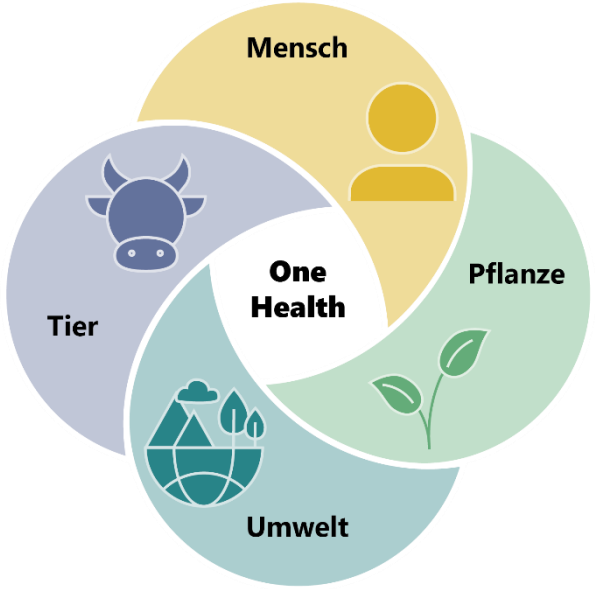
„Kombinationsstudien“ aus behördlicher Sicht



Dr. Stefan Strasser

AGES MEA, Abteilung Klinische Prüfung

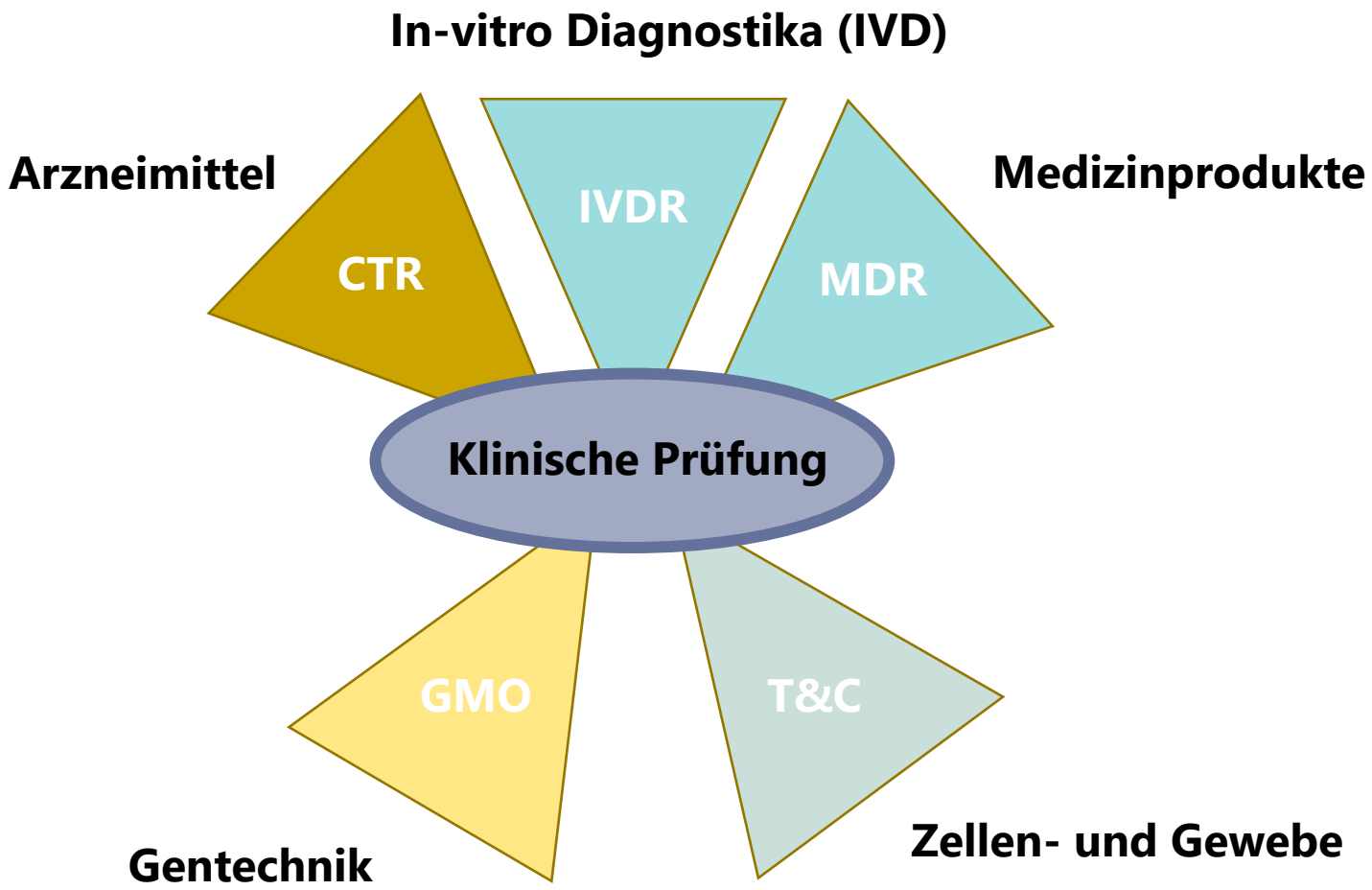
Disclaimer

Der Inhalt dieser Präsentation spiegelt das persönliche Wissen, die Erfahrung und Sicht des Autors wider.

Dies entspricht nicht notwendigerweise der Auffassung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungs-sicherheit (AGES), der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) oder der Europäischen Kommission (EC).

Jede Auslassung oder Verkürzung der regulatorischen Anforderungen innerhalb dieser Präsentation entbindet keine natürliche oder juristische Person ihrer gesetzlichen Verpflichtungen in vollem Umfang den geltenden gesetzlichen Anforderungen zu entsprechen.

Schnittstellen von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln zu anderen Gesetzen



Schnittstelle CTR und MDR/IVDR

- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Klinische Prüfung von Arzneimitteln) und die Verordnungen (EU) Nr. 745/2017 (Medizinprodukte) und Nr. 746/2017 (In-Vitro Diagnostika) sind **prinzipiell voneinander unabhängig.**
- Es gibt aber Schnittstellen:
  - **Entwicklung von "Drug-Device Combination Products" (DDCs),**
  - **Studien, wo Arzneimittel und Medizinprodukt Gegenstand der Untersuchung sind**
  - **Arzneimittelstudien, wo Medizinprodukte und speziell IVDs ohne CE/außerhalb der Zweckbestimmung als "Mittel zum Zweck" verwendet werden**
- *Biomarker und therapiebegleitende Diagnostika werden immer relevanter.*
- *Dezentrale Ansätze führen zu mehr Einsatz von Monitoring Devices und Software.*

Drug-Device-Combinations (DDC)

Kombinationsprodukte sind meist keine Kombinationsstudien.

Mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Ing. Nebojsa Serafimovic, MSc.

Richtlinie 2001/83/EG

- Fällt ein (Kombinations)produkt gemäß MDR in den Geltungsbereich der Arzneimittelrechtsakte, dann hat sofern verfügbar:

- der Zulassungsantrag die Ergebnisse der Bewertung der Konformität des Medizinprodukte-Teils zu enthalten

- inklusive der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen
  - EU-Konformitätserklärung des Herstellers oder
  - durch eine Benannten Stelle (NBO) ausgestellte einschlägige Bescheinigung

