



WACHENHAUSEN DIENEMANN

LAWYERS FOR LIFE SCIENCES

## 41. Jahrestagung des AKEK

### Die rechtliche Abgrenzung zwischen klinischen Prüfungen und Registerforschung in der CTR

Wachenhausen Dienemann Rechtsanwälte  
9. November 2023

Prof. Dr. Heike Wachenhausen



# Agenda

1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie

---

2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung

---

3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register

---

4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS

---

5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen

---

6. Fazit und notwendige Schritte

---

# Agenda

1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie
2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung
3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register
4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS
5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen
6. Fazit und notwendige Schritte

# 1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie

## Wesentliche Punkte

- Therapieansätze bei pädiatrischen Erkrankungen (insbesondere Onkologie) sind in der Regel sehr heterogen
- Im Rahmen der Therapie müssen oft multimodale Ansätze verfolgt werden
- Wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn im Hinblick auf die betreffenden Erkrankungen einschließlich des Therapiealltags ist dringend erforderlich
- Insbesondere in der pädiatrischen Onkologie ist der Off-label-Use von Arzneimitteln nicht hinwegzudenken und ist Gegenstand von ärztlichen Leitlinien
- Bei zahlreichen pädiatrischen Erkrankungen handelt es sich zugleich auch um seltene Erkrankungen



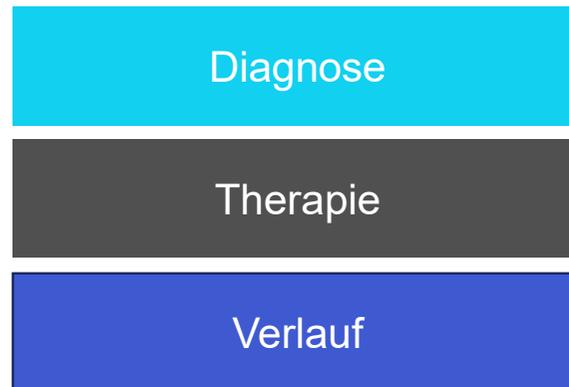
# Agenda

1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie
2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung
3. Klinische Studien mit Arzneimitteln
4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS
5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen
6. Fazit und notwendige Schritte

## 2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung

### Register

- Der Begriff ist nicht gesetzlich definiert
- Deutsche Krebsregister sind gesetzlich verankert und sie erfassen alle wichtigen Daten im Laufe einer onkologischen Erkrankung: von der Diagnose über die einzelnen Behandlungsschritte und Nachsorge bis hin zu Rückfällen, Komplikationen und Todesfällen
- Breite Begriffsverwendung (Register, Registerforschung, Registerstudien, etc.)



## 2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung

### Notwendigkeit einer Abgrenzung

- Register weisen regelmäßig einen Bezug zu den angewendeten Therapien auf
- Wenn die Sammlung von Daten die Therapie mit einem Arzneimittel oder Arzneimitteln umfasst, muss eine Einordnung und Abgrenzung zu klinischen Studien mit Arzneimitteln vorgenommen werden
- Warum?
  - Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (CTR) beinhaltet Bestimmungen zu klinischen Studien insbesondere zu klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, deren Durchführung eine Genehmigung erfordert
  - Nichtinterventionelle Studien mit Arzneimitteln fallen nicht in den Anwendungsbereich der CTR. Es besteht aber ggf. eine anderweitige Anzeigepflicht

#### Art. 1 CTR (Geltungsbereich)

Diese Verordnung gilt für alle in der Union durchgeführten klinischen Prüfungen.

Sie gilt nicht für nichtinterventionelle Studien.

## 2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung

### Notwendigkeit einer Abgrenzung

- Wovon hängt die Einordnung/Abgrenzung u.a. ab?
  - Von den wissenschaftlichen Zielen, die das Register verfolgt
  - Von den Ein- und Ausschlusskriterien des Registers
  - Von den Daten, die im Rahmen des Registers erhoben werden sollen
  - Und: von den gesetzlichen Bestimmungen und deren Auslegung durch die Mitgliedstaaten
  - Auslegungsmethoden sind hier u.a.
    - ✓ Auslegung nach dem **Wortlaut**
    - ✓ **Systematische** Auslegung
    - ✓ (**Historische** Auslegung)
    - ✓ Auslegung im Hinblick auf die **Zielsetzung**

# Agenda

1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie
2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung
3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register
4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS
5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen
6. Fazit und notwendige Schritte

### 3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register

#### Art. 2 Abs. 2 Ziffer 1 CTR: Klinische Studie

- ist 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.

