

Doris Lutz

09.11.2023

Spezifische Perspektive einer Landesbehörde zu Fragen der Abgrenzung zwischen Therapieoptimierungsstudie (TOS)/Register und Klinischer Prüfung



Landeshauptstadt Düsseldorf
Gesundheitsamt

Agenda

1. Rechtliche Grundlagen
2. Zuständigkeiten
3. Abgrenzung/Einstufung
4. Einstufung zu bereits laufenden Projekten
 - I-HIT MED Register
 - EXCHANGE 2 Studie

Rechtliche Grundlagen (1)

EU-Recht

- Verordnung (EU) 536/2014 (ab 31.01.2023 obligat)

Bundesrecht

- Arzneimittelgesetz

Landesrecht (NRW)

- Verordnung über die Zuständigkeiten im Humanarzneimittel-, Tierarzneimittel-, Medizinprodukte- und Apothekenwesen sowie auf dem Gebiet des Schutzes vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen

Rechtliche Grundlagen (2)

Artikel 2 Verordnung (EU) 536/2014

Begriffsbestimmungen

Abs. 2 Nr. 1

*Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff **1. „klinische Studie“** jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,*

- a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,*
- b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder*
- c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen, mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen;*

Rechtliche Grundlagen(3)

Artikel 2 Verordnung (EU) 536/2014

Begriffsbestimmungen

Abs. 2 Nr. 2

*2. „**klinische Prüfung**“ eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:*

- a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;*
- b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder*
- c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen;*

Rechtliche Grundlagen (4)

Artikel 2 Verordnung (EU) 536/2014

Begriffsbestimmungen

Abs. 2 Nr. 4

4. „nichtinterventionelle Studie“ eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist;

§ 4 Abs. 23 Satz 3 AMG in der vor dem 27.01.2022 geltenden Fassung

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

Rechtliche Grundlagen (5)

§ 21 Abs. 4 AMG

Die zuständige Bundesoberbehörde entscheidet ferner, unabhängig von einem Zulassungsantrag nach Absatz 3 oder von einem Genehmigungsantrag nach § 21a Absatz 1 oder § 42 Absatz 2, auf Antrag einer zuständigen Landesbehörde über die Zulassungspflicht eines Arzneimittels, die Genehmigungspflicht einer Gewebezubereitung oder über die Genehmigungspflicht einer klinischen Prüfung. Dem Antrag hat die zuständige Landesbehörde eine begründete Stellungnahme zur Einstufung des Arzneimittels oder der klinischen Prüfung beizufügen.

Zuständigkeiten (1)

Länderbehörden

- sind zuständig für die Abgrenzungsanfragen zu klinischen Studien mit Arzneimitteln (nichtinterventionelle Studien/AWB/Register/TOS)
- für die Einstufung einer Studie als genehmigungspflichtige klinische Prüfung
- können im Zweifel bei grenzwertigen Studien gemäß §21 Abs. 4 AMG die zuständige BOB mit der Entscheidung beauftragen

Fragen zur Abgrenzung und Einstufung einer Studie mit Arzneimitteln sind an die zuständige Landesbehörde zu richten.

(<https://www.zlg.de/anzneimittel/deutschland/laenderbehoerden>)

Zuständigkeiten (2)

Beispiel NRW:

Verordnung über die Zuständigkeiten im Humanarzneimittel- Medizinprodukte- und Apothekenwesen...

§1, Abs.1, Nr.1 und 13

Die Bezirksregierungen sind zuständige Behörden (...)