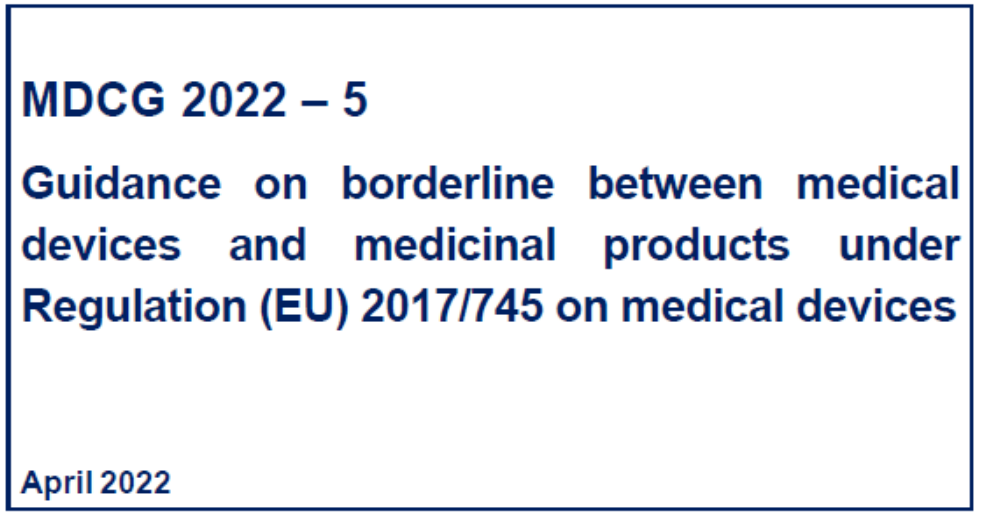


VO (EU) 2017/745 Artikel 117

MDCG 2022-5

Klassifizierung mittels MDCG-Guideline

- Kapitel 4: MEDICAL DEVICE AND MEDICINAL PRODUCT COMBINATIONS
- Beschreibung „integral“
- Beschreibung „for administration“



MDCG 2022 – 5

Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices

April 2022

This document has been endorsed by the Medical Device Coordination Group (MDCG) established by Article 103 of Regulation (EU) 2017/745. The MDCG is composed of representatives of all Member States and it is chaired by a representative of the European Commission.