### 3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register

#### Ein Register dient nicht dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Arzneimitteln festzustellen

- wenn es dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn bezüglich einer Erkrankung im Bereich der Pädiatrie dient
- wenn das Register keine individuelle Therapie und auch keine Arzneimitteltherapie vorgibt
- wenn die Ein- und Ausschlusskriterien allein an dem Erkrankungsbild ausgerichtet sind
- wenn die Therapie **umfassend und unter Berücksichtigung der Heterogenität der bestehenden Therapieoptionen** dokumentiert wird

Dies schließt die Dokumentation der Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln mit ein, die off-label eingesetzt werden

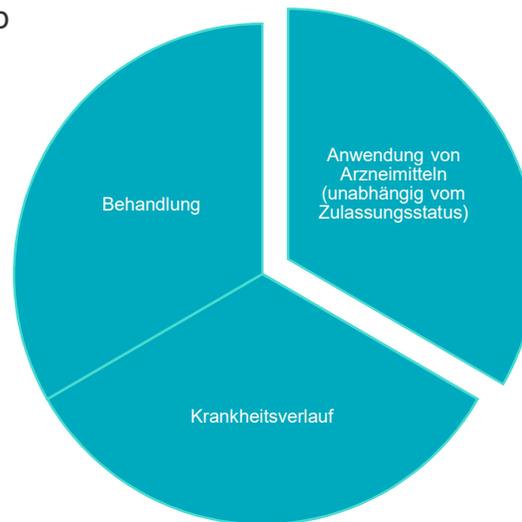
Bewertung des individuellen Registers erforderlich



## 3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register

### Wesentliche Abgrenzungskriterien für Register

- Für die Eröffnung des Anwendungsbereichs der CTR ist zunächst entscheidend, ob es sich bei einem Register um eine klinische Studie mit einem oder mehreren Arzneimitteln handelt
- Die Dokumentation aller Therapien einschließlich einer Arzneimitteltherapie ist kein Kriterium für die Einordnung als klinische Studie
- Die Zielsetzung des Registers ist entscheidend
- Der **Off-label-Use von zugelassenen Arzneimitteln gehört zu den Therapieoptionen im Bereich der pädiatrischen Onkologie**
- Die Dokumentation des Off-label-Use im Rahmen von Registern bildet das vollständige Bild der zur Verfügung stehenden Therapieansätze ab



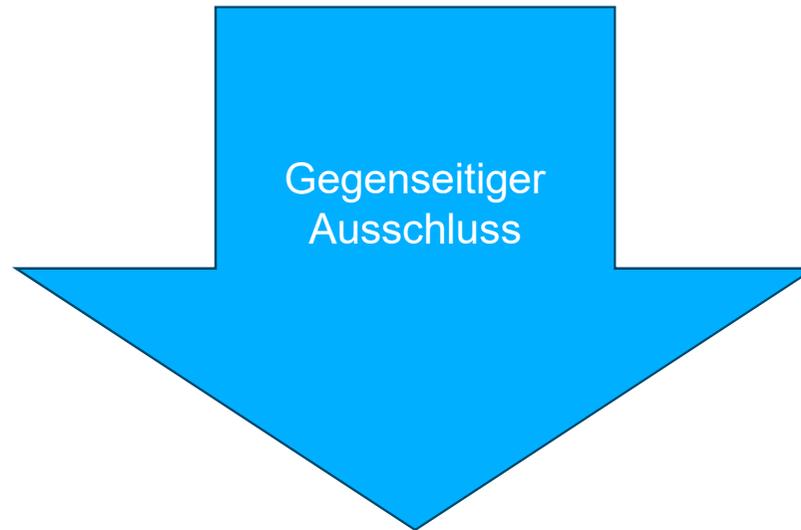
# Agenda

1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie
2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung
3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register
4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS
5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen
6. Fazit und notwendige Schritte