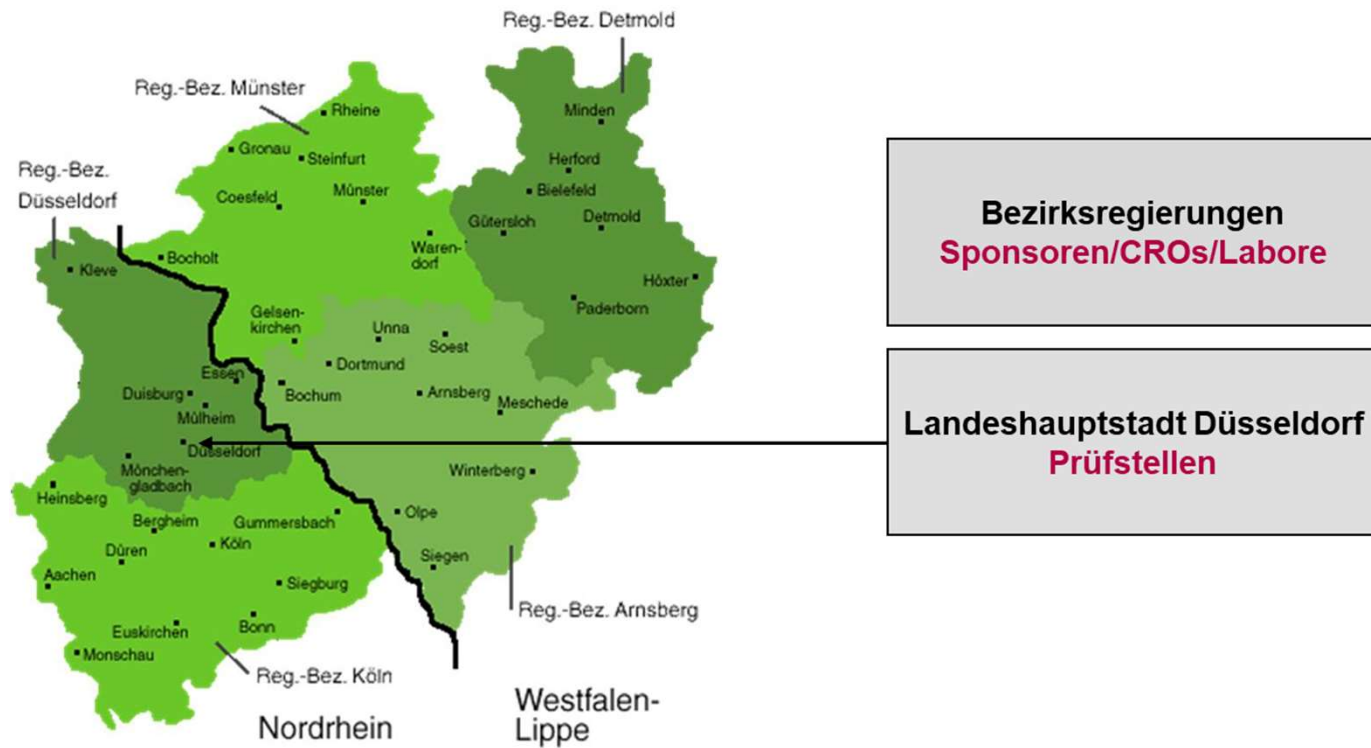
- 1. des Arzneimittelgesetzes...,*
- 13. der Verordnung (EU) Nr. 536/2014...*

§1, Abs. 4

*Die Landeshauptstadt Düsseldorf ist zuständige Behörde im Sinne der folgenden Gesetze und Verordnungen jeweils in der jeweils geltenden Fassung, **soweit sie die klinische Prüfung in einer Prüfstelle** betreffen:*

- 1. der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und der aufgrund dieser Verordnung erlassenen Rechtsakte und*
- 2. des Arzneimittelgesetzes und der aufgrund dieses Gesetzes erlassenen Verordnungen für die Überwachung nach §§ 64 bis 69 des Arzneimittelgesetzes.*

Zuständigkeiten (3)



Abgrenzung/Einstufung (1)

Anfrage zur Abgrenzung/Einstufung

- Klärung der Zuständigkeit bei geplanten Projekten mit geplanter Teilnahme mehrerer Einrichtungen (Sitz des Sponsors bzw. koord. Prüfers)
- Verweis auf eine verpflichtende Beratung gemäß § 15 der Musterberufsordnung (MBO) für Ärztinnen und Ärzte bei der zuständigen EK
- Anforderung des Schreibens der EK, Protokoll, Einwilligungserklärung
- Einstufung als nicht genehmigungspflichtige klinische Prüfung: Mitteilung des Ergebnisses und keine weitere Veranlassung unsererseits
- Bei Einstufung als genehmigungspflichtige KP: Untersagung der Durchführung
- Unterschiedliche Auffassung zwischen Länderbehörden oder EK und Landesbehörde: Anfrage an die Expertenfachgruppe 05 Klinische Prüfung der ZLG
- Unterschiedliche Meinungen in der EFG05: Antragstellung nach §21 Abs. 4 AMG

Abgrenzung/Einstufung (2)

Einstufungsanfragen zu bereits laufenden Studien

- Es handelt sich oftmals um Studien, die multizentrisch und in Universitätskliniken bundesweit durchgeführt werden (meist grenzwertige Projekte)
- Für diese liegt in der Regel eine zustimmende Bewertung von der für den Sponsor/Leiter der klinischen Studie zuständigen EK und eine Einstufung als nicht genehmigungspflichtige klinische Prüfung der zuständigen Landesbehörde vor
- In manchen Ärztekammerbereichen wird anschließend die zustimmende Bewertung für deren teilnehmende Prüfer ohne Beratung übernommen, da die Studie schon von einer anderen öffentlich-rechtlichen EK beraten worden ist
- Bei zustimmender Bewertung weiterer Prüfstellen ist eine Beteiligung der Länderbehörden nicht vorgesehen