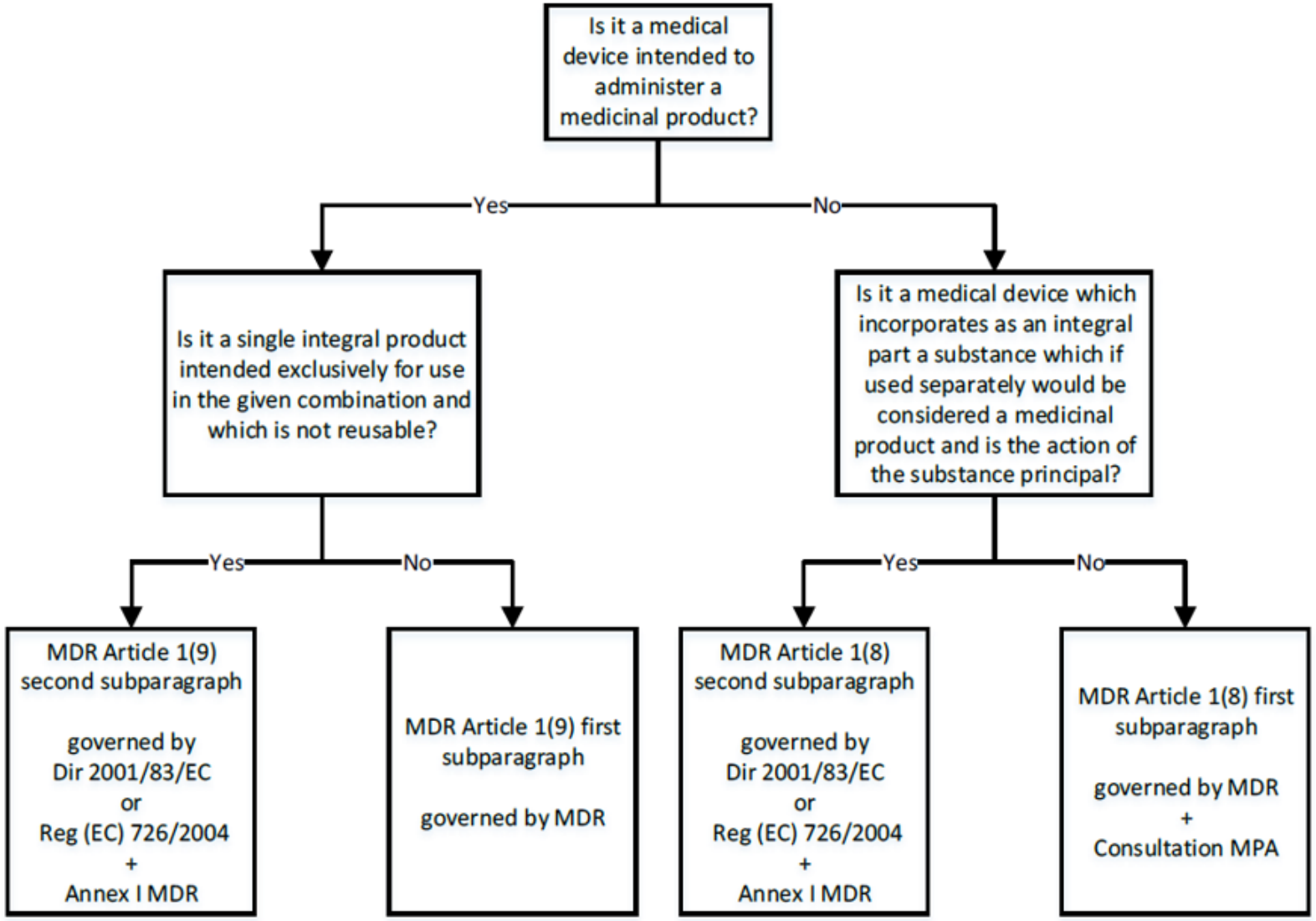
The document is not a European Commission document and it cannot be regarded as reflecting the official position of the European Commission. Any views expressed in this document are not legally binding and only the Court of Justice of the European Union can give binding interpretations of Union law.

The MDCG uses its best endeavour to reach consensus when endorsing documents. If consensus cannot be reached, the MDCG decides by a majority of its members. If members with diverging positions request that their positions and grounds are recorded, such positions will be found in the minutes of the MDCG meetings, on the Commission webpage. The relevant minutes are: https://ec.europa.eu/transparency/expert-groups-register/core/api/front/document/95312/download

Page 1 of 27

https://health.ec.europa.eu/document/download/b5a27717-229f-4d7a-97b1-e1c7d819e579_en?filename=mdcg_2022-5_en.pdf

Klassifizierung von DDC (MDCG 2022-5)



https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Beispiele für Kombinationsprodukte



Primäre Funktion

Arzneimittel



Primäre Funktion

Medizinprodukt

Arzneimittel und AM-Recht

- Fertigspritze
- Inhalator
- Vernebler
- Arzneimittelbeschichteter Schwamm
- Tablette mit Sensor

nicht wiederverwendbar

Medizinprodukt und MP-Recht

- Beschichteter Katheter
- Beschichtete Implantate
- Knochenzement mit Antibiotika
- Blutbeutel mit AM-Zusatz
- Weichgewebefüller mit Lokalanästhetika

Klinische Prüfungen und Leistungsstudien mit IVDs/CDs

Die „tatsächlichen“ Kombistudien.

Mit freundlicher Erlaubnis von Frau Dr. Ilona Reischl.

Die medizinische Zweckbestimmung

Aus Definition Medizinprodukt gemäß Artikel 2 MDR

Ein Medizinprodukt soll laut Hersteller am Menschen ei… …izinischen Zweck erfüllen :

- **Diagnose, Ver… …ge, Prognose, Behandlung oder**
- …überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Ver… oder Behinderungen,
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der A… …en oder pathologischen Vorgangs od…
- **Gewinnung … …e In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlich… …auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden - stammenden Proben**

Definition umfasst „quasi“ alle „Nicht-Arzneimittel“ Wirkungen und alle medizinischen Einsatzgebiete.

