsparteien des Europäischen Wirtschaftsraumes durchgeführt werden. Keine klinische Prüfung ist eine Nicht-interventionelle Studie im Sinne des Abs. 3.

# Vol 10 Notice to Applicants Q&A

## Is it a Clinical Trial?



A	B	C	D	E
A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?				A NON-INTERVENTIONAL CLINICAL TRIAL?
Is it a medicinal product (MP)? <sup>i</sup>	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 <u>any</u> of the questions below go to column B.	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 this question below go to column C.	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 yes to <u>any</u> of the questions below go to column D.	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>any</u> of the questions below go to column E.	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 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.
A.1 Is it a substance <sup>ii</sup> or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings?  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?  A.3 Is it an active substance in a pharmaceutical form?	B.1 Are you <u>only</u> administering any of the following substances? <ul style="list-style-type: none"> <li>Human whole blood<sup>iii</sup>;</li> <li>Human blood cells;</li> <li>Human plasma;</li> <li>Tissues except a somatic cell therapy medicinal product<sup>iv</sup>;</li> <li>A food product<sup>v</sup> (including dietary supplements) not presented as a medicine;</li> <li>A cosmetic product<sup>vi</sup></li> <li>A medical device</li> </ul>	C.1 To discover or verify/compare its clinical effects?  C.2 To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics?  C.3 To identify or verify/compare its adverse reactions?  C.4 To study or verify/compare its absorption, distribution, metabolism or excretion?	D.1 To ascertain or verify/compare the efficacy <sup>vii</sup> of the medicine?  D.2 To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?	E.1 Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the Member State concerned?  E.2 Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation?  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 protocol <sup>viii</sup> ?  E.4 Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study?  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?  E.6 Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?

# Abgrenzung zur Klinischen Prüfung AGES



- **Systematische Untersuchung zugelassener Arzneyspezialitäten** →  
*Keine im Ausland zugelassene Arzneyspezialität*  
*Kein off-label use (Dosis, Indikation, Patientenpopulation)*
- **Keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen, keine zusätzlichen Belastungen** →  
*keine durch die Studie bedingte zusätzliche „Intervention“ z.B. Vergleich mehrerer diagnostischer Maßnahmen an einem Patienten*
- **Behandlungsstrategie** →  
*Hat der ärztlichen Routine zu entsprechen*  
*Bei Vergleich von zwei Arzneimitteln kann ein Patient erst nach Verabreichung eines der beiden Arzneimittel eingeschlossen werden*  
*Keine Randomisierung möglich*
- **„Beobachtungs- und Auswertungsplan“ - Qualitätskriterium;**  
nicht zu verwechseln mit dem Prüfplan der Klinischen Prüfung

# Mögliche Ziele NIS



- Identifikation bisher unerkannter Bedenken zur Sicherheit des Arzneimittels (Hypothesenentwicklung)
- Untersuchung potentieller und bereits identifizierter Sicherheitsrisiken (Test einer Hypothese, um einen kausalen Zusammenhang zu bestätigen.)
- Bestätigung eines bekannten Sicherheitsprofils eines Arzneimittels unter den Normalbedingungen der Anwendung.
- Quantifizierung bestätigter Nebenwirkungen
- Identifizierung von Risikofaktoren
- Erkenntnisgewinn hinsichtlich Arzneimittel-Utilisation (Verordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, Verwendung der Fach- und Gebrauchsinformation, Akzeptanz, Praktikabilität, Beachtung von Zulassungsaufgaben).
- Aussagen zur Wirksamkeit aus Nicht-interventionellen Studien sind nur sehr eingeschränkt möglich. Generell gilt, dass Beobachtungsstudien lediglich zur Formulierung von Hypothesen dienen, nicht jedoch deren Beweis, wie zum Beispiel ein Wirknachweis.

