

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien („investigator initiated trials“)

PMS- Workshop
Berlin, 29. September 2005

Prof. Dr. C. Ohmann
Wissenschaftlicher Leiter
Koordinierungszentrum für Klinische Studien
Düsseldorf

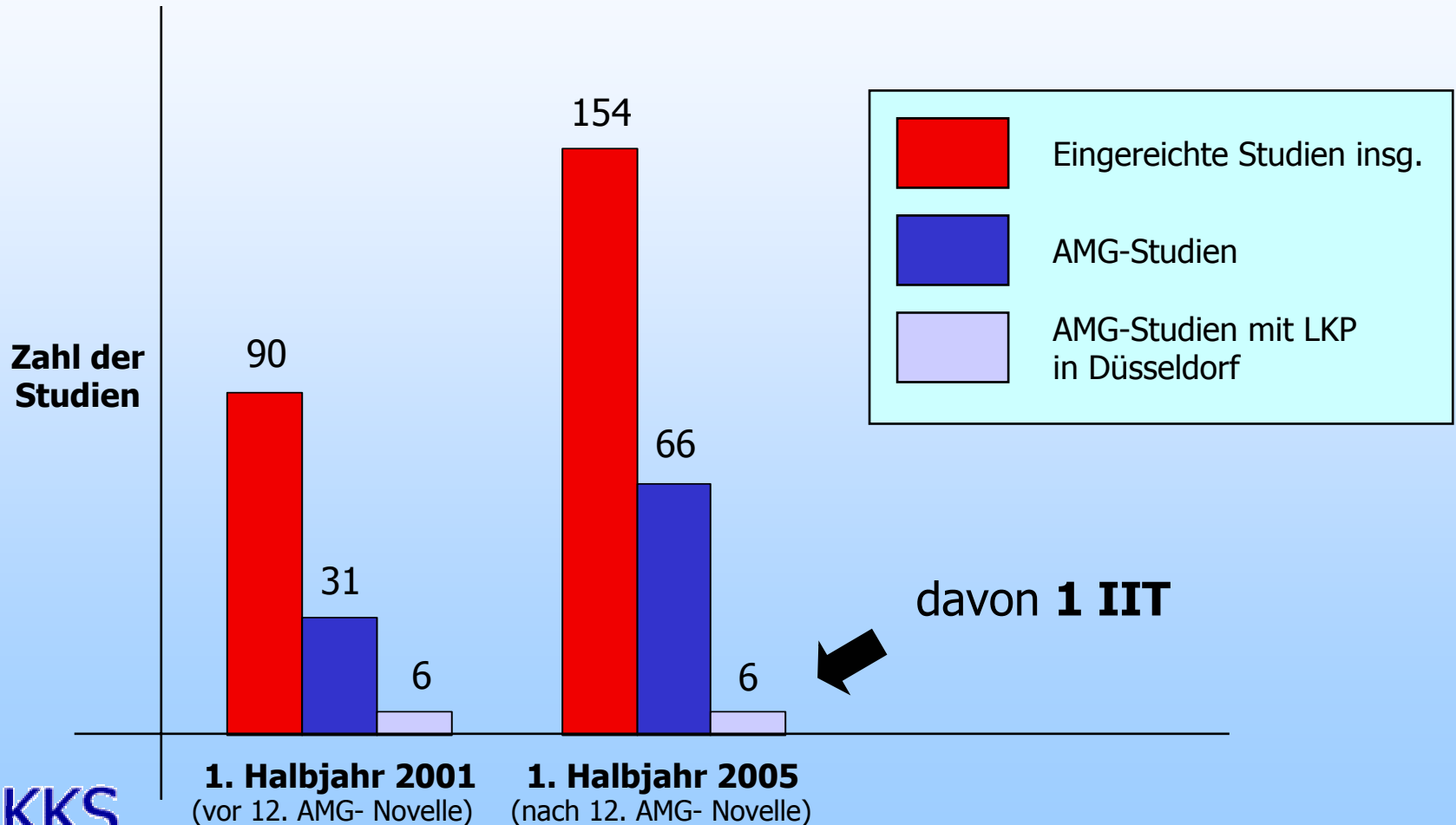
Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Ziel des Vortrages-