In der klinischen Prüfung ist der Einsatz in der Studie entscheidend. Wird wesentlich vom Sponsor bestimmt.

Gesetzliche Definitionen II

Aus Definition IVD gemäß Art. 2 IVDR

… ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagen… …erial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software od… …ung …, vom Hersteller **zur In-vitro-Untersuchung vo… …körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden**, …ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu einem/mehreren folgender Punkte zu liefern:

a) **über physiologische oder pathologische Prozesse oder Zustände,**
b) über kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen
c) über die Prädisposition für einen bestimmten … …nte Krankheit,
d) zur Feststellung der Unb… …potenziellen Empfängern,
e) über die … …lung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf oder
f) zur Festl… …achung therapeutischer Maßnahmen.

Probenbehältnisse gelten als auch In-vitro-Diagnostika

Definition umfasst „quasi" alle Untersuchungen und alle medizinischen Einsatzgebiete.

In der klinischen Prüfung ist der Einsatz in der Studie entscheidend. Wird wesentlich vom Sponsor bestimmt.

IVDs dienen in Folge als der Modellfall.

Gilt in ähnlicher Weise für Medizinprodukte.

Beispiel: Pulsuhr

Eine durchschnittliche therapeutische Studie

.. und die geplanten Analysen

Serum Chemistries	Hematology[a]	Urinalysis With Microscopic Examination	Screening Serology	Coagulation
Albumin Alkaline phosphatase ALT AST Bicarbonate Blood urea nitrogen Calcium Chloride Creatinine Direct/indirect bilirubin (if total bilirubin is elevated above ULN) Ferritin (screening visit and repeat at Week 6 if participant has ongoing transfusion requirements) Folic acid (screening visit) Glucose Iron (screening visit and repeat at Week 6 if participant has ongoing transfusion requirements) LDH Phosphate Potassium Sodium Total bilirubin Total protein Total iron-binding capacity (screening visit and repeat at Week 6 if participant has ongoing transfusion requirements) Uric acid	Complete blood count, including: Hemoglobin Hematocrit Platelet count RBC count WBC count Differential count, including: Basophils Eosinophils Lymphocytes Monocytes Neutrophils Absolute values must be provided for WBC differential laboratory results: Lymphocytes Neutrophils	Color and appearance pH and specific gravity Bilirubin Glucose Ketones Leukocytes Nitrite Occult blood Protein Urobilinogen	Hepatitis B surface antigen Hepatitis B surface antigen antibody Hepatitis B core antibody Hepatitis C virus antibody Hepatitis C virus-RNA (only performed if antibody positive) HIV antibody Anti-streptolysin antibody Anti-phospholipid antibody	D-Dimer
		Hemolysis Markers		
		Haptoglobin LDH (will be measured in serum chemistry panel) Reticulocyte count (will be measured in hematology panel) Hemoglobin (will be measured in hematology panel) Total bilirubin and direct/indirect bilirubin (will be measured in serum chemistry panel)		
		DAT and Cold Agglutinin Test		
		DAT for IgG and C3b* Cold agglutinin levels* * Baseline and EOT		
		Other Assessments		
		Urinalysis FSH Urine pregnancy test (at site) Serum pregnancy test Complement assessment (CH50, C3, and C4)* * Baseline and EOT Vitamin B12 (screening visit)		

Note: Additional tests may be required, as agreed upon by the investigator and sponsor, based on emerging safety data.

[a] Hematology parameter may be managed in a real-time in a local laboratory.