## 4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS

### Klinische Prüfung

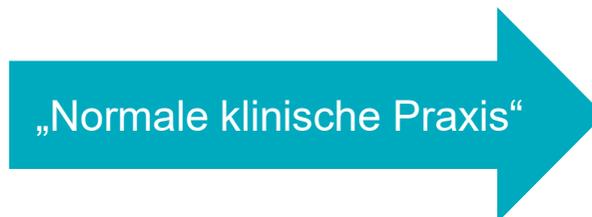
- Grundsatz: eine **nichtinterventionelle Studie (NIS)** ist eine klinische Studie, die **keine klinische Prüfung** ist (Art. 2 Abs. 2 Ziffer 4 CTR)



## 4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS

### Art. 2 Abs. 2 Ziffer 2 CTR: Klinische Prüfung

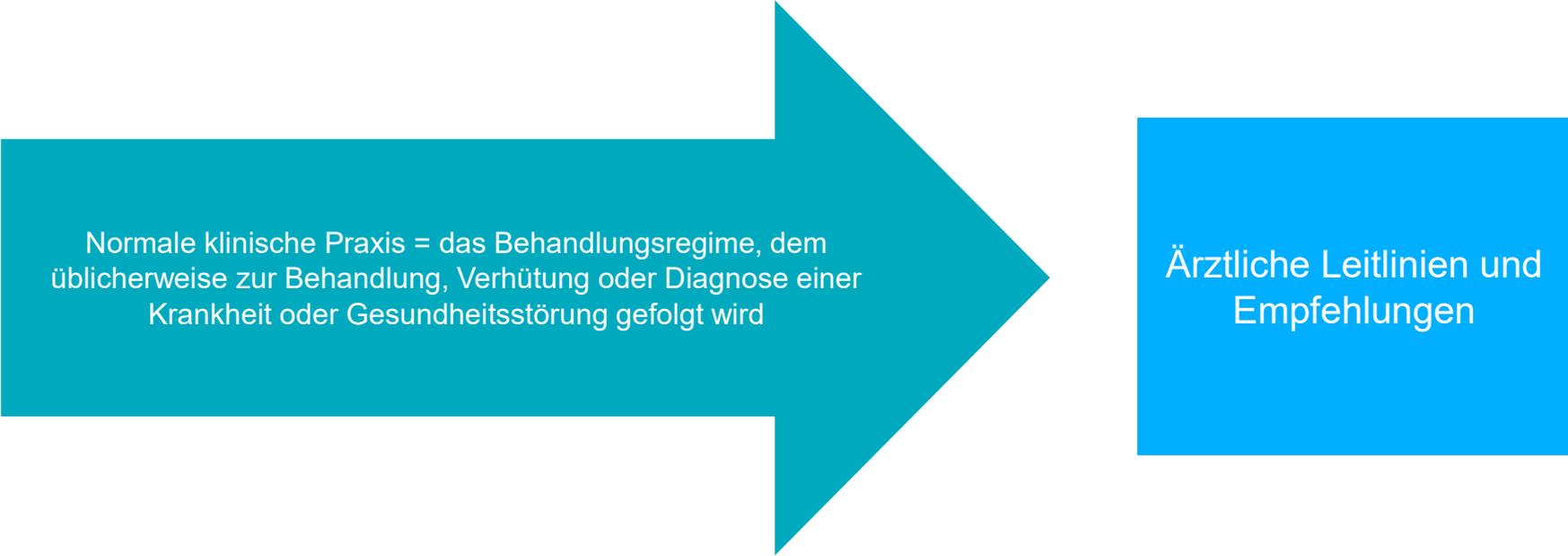
- ist eine **klinische Studie**, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:
- a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht,
  - b) die Entscheidung, die Prüfpräparate 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.**



## 4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS

### Diagnostische und Überwachungsverfahren bei Registern

- müssen der normalen klinischen Praxis entsprechen, um nicht als klinische Prüfung eingeordnet zu werden
- Auslegung des Begriffs (Art. 2 Abs. 2 Ziffer 6 CTR)



Normale klinische Praxis = das Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird

Ärztliche Leitlinien und Empfehlungen

## 4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS

Ärztliche Leitlinien und  
Empfehlungen

### Normale klinische Praxis

➤ Q&A zur CTR (Volume 10, September 2023) - Ziffer 1.9

**“Question: What is not considered as “normal clinical practice”?**

*For the classification as a clinical trial vs. a non-interventional study the assignment to one of the following therapeutic strategies is NOT considered „normal clinical practice“ as defined by Article 2 (6) of Regulation (EU) 536/2014:*