- Einfluss 12. AMG-Novelle auf Studienaktivität
- Betrachtung einzelner Studienaspekte
- Kosten
- Lösungsansätze
- Zusammenfassung/ Schlußfolgerungen

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Studienaktivität* -



davon **1 IIT**

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Studienaktivität -

Fachgesellschaften/ Studiengruppen/ Studienzentren	IITs nach 12. AMG-Novelle
Koordinierungszentren für Klinische Studien	8
GPOH (<i>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</i>)	1
KN Leukämie (<i>Studiengruppe</i>)	keine größere Studie
KN Maligne Lymphome (<i>Studiengruppe</i>)	0

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Sponsorenschaft an KKS-Standorten -

Sponsor	Anzahl
Universität/ Dekanat	7
Universitätsklinikum	1
Forschungs-GmbH	0
noch nicht geregelt *	4

**geplant: Klinikum (n=1), Universität (n=3)*

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Verfahren der Sponsorenschaft an der HHU-Düsseldorf -



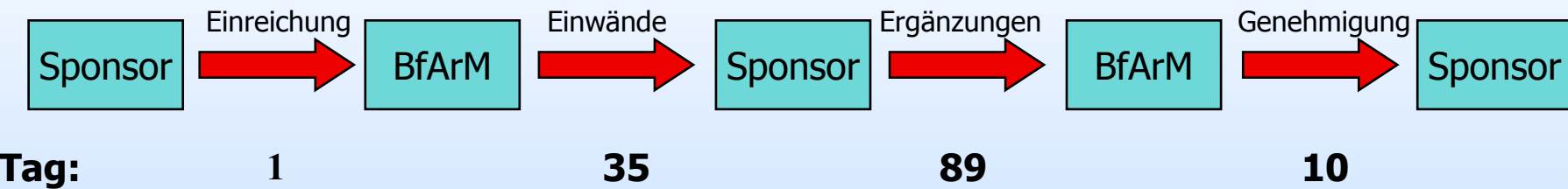
Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Antragstellung an die EK aus Sicht des Forschers -

- bei einzelnen EKs keine Bearbeitung von AMG-Studien
- EK-Verfahren etabliert und Voten in der Regel fristgerecht
- für Antragstellung Erfahrung oder Unterstützung notwendig
- erheblicher Zeitaufwand für die Erstellung der Unterlagen
- standardisierte Antragstellung geplant, derzeit noch keine Wirklichkeit
- Zeitverzögerung bei der Zusammenstellung der Unterlagen bzgl. Qualifikation Prüfarzt/ Prüfzentrum
- Problematik der Nachmeldung von Prüfzentren in IITs
- reduzierte oder keine Gebühren bei IITs

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Beispiel einer Behördengenehmigung -



Aufwand LKP:	30 Tage
	10.800,- €
Kosten Antrag:	2.400,- €

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Behördengenehmigung -

- für Antragstellung Erfahrung oder Unterstützung notwendig
- erheblicher Zeit- und Arbeitsaufwand für die Erstellung bzw. Ergänzung der Unterlagen (*besonders kritisch: IMPD*)
- beträchtliche Kosten für Einreichung und Bearbeitung trotz Gebührenreduzierung für IITs (*erste Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung, 21.12.2004*)

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Versicherung -

- Einfluß durch die 12. AMG-Novelle
 - mehr Studien mit Versicherungspflicht (*auch für TOS*)
 - Sponsor verantwortlich für Versicherung
 - Versicherung Voraussetzung für zustimmende Bewertung EK und Genehmigung der BOB
 - Versicherungssumme aufgrund von Risikoabschätzung