# NIS-Verordnung – Umsetzung



- Das BASG führt ein elektronisches Register über NIS's
- Eingabe der Daten erfolgt über das e-Service Portal auf der BASG Webseite
- Der Zeitpunkt der Veröffentlichung im Register hängt von dem Vorhandensein eines Ethikvotums ab. Falls nicht vorab vorhanden, kann das BASG ein Ethikvotum gemäß §41b AMG anfordern.
- Die in der Verordnung definierte Information wird öffentlich zugänglich gemacht – der Zugang erfolgt über das e-Service Portal auf der BASG Webseite
- Die öffentlich zugänglichen Daten können per CSV bzw. PDF von der Webseite geladen werden

# Ethikvotum



- Die Befassung einer Ethikkommission für NIS ist rechtlich nicht zwingend erforderlich wird jedoch empfohlen. Anforderung wissenschaftlicher Journale
- Ein Ethikvotum für NIS fällt in die Zuständigkeit von Leit-Ethikkommissionen.
- Falls ein Votum beantragt wird ist es sinnvoll mit der Meldung beim BASG bis zum Vorliegen zu warten (im Gegensatz zur KP).
- Bei Vorliegen eines positiven Votums erscheint die gemeldete NIS umgehend im öffentlichen Register
- Bei Meldung ohne Votum - Frist von 21 Tagen in der das BASG ein Votum fordern kann, die für den Beginn abgewartet werden muss. Wird ein Votum gefordert darf in einem die NIS erst nach Übermittlung begonnen werden.
- Bei Meldung mit negativem Votum hat das Bundesamt innerhalb von 60 Tagen bescheidmäßig zu entscheiden.

# Pharmakovigilanz



- Der Geltungsbereich der österreichischen Pharmakovigilanz Verordnung (PV-VO) erstreckt sich auf in Verkehr gebrachte Arzneimittel, zugelassene Arzneyspezialitäten, registrierte apothekeneigene und traditionelle pflanzliche Arzneyspezialitäten sowie deren Bestandteile und schließt auch deren Anwendung im Rahmen einer NIS ein.
- Es gelten die Bestimmungen von EudraLex Vol. 9a - Berücksichtigung von Einzelfallmeldungen aus NIS bei Periodic Safety Update Reports (PSUR) und Risk Management Plänen.
- Die Meldung durch „Angehörige der Gesundheitsberufe“ erfolgt über die Formblätter des BASG, durch Zulassungsinhaber auf elektronischem Wege (E2B). Einzelfallmeldungen aus NIS sind dabei entsprechend zu kennzeichnen

# Beobachtungs- und Auswertungsplan



## Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices

### Inhalte:

- Formulierung und Begründung der medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellung(en)
- Beschreibung des Patientenzugangs und gegebenenfalls des Vorgehens zur Auswahl der beteiligten Ärzte
- Definition der Patienten, ihrer Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien
- Festlegung der zu erhebenden Merkmale und eine Beschreibung ihrer Relevanz
- Mögliche Störgrößen (Confounding) und Beschreibung von Maßnahmen zu ihrer Erfassung und Kontrolle
- Mögliche systematische Fehler (Bias), wie zum Beispiel Informations- und Selektionsbias, und Beschreibung von Maßnahmen zur Minimierung
- Zeitraum der Beobachtung

# Beobachtungs- und Auswertungsplan



- Beschreibung der für die Beobachtung verwendeten Erhebungsinstrumente
- Begründung der Patientenzahl
- Beschreibung von Art und Umfang der Dokumentation
- Beschreibung des Systems zur Erfassung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen und Qualitätsmängeln
- Beschreibung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung, insbesondere der Datenqualität
- Beschreibung der statistischen Auswertung
- Klärung Verantwortlichkeiten (z.B. Sponsor, Studienleiter, Biometriker) und der zuständigen Personen
- Berichterstattung inklusive biometrischer und medizinischer Bewertung sowie Publikation.
- Vorlage/Muster für den Anwendungsbeleg

## Anwendungsbelege (= Dokumentationsbögen)



Anwendungsbelege: Protokollierte Verabreichung einer Arzneispezialität an Patienten; Angabe von:

- Name, ärztliche Qualifikation und Adresse des Prüfers
- Zeitpunkt (Zeitraum) der Prüfung
- Diagnose bzw. Anwendungsgebiet
- Gleichzeitige verabreichte andere Arzneimittel oder andere Therapien
- Angaben zur Wirksamkeit
- Angaben zur Verträglichkeit: Nebenwirkungen und vermutete klinisch relevante Wechselwirkungen
- Allfällige Laborbefunde
- Die Anwendungsbelege sollen als vom ärztlichen Prüfer unterzeichnete und datierte Einzelblätter dem Verantwortlichen bzw. Zulassungsinhaber vorgelegt werden.