Abgrenzung/Einstufung (3)

Einstufungsanfragen zu bereits laufenden Studien

Erhalten die Länderbehörden

- von EKen, die bei Antrag einer Prüfstelle auf zustimmende Bewertung feststellen, dass es sich bei der laufenden Studie eher um eine genehmigungspflichtige klinische Prüfung handelt
- vom Prüfer, dem die zustimmende Bewertung vorerst verwehrt wurde
- von beteiligten Länderbehörden, u.a.

Erläuterung der Problematik bei der Einstufung einer bereits laufenden klinischen Studie als genehmigungspflichtige KP anhand der folgenden Beispiele:

- I HIT MED Register
- EXCHANGE 2 Studie

Einstufung zu bereits laufenden Projekten

-I HIT MED Register (1)

Titel:

International HIT-MED Registry (I-HIT-MED) for children, adolescents, and young adults with medulloblastoma, ependymal and pineal region tumours

Protokoll-Versionen:

International HIT-MED Registry Final Version 1.0 – 01 Dec 2014

International HIT-MED Registry Final Version 2.0 – 30 October 2019

ClinicalTrials.gov:

NCT02417324, Registered on 15 April 2015

I-HIT MED Register (2)

Auszug aus der Kurzinformation für Eltern und Patienten:

Bei dem Register I-HIT-MED handelt es sich um ein von Ärzten in der Kinderklinik in Hamburg initiiertes und koordiniertes Projekt zur Erforschung von hochmalignen Hirntumoren.

Bei der Beteiligung der Patienten an dem Internationalen Register „I HIT Med“ werden Daten erfasst zur Diagnose, zur Therapie und zu den Folgen der Tumorerkrankung und Therapie von verschiedenen bösartigen Hirntumoren.

Darüber hinaus sollen Proben aus dem bei der OP entnommenen Tumorgewebe sowie einige Milliliter Blut wissenschaftlich untersucht werden, um dadurch zu neuen Erkenntnissen zur Biologie der Tumoren zu gelangen.

Die Therapieentscheidung liegt in der Verantwortung des Arztes der Patienten. Im I-HIT-MED Register sollen lediglich die Entscheidungen des behandelnden Arztes dokumentiert werden.

I HIT MED Register (3)

- Teilnehmende Zentren: ca. 40 bundesweit, davon 9 in NRW
- Zustimmende Bewertungen als Registerstudie: 35 bundesweit, 5 in NRW
- Versagungen der Bewertung als Registerstudie: 2 in NRW, aufgrund der Einstufung des Projektes als KP im Sinne von § 4 Abs. 23 AMG
- Kenntnisnahme der Bedenken der hiesigen Eken durch die für den Studienkoordinator zuständigen EK
- Aufforderung des Studienkoordinators zu einer diesbezüglichen Stellungnahme
- Nach Kenntnisnahme und Prüfung des Antwortschreibens keine Einwände gegen die Fortführung der Registerstudie
- Mitteilung an eine Landesbehörde in NRW gemäß § 68 Abs. 1 Nr. 2 AMG durch eine dort ansässige EK im August 2020, dass diese die I-HIT-MED Studie als klinische Prüfung im Sinne des AMG einstuft und um eine Entscheidung gemäß § 21 Abs. 4 AMG bittet

I HIT MED Register (4)

Der Antrag der Landesbehörde auf Entscheidung gemäß § 21 Abs. 4 AMG an das BfArM wurde am 26.08.2020 gestellt.

Begründung der Einstufung als klinische Prüfung gem. § 4 Abs. 23 AMG durch den Antragsteller:

- Prospektive Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit mehrerer, außerhalb der bestehenden Zulassung angewendeter Arzneimittel
- Die Überwachung der Therapie erfolge anhand eines zuvor festgelegten Protokolls
- Die Therapie sei in einem Anhang zum Protokoll definiert und entspreche nicht den zurzeit aktuellen, nationalen Leitlinien
- Darüber hinaus sei im Protokoll aufgeführt, dass die Studie gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG sowie der ICH-GCP durchzuführen sei

Auf eine sofortige Untersagung der Durchführung der Studie in den in NRW gelegenen Zentren wurde unerseits verzichtet, da bei Fortführung keine Gefährdung der Teilnehmenden zu erwarten war.