- Parallele Entwicklungen
 - Begrenzung der Dauer der Versicherbarkeit*
 - Prämiensicherheit nur im festgelegten Risikospektrum
 - Ausschlußtatbestände bzw. Notwendigkeit zur Mitversicherung
 - höhere Prämien
 - erhöhter Verwaltungsaufwand

* ≤ 5 J nach Abschluß der Prüfung beim Versicherten
 ≤ 10 J nach Beendigung der Prüfung

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Beispiele für Versicherung in IITs* -

Studie	Patienten	Prämie pro Patient (€)	Prämie insgesamt (€)
Klinische Phase II-Prüfung zur Bestimmung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination von subkutan applizierten 5-Azacytidin, Valporinsäure und alltrans-Retinsäure bei älteren Patienten mit primärem myelodysplastischem Syndrom (>10% Blasten oder Hochrisiko-Chromosomenveränderungen), sekundärem MDS oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie aus MDS, bei denen eine intensive Chemotherapie nicht möglich ist	25	213,- €	5325,- €
Studie zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung mit adulten autologen Knochenmarksstammzellen in Kombination mit Lasertherapie zusätzlich zu einer Bypassoperation	40	593,- €	23.733,60 €

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Versicherung* -

Kategorie	Art der klinischen Prüfung	Prämien (pro Patient)	Probleme
A	ohne invasive Untersuchungen und/ oder Behandlungsmethoden	30,-€	feste Prämien, aber unangemessen hohe Prämien für TOS
B	invasive Untersuchungen und/ oder Behandlungsmethoden (<i>Röntgenkontrollmittel, Krebs, Aids, Hepatitis</i>)	60,-€	
C	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 800 Probanden/ Patienten • Dauer ≥ 8J (insg. ≤ 12J) • multinationale Studien • Schwangere/ Säuglinge/ Kleinkinder • Interferon • invasive Maßnahmen bei neurologischen/ myocardiologischen Anwendungen • xenogene Zelltherapie • Xenotransplantation • Gentransfer-Arzneimittel 	Einzelfallkalkulation	z.T. sehr hohe Prämien, keine Prämiensicherheit
D	<ul style="list-style-type: none"> • MPG • radioaktive Substanzen/ ionisierte Strahlungen • keine Versicherungspflicht nach AMG • Dauer ≥ 12 J • Experimentalstudien 	separate Versicherung	nicht versicherbare Studien möglich

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Monitoring -

- erforderlich nach GCP, aber Spielräume bei Art und Umfang
- i.a. vor Ort, in Ausnahmefällen zentrales Monitoring
- erforderliche Qualifikation des Monitors
- erheblicher Aufwand und Kosten für Monitoring

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Beispiel für Aufwand/ Kosten von Monitoring* -

Aufwand

- 1 Monitoringmanual
- 1 Vorbereitungstreffen
- 1 Initiierungsbesuch (*pro Zentrum*)
- 8 regelmäßige Monitoringbesuche (*pro Zentrum*)
- 1 Abschlußbesuch (*pro Zentrum*)
- Berichte

Kosten

- 500,-€ pro Monitoringbesuch (*einschl. Vor- und Nachbereitung und Reisezeiten*)
- 37.500,-€ insgesamt

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- risikoadaptiertes Monitoring* -

Risikolevel	Klinische Prüfung	Einschlußkriterien	Sicherheit	Basis-monitoring	Primäre Zielkrit.	Sekundäre Zielkrit.	100% Source data verification
A	–	nicht in Echtzeit	x	–	–	–	–
B	Phase IV Phase III bei Produkten mit Zulassung	x	x	x	x	–	1. Pat/ Zentrum 1. Prüfarzt
C	Phase III neue Indikation, Risikopopulation	x	x	x	x	x	10-20%
D	Phase I Phase II	x	x	x	x	x	100%

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Probleme bei Studien in der EU* -