Sie sind Teil der Studiendokumentation und werden im elektronischen Meldesystem des Bundesamtes NICHT gefordert

# Abschluss



## Abschlussbericht

- Kriterien der Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice.
- Aggregierte Daten zu Nebenwirkungen im Resultateteil des Abschlussberichts.
- Sicherheitsrelevante Daten, die nicht der Verpflichtung zur unmittelbaren Meldung („Expedited Reporting“) an das BASG unterliegen, sind als Line Listing in einem Anhang beizufügen
- Liste der durchführenden österreichischen Ärzten, Apotheken bzw. Zentren (Namen und Anschrift)
- Diese Inhalte werden nicht veröffentlicht.

# Abschlussbericht



## Kurzfassung des Abschlussberichts

- Für Laien verständliche Zusammenfassung der Ergebnisse
- Wird im Register der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.
- Abschlussbericht und ~~Zusammenfassung~~ Zusammenfassung des Abschlussberichtes sind innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der Nicht-interventionelle Studie im Register elektronisch hochzuladen
- Multinationale Nicht-interventionelle Studien: Internationales Gesamtbeendigungsdatum als Beginn der Sechs-Monatsfrist.
- Der Verantwortliche wird per e-mail auf die Fälligkeit hingewiesen – entweder auf Basis des Beendigungsdatums, oder (falls nicht angegeben), auf Basis des vorläufigen Beendigungsdatums

# Wesentliche Änderungen



- Sind Änderungen der Daten gemäß § 5 der VO
- Sind dem BASG über eine Korrektur des jeweiligen Datensatzes zur Nicht-interventionellen Studie direkt im Register zu melden

Änderbar sind folgende weitere Informationen im Melderegister bis zum Abschluss der NIS:

- Klassifizierung als nationale/multinationale Studie
- Behandlungsbeginn und voraussichtlicher Abschluss der Studie.
- Hochgeladenen Dokumente können bis zum Abschluss der Studie aktualisiert werden
- Durchgeführte Änderungen müssen im Abschlussbericht angegeben werden.

# Referenzen



- Wissenschaftlicher Leitfaden zur Durchführung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) in Österreich
- Richtlinie 2001/20/EG
- Bundesgesetz über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) i.d.g.F.
- Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 - PhVO 2006
- Notice to Applicants, Volume 9(a) of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union
- STROBE Statement. Lancet 2007;370:1453
- Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practice. International Society of Pharmacoepidemiology
- Gemeinsame Empfehlung BfArM / PEI zur Durchführung von NISs
- PHARMIG „Quality and Transparency of Non-interventional Studies“ 2007
- PHARMIG Verordnung 1/2010 über Nicht-Interventionelle Studien (VO-NIS 1/2010)

# Information und Kontakte



The screenshot shows the website of the Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) / AGES PharmMed. The browser window title is "Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) : BASG - Windows Internet Explorer". The address bar shows "http://www.basg.at/bundesamt-fuer-sicherheit-im-gesundheitswesen-basg/". The page has a yellow header with "DEUTSCH" and "ENGLISH" language options, and navigation links: "WHAT'S NEW | PRESSE | KONTAKT | NEWSLETTER | SITEMAP | IMPRESSUM | LINKS". Below the header is the BASG logo and a search bar. A secondary navigation bar includes "STARTSEITE", "ÜBER UNS", "NEWS CENTER", "ARZNEIMITTEL", "PHARMAKOVIGILANZ", "MEDIZINPRODUKTE", "INSPEKTIONEN", and "OMCL". The main content area features a "Startseite" link, a printer icon, and the text "Seite drucken". The main heading is "Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)". There are text size options: "Text: [Kleiner](#) | [Größer](#)". The left sidebar contains links for "PharmaIS >>", "Arzneispezialitätenregister >>", and "Für Patienten >>". Below these is a circular logo with the text "GEMEINSAM GEGEN ARZNEIMITTELFÄLSCHUNGEN" and "Informationen zu Arzneimittelfälschungen". The main content area has two tabs: "Aktuelles" and "Veranstaltungen". Under "Aktuelles", there are two news items:

- 10.06.2010: **Medizinprodukte** **Risiken bei Halterungen und Trägerarmen**. Betroffen sind Leuchten, Monitore und Bedieneinheiten. Information für berufliche Anwender und Betreiber. [Lesen Sie mehr >>](#)
- 02.06.2010: **Medizinprodukte** **Fragebogen zur Umsetzung der Medizinproduktebetreiber-V**. Das BASG/AGES PharmMed beginnt anhand des Fragebogens ab September 2010 mit der stichprobenartigen Überprüfung der Betreiber von Medizinprodukten. [Lesen Sie mehr >>](#)