- ✓ *Administration of a medicinal product without a marketing authorisation in the EEA.*
- ✓ *Administration of a medicinal product in healthy volunteers or in patients without clinical indication or medical need.*
- ✓ *Other unproven interventions as defined in Article 37 of the Declaration of Helsinki.*
- ✓ *Blinding or randomisation of treatment allocation.*
- ✓ *Additional or more frequent/increased diagnostic or monitoring procedures or sampling performed solely for the purposes of the clinical study.*
- ✓ *Any procedures not considered clinical practice for the individual patient within the framework of the National Healthcare System of the Member State concerned with the clinical study.*

## 4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS

### Normale klinische Praxis

- Q&A zur CTR (Volume 10, September 2023) - Ziffer 1.9

*“With regard to **off-label use of medicinal products** with a marketing authorisation in the EEA it is within the competence of each Member State to determine if **established off-label use in principle is considered within their normal clinical practice** and can be investigated in a non-interventional study or not.”*

- Hinweise des BMG, BfArM und PEI ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de))

*„Bei der Definition der nichtinterventionellen Studie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 entfällt der Bezug zum Zulassungsstatus. Allerdings sollten nicht zugelassene Arzneimittel und zugelassene Arzneimittel in der Off-Label-Anwendung grundsätzlich weiterhin in einer klinischen Prüfung untersucht werden.“*

Zulassungsstatus wird weiterhin als Kriterium vorausgesetzt, obwohl dies weder dem Wortlaut des Gesetzes noch seiner Zielsetzung zu entnehmen ist



**Das Ende von  
Registern in der  
onkologischen  
Pädiatrie!**

# Agenda

1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie
2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung
3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register
4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS
5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen
6. Fazit und notwendige Schritte

# 5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen

## Minimalinterventionelle klinische Prüfung

➤ ist eine **klinische Prüfung**, die alle folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) Die Prüfpräparate — außer Placebos — sind zugelassen,
- b) dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge
  - werden die Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet oder
  - stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist, und
- c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar.

# 5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen

## Minimalinterventionelle klinische Prüfung

- Ist ein Unterfall der klinischen Prüfung und nicht das Gegenstück zur nichtinterventionellen Studie
- Minimalinterventionelle klinische Prüfungen berücksichtigen den Zulassungsstatus eines Arzneimittels und dessen evidenzbasierte Verwendung
- Guidance der EU-Kommission “Risk proportionate approaches in clinical trials” (April 2017)

*“The published scientific evidence supporting the safety and efficacy of an IMP which is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation could include evidence based treatment guidelines, health technology assessment reports, and clinical trial data published in scientific peer-reviewed journals or other appropriate evidence.”*

## 5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen

### Minimalinterventionelle klinische Prüfung – Register?

- Darf nicht als „**Ausweichlösung**“ für Register herangezogen werden, die den Off-label-Use von zugelassenen Arzneimitteln dokumentieren
- Minimalinterventionelle klinische Prüfungen sind klinische Prüfungen und müssen die wesentlichen Anforderungen für klinische Prüfungen erfüllen + Erleichterungen
- Eine Gleichstellung von nichtinterventionellen Studien mit minimalinterventionellen klinischen Prüfungen widerspricht der **gesetzlichen Systematik**
- Die CTR hat sich eindeutig vom Bezug zum Zulassungsstatus eines Arzneimittels im Rahmen von nichtinterventionellen Studien gelöst (**Wortlaut**)



Register, die den Off-Label-Use einbeziehen,  
dürfen nicht in minimalinterventionelle klinische  
Prüfungen „umgewidmet“ werden

# Agenda

1. Bedeutung von Registern im Bereich der Pädiatrie
2. Begriff des Registers und Notwendigkeit einer Abgrenzung
3. Klinische Studien mit Arzneimitteln vs. Register
4. Off-label-Beobachtung: Klinische Prüfung vs. NIS
5. Minimalinterventionelle klinische Prüfungen
6. Fazit und notwendige Schritte