I-HIT MED Register (5)

Bescheid der BOB vom 07.03.2023

Es wird festgestellt, dass das vorgelegte Forschungsprojekt „International HIT-MED-Registry (I- HIT-MED) eine genehmigungspflichtige klinische Prüfung im Sinne des § 4 Abs. 23 Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) ist und der Genehmigungspflicht unterliegt.

Auszug aus der Begründung zum Bescheid

Zusätzliche oder häufigere Diagnose- oder Überwachungsverfahren bzw. Probenahmen, die ausschließlich für die Zwecke der klinischen Studie durchgeführt werden, sind nicht als normale klinische Praxis anzusehen. Neben den in den CRFs aufgeführten Punkten kann das koordinierende Datenzentrum bei Bedarf weitere Daten anfordern. Welche Daten während des Projekts genau erhoben und ausgewertet werden, ist nicht im Vorhinein definiert.

Somit stellt die I-HIT-MED-Studie eine klinische Prüfung im Sinne von § 4 Abs. 23 AMG in Verbindung mit Art. 2 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe c) Verordnung (EU) Nr. 536/2014 dar.

I-HIT-MED Register (6)

Benachrichtigung über die Entscheidung der BOB durch die Studienzentrale

- Die Rekrutierung wurde bereits am 25.8.2021 ausgesetzt, nur das Follow-up bei bereits eingeschlossenen Patienten wurde noch durchgeführt
- Aufforderung der Zentren mit sofortiger Wirkung keine weiteren Daten zu rekrutierten Teilnehmern des I-HIT-MED Registers über die Datenbank elektronisch zu übermitteln und auch keinerlei Dokumentation auf Papier-CRFs zu tätigen
- Mitteilung an die zuständige Landesbehörde über den Entschluss, Widerspruch gegen die rechtliche Einordnung des I HIT Med Registers einzulegen

Untersagung der Studientätigkeiten durch die Landesbehörde (NRW)

- Anforderung der Bestätigung der teilnehmenden Prüfzentren in NRW über die Umsetzung der Anweisungen bezüglich der Übermittlung der Patientendaten und der Dokumentation

Einstufung zu bereits laufenden Projekten

EXCHANGE-2 Studie (1)

Titel:

Randomized, prospective, multicenter, open-label, controlled, parallel-group trial investigating the efficacy of add-on plasma exchange as an adjunctive strategy against septic shock – 2 (EXCHANGE-2)

Protokoll-Versionen:

Version 1.0 vom 21.02.2023

Version 1.4, vom 01.07.2023

ClinicalTrials.gov

NCT05726825, Registered on 14 February 2023

EXCHANGE-2 Studie (2)

Primary objective:

To demonstrate that additive early therapeutic plasma exchange (TPE) compared to a standard of care reduces the 28-day mortality in patients with septic shock.

TPE is studied as a procedure to remove injurious molecules from patients' circulation in the sense of a so-called blood purification technique. The therapeutic effect of the replaced plasma (which is administered only as a necessary replacement of the removed volume of diseased plasma) is not investigated.

Key secondary objective:

Extent of organ failure: (i) mean SOFA d1-7, (ii) Organ support free days until d28

Secondary objectives:

To evaluate and analyze the influence of TPE on: 90-day mortality; ICU length of stay; Hospital length of stay; Basic Hemodynamics; Extended Hemodynamics; Arterial blood gas analysis; Respiratory function; Renal function; Liver function; Sepsis associated coagulopathy; Inflammatory response; Cardiac function; Secondary infections

EXCHANGE-2 Studie (3)

Experimental intervention:

1 x TPE with donor FFPs (1.2 x individual plasma volume) within the first 6 hrs after randomization.

A second TPE can be performed if the patient remains vasopressor dependent ≥ 0.4 ug/kg/min within 24 hours after the first intervention.

Control intervention:

Non-interventional standard of care

Randomisation:

Permuted block randomization with variable block length and stratified by center, sex (m/f), pulmonary focus of infection (yes/no) and baseline (at screening) lactate ($<4.5/\geq 4.5$ mmol/l) will be used to allocate patients to the intervention and the control groups in a 1:1 ratio.

Randomization will be conducted centrally using a web-based approach.