- Sprachbarrieren bei Behördeneinreichungen (*z.B. Spanien, Polen, Slowakei*)
- zusätzliche nationale Studienregister (*z.B. Italien*)
- zusätzliche nationale Einreichungsformulare bei Behörden (*z.B. Irland, Frankreich, Niederlande*)
- nationale Versionen von Formularen für Ethikkommissionen (*z.B. Großbritannien, Niederlande, Belgien*)
- Intransparenz der Inspektionsprozedur (*z.B. Deutschland, Italien, Polen, Frankreich, Österreich*)
- erheblich erhöhter administrativer Aufwand/ erhöhte Kosten
- große länderspezifische Variabilität bei Versicherungen (*z.B. Kompensation, Dauer, Ausschluss, Kosten*)
- fehlende Harmonisierung bei Ethikkommissionen/ Behörden

*gemäß EU Directive 2001/ 20/ EC

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Unterstützung multinationaler Studien -

Organisation	Stand
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	<ul style="list-style-type: none">• derzeit Erfahrungen mit 8 internationalen onkologischen Studien in 11 Ländern• umfangreiche Dokumente (<i>kostenpflichtig, in den KKS verfügbar</i>)
European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN)	<ul style="list-style-type: none">• detaillierte Analyse in 6 Ländern• vergleichende Analyse zwischen den Ländern (<i>www.ecrin.org</i>)

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Kostensteigerung bei IITs -

- Protokollentwicklung
- Prüfmedikation
- Behördengenehmigung/ Ethikvotum
- Versicherung
- Datenmanagement
- Arzneimittelsicherheit
- Monitoring

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Kosten öffentlich geförderter IITs* -

Studie	Laufzeit (Jahre)	Gesamtkosten (€)
A	7	1.700.000,-
B	5	860.000,-
C	7	1.800.000,-
D	6	1.000.000,-
E	3	800.000,-
F	3	900.000,-
G	3	800.000,-
Median	5	900.000,-

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Voraussetzungen für Durchführung einer IIT -

- Beratung und Unterstützung für Antragstellung EK/ BOB durch Studienprofis (*z.B. Koordinierungszentren für Klinische Studien*)
- enge Zusammenarbeit mit pharmazeutischen Herstellern/ Apotheken bei Prüfmedikation
- Aufbau einer funktionierenden Studienlogistik durch Sponsor/ LKP (*z.B. SAE-Management*)
- Einbindung von Partnern (*z.B. Monitoring*)
- Zugang zu validierter Studiensoftware und Biometrieexpertise
- adäquate Studienfinanzierung

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Lösungsansätze -

- Stärkung bestehender und Gründung neuer methodischer Studienzentren (*z.B. KKS*)
- Bündelung und Nutzung vorhandener Ressourcen für Datenmanagement/ SAE-Management (*z.B. Application Service Providing*)
- Entwicklung und Evaluierung kostengünstiger und gesetzeskonformer Monitoringstrategien
- Rahmenverträge mit Versicherern
- Stärkung der Fort- und Weiterbildung von Studienpersonal (*z.B. Master „Klinische Forschung“*)
- adäquate Finanzierung von IITs (*Pharmafirmen, öffentliche Förderung, Krankenkassen*)

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- offene Fragen -

- Vorgehen bei Therapieoptimierungsstudien
(z.B. *Onkologie, pädiatrische Onkologie*)
- Finanzierung des studienbedingten Mehraufwands
(*ambulante Patienten, Auswirkung von DRGs*)
- Auslegung der EU-Direktive 2005/ 281 EC
(*Guidelines für nichtkommerzielle Studien:that member states foresee specific modalities to be applied to these trials)*)

Praktische Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien

- Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen -

- nach Einführung der 12. AMG-Novelle deutliche Abnahme von IITs
- schrittweise und verzögerte Etablierung notwendiger Voraussetzungen (z.B. Sponsor, standardisierte Antragstellung EK)
- erheblicher höherer Zeit- und Arbeitsaufwand
- deutlich gestiegene Kosten für IITs
- professionelle Studieninfrastruktur und adäquate Studienfinanzierung Voraussetzung für IITs