## 6. Fazit und notwendige Schritte

### Fazit

- Register müssen regelmäßig individuell betrachtet werden
- Die Zielsetzung des Registers ist entscheidend
- Der Off-label-Use von zugelassenen Arzneimitteln gehört zu den Therapieoptionen im Bereich der pädiatrischen Onkologie und muss dementsprechend dokumentiert werden
- Wenn ein Register nicht das Ziel verfolgt, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Arzneimitteln festzustellen, handelt es sich weder um eine klinische Studie noch um eine klinische Prüfung
- Die normale klinische Praxis setzt nicht voraus, dass ein Arzneimittel zugelassen ist
- Die CTR bezieht sich bei der Abgrenzung zwischen klinischer Prüfung und nichtinterventioneller Studie nicht auf den Zulassungsstatus eines Arzneimittels
- Register, die den Off-Label-Use einbeziehen, dürfen nicht in minimalinterventionelle klinische Prüfungen „umgewidmet“ werden, wenn sie keine klinische Prüfung sind

## 6. Fazit und notwendige Schritte

### Notwendige Schritte

- Neue, angepasste Hinweise des BMG gemeinsam mit dem BfArM und PEI erforderlich
- Klare Vorgaben für die Einordnung von Registern, die einen Bezug zum Off-label-Use von zugelassenen Arzneimitteln haben
- Mehr Problembewusstsein bei den Forschern in Bezug auf regulatorische Grenzen von Registern schaffen
- Klare Orientierung am Wortlaut und an der Systematik der CTR
- Sicherstellung des notwendigen Erkenntnisgewinns mit Registern im Bereich der pädiatrischen Onkologie
- Eindeutige Einordnung durch die zuständigen Behörden, Bundesoberbehörde und Ethikkommissionen



# Prof. Dr. Heike Wachenhausen

Partnerin



Prof. Dr. Heike Wachenhausen arbeitet bereits seit 2012 mit Susanna Dienemann in eigener Kanzlei und gründete 2013 die Kanzlei *Wachenhausen Rechtsanwälte*. Nach langjähriger Partnerschaft mit Susanna Dienemann erfolgte 2023 die Namensänderung in *Wachenhausen Dienemann Rechtsanwälte*. Frau Wachenhausen ist auf regulatorische Fragestellungen im Zusammenhang mit der Entwicklung, der Herstellung, der Verkehrsfähigkeit und dem Vertrieb von Arzneimitteln und Medizinprodukten spezialisiert und verfügt über eine umfassende Expertise.

Frau Prof. Wachenhausen war zuvor bereits als Rechtsanwältin zunächst in der Kanzlei Clifford Chance in Düsseldorf tätig und anschließend in der Anwaltskanzlei Sträter in Bonn. Sie hat in beiden Kanzleien schwerpunktmäßig Pharma- und Medizinprodukteunternehmen sowie medizinische Einrichtungen und Ärzte beraten. Anschließend arbeitete Frau Wachenhausen zwei Jahre in der Rechtsabteilung der Novartis Pharma AG in Basel und war dort für den Bereich Regulatory & Development in der Funktion als Head Legal verantwortlich.

Frau Prof. Dr. Wachenhausen studierte an der Georg-August-Universität Göttingen und war viele Jahre am Lehrstuhl von Professor Dr. mult. Erwin Deutsch tätig.

Sie ist zudem seit vielen Jahren Autorin einschlägiger Veröffentlichungen und eine erfahrene Referentin bei Fachveranstaltungen und In-house-Trainings. Sie kommentiert u.a. die §§ 40 ff. AMG zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen im AMG-Kommentar (hrsg. von Kügel/Müller/Hofmann) und ist Bearbeiterin des Wiesbadener Kommentars zum Medizinprodukterecht (hrsg. von Hill/Schmitt). Außerdem ist Frau Wachenhausen seit vielen Jahren Mitherausgeberin des Medizinprodukte Journals (MPJ).

Darüber hinaus ist Frau Prof. Dr. Heike Wachenhausen seit 2017 als Honorarprofessorin im Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften an der TH Lübeck tätig. Sie engagiert sich seit September 2021 als 1. Vorsitzende im Life Science Nord e.V. und ist Mitglied des Kuratoriums des Fraunhofer IMTE.

Sprachen: Deutsch, Englisch

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Prof. Dr. Heike Wachenhausen  
+49 (0) 451. 31 70 260 – 0  
[h.wachenhausen@wachenhausen-law.com](mailto:h.wachenhausen@wachenhausen-law.com)

Wachenhausen Dienemann Rechtsanwälte Partnerschaft mbB  
Fünfhausen 1  
23522 Lübeck  
[www.wachenhausen-law.com](http://www.wachenhausen-law.com)