EXCHANGE-2 Studie (4)

- Teilnehmende Zentren (geplant): ca. 20 bundesweit, davon 4 in NRW
- Zustimmende Bewertungen zur Durchführung als medizinisches Forschungsvorhaben: 5 bundesweit
- in NRW bisher ein Antrag einer Prüfstelle auf Beratung zur Studiendurchführung: Bewertung der EK als klinische Prüfung im Sinne von § 4 Abs. 23 AMG
- Die für den leitenden Prüfer zuständige Landesbehörde wurde über die Zweifel an der bisherigen regulatorischen Einordnung als medizinisches Forschungsvorhaben informiert und um Einstufung gebeten
- Einstufung der Behörde bestätigt die bisherige Einordnung als medizinisches Forschungsvorhaben
- Nach erneuter Beratung der EK wurde unser Inspektorat als die für das hiesige Prüfzentrum zuständige Aufsichtsbehörde über die bisherige Korrespondenz in Kenntnis gesetzt und um eine Einschätzung/Stellungnahme gebeten

EXCHANGE-2 (6)

Begründung zur Einstufung als medizinisches Forschungsvorhaben:

- *Gegenstand des ECHANGE-2 Projektes ist die Untersuchung des therapeutischen Plasmaaustauschs als Verfahren zur Blutreinigung bei septischem Schock*
- *Die Untersuchung der Eigenschaften des Plasmas sind im Projekt nicht vorgesehen*
- *Ziel sei nicht die Sicherheit und/oder Wirksamkeit des Plasmas festzustellen*

Nach Sichtung des uns zur Verfügung gestellten Protokolls teilten wir die Auffassung der hiesigen EK, dass es sich bei dem Forschungsvorhaben um eine genehmigungspflichtige klinische Prüfung handelt.

Diese Einschätzung konnte auch durch ein Gespräch mit dem Prüfer und der für den leitenden Prüfer zuständigen Landesbehörde nicht ausgeräumt werden.

EXCHANGE-2 Studie (5)

Einstufung

Unseres Erachtens erfüllt das Forschungsvorhaben die Definition einer klinischen Studie gemäß Artikel 2 Nr. 1a VO (EU) 536/2014, da die klinische und pharmakodynamische Wirkung der Plasmabehandlung bestätigt werden soll.

Zudem sind wir zu der Auffassung gelangt, dass es sich bei der Studie um eine klinische Prüfung gemäß Artikel 2 Absatz 2 Nr. 2 a) und c) VO (EU) 536/2014 handelt:

- a) Die Prüfungsteilnehmer werden vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis entspricht. Die Zuordnung erfolgt durch vorherige Randomisierung, es wird gegen Standardtherapie getestet.
- c) Es werden an den Prüfungsteilnehmern diagnostische Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

Anzumerken ist, dass die meisten potentiellen Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht einwilligungsfähig sein werden.

EXCHANGE-2 Studie (5)

Einstufung

Die Rückmeldungen auf meine Anfrage als Leiterin der EFG 05 (Expertenfachgruppe klinische Prüfung der ZLG) bei den zuständigen Länderbehörden der im Prüfplan vermerkten Prüfstellen, bestätigten größtenteils eine Einstufung der EXCHANGE-2 Studie als genehmigungspflichtige klinische Prüfung.

Seitens der EFG 05 gilt der Beschluss, bei unterschiedlicher Sichtweise innerhalb Deutschlands zu einem multizentrischen Forschungsvorhaben, dieses der zuständigen Bundesoberbehörde zur Einstufung vorzulegen.

In der Regel stellt die für den Sponsor/koordinierenden Investigator zuständige Landesbehörde den Antrag zur Einstufung gemäß § 21 Abs. 4 Satz 2 AMG bei der zuständigen Bundesoberbehörde und informiert die beteiligten Länderbehörden entsprechend.

Der Antrag wurde dem PEI zugestellt, eine Entscheidung liegt bisher nicht vor.

Einstufung zu bereits laufenden Projekten

Fazit zur Problematik der Einstufung bei laufenden Projekten:

Es ist möglich, dass im selben Bundesland Prüfstellen bereits seit längerer Zeit an einer Studie teilnehmen können und anderen die Teilnahme aufgrund des noch fehlenden Bescheids der BOB zum Antrag gemäß § 21 Abs. 4 durch die zuständige Landesbehörde oder zuständige EK verwehrt wird.

Zudem obliegt die sofortige Untersagung der weiteren Teilnahme an der Studie bis zur Entscheidung durch die BOBen der für den jeweiligen Prüfer zuständigen Landesbehörde. So kann in einem Bundesland die Prüfstelle die Studie bis zur Entscheidung der BOB weiter durchführen, in einem anderen Bundesland wiederum nicht.

Diese Entscheidungen sind den Prüfern schwer vermittelbar.

Eine schnelle Bearbeitung der Anträge auf Entscheidung über die Genehmigungspflicht einer klinischen Studie durch die BOBen wäre hilfreich.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Bei offen Fragen können Sie mich gerne kontaktieren:

doris.lutz@duesseldorf.de