Below these is a section "Weitere Meldungen" with three items:

- 21.05.2010: [Keine Einschränkung von Rotarix und Rotateg](#)
- 26.04.2010: [Aufhebung der Zulassung Bufexamac-haltiger Arzneispezialitäten](#)
- 06.04.2010: [Blue Box Guideline](#)
- 31.03.2010: [Geänderte Vorgehensweise für die Slot-Vergabe für DC-Verfahren](#)

The footer of the main content area says "© 2010 - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen". The right sidebar contains several menu items:

- Meldewesen
  - Pharmakovigilanz
  - Qualitätsmangel-Meldung
  - Medizinprodukte
  - Hämovigilanz
  - Gewebesicherheit
- Formulare & FAQs
  - Formulare
  - FAQ
- Sicherheitswarnungen
  - Arzneimittel
  - Medizinprodukte
- Klinische Studien
  - Arzneimittel
  - Medizinprodukte
  - Nicht-Interventionell

A blue arrow points to the "Klinische Studien" menu item.

# Information und Kontakte



The screenshot shows a web browser window with the URL <http://www.basg.at/anzneimittel/nach-der-zulassung/nis/>. The page is in German and features a navigation menu with options like 'DEUTSCH', 'ENGLISH', 'WHAT'S NEW', 'PRESSE', 'KONTAKT', 'NEWSLETTER', 'SITEHAP', 'IMPRESSUM', and 'LINKS'. The main content area is titled 'Nicht-interventionelle Studien (NIS)' and contains the following text:

**Nicht-interventionelle Studien (NIS)**

Durch die Novelle zum Arzneimittelgesetz, durch das Bundesgesetz, BGBl. I Nr. 63/2009, wurde im Hinblick auf die europäisch gebräuchliche Terminologie der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ durch den Begriff der „Nicht-interventionellen Studie“ ersetzt.

In der Novelle zum Arzneimittelgesetz BGBl. I Nr. 153/2005 (AMG) wurde in § 48 Abs. 3 eine Verordnungsermächtigung über eine Meldepflicht für Anwendungsbeobachtungen und die Führung eines entsprechenden Registers geschaffen.

Von der Verordnungsermächtigung in § 48 Abs. 3 AMG wird nunmehr in der Verordnung über die Durchführung von Nicht-interventionellen Studien Gebrauch gemacht. Diese Verordnung wird in Kürze veröffentlicht. Sie sieht vor, dass jede Nicht-interventionelle Studie per 01.09.2010 vor ihrer Durchführung vom Verantwortlichen elektronisch dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) zu melden ist.

**Meldepflicht**  
Als meldepflichtig werden Nicht-interventionelle Studien dann angesehen, wenn der Einschluss des ersten Patienten am oder nach dem in der Verordnung genannten Datum erfolgt (01.09.2010). Sollte der erste Einschluss eines Patienten vor diesem Datum erfolgen, so findet die gegenständliche Verordnung keine Anwendung.

**Hinweis:**  
Das Meldesystem für Nicht-interventionelle Studien wird auf dem AGES PharmMed-e-Service-Portal zu Verfügung gestellt werden. Dieses Portal wird voraussichtlich mit 01.09.2010 unter [www.basg.at](http://www.basg.at) online gestellt.

**Weitere Informationen:**  
[AGES Gespräch zu NIS](#) am 23.06.2010.

The left sidebar contains a navigation menu with categories such as 'Amtliche Nachrichten', 'Elektronische Einreichung', 'Vor der Zulassung', 'Zulassung', 'Nach der Zulassung', 'NIS', 'Änderungsanträge', 'Verlängerung der Zulassung', 'Erlöschen der Zulassung', 'Arzneiwareneinfuhr', 'Parallelimporte', 'FI/GI im PharmaWeb', 'Kinderarzneimittel', 'Abgrenzung', 'Arzneimittel-Qualität', 'Österreichisches Arzneibuch', 'Impfstoffe', 'Blut', 'Gewebe', 'Suchtmittel', 'Formulare', and 'FAQ'.

# Information und Kontakte



- Website: <http://www.basg.at>

- E-Mail: [nis@ages.at](mailto:nis@ages.at)

- Anschrift:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
AGES PharmMed  
Schnirchgasse 9  
1030 Wien