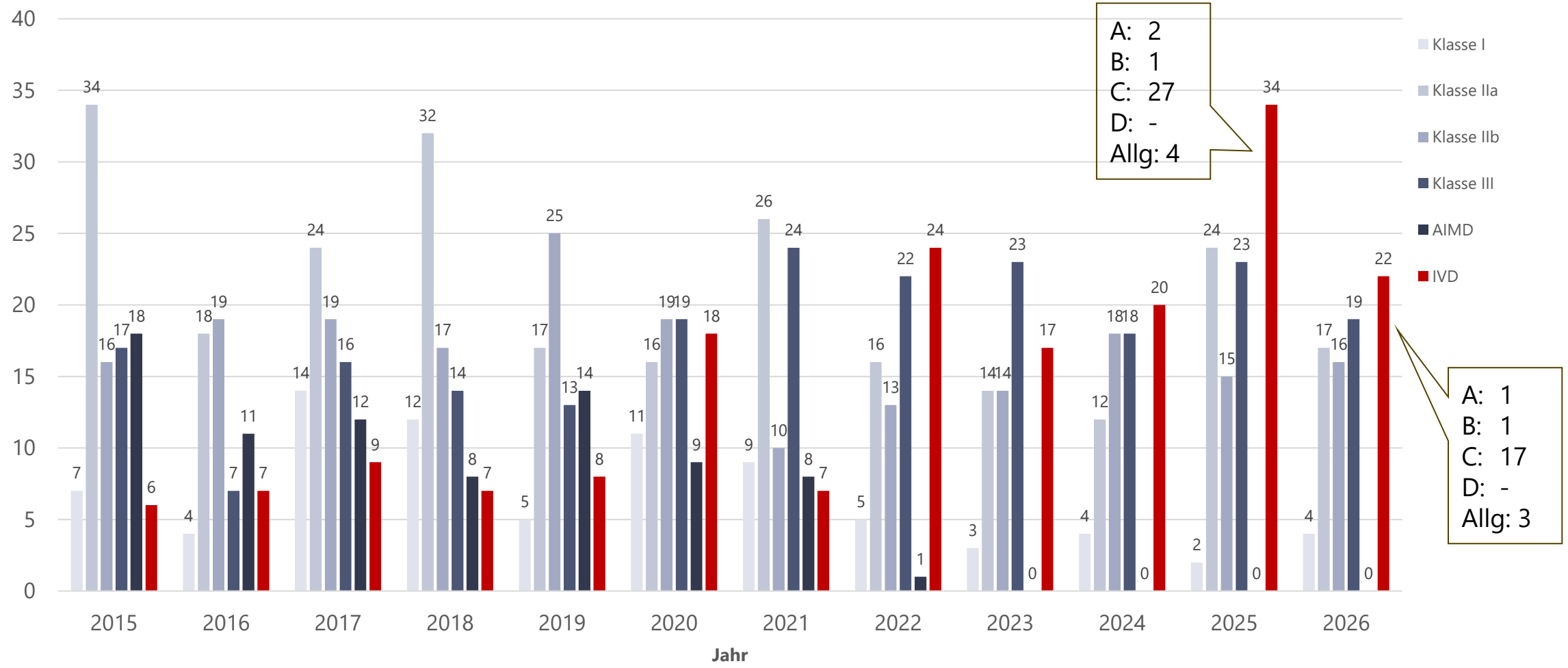
Warum wird dies jetzt zum Thema …

… obwohl sich die Definition von Medizinprodukt und IVD kaum verändert hat und es bisher kein „Hot Topic“ war?

- Mit der IVDR kommt es zu einer Re-Klassifizierung von IVDs und zusätzlichen Anforderungen
- Ein wesentlich höherer Anteil an IVDs benötigt die Bewilligung von “Notified bodies”, um auf den Markt zu kommen – diese verlangen klinische Daten.
- Bei Entwicklungen von Arzneimitteln mit Companion Diagnostics (CDx) wird im Rahmen der AMG Studie ein wahrscheinlich (noch) nicht CE-markiertes IVD eingesetzt.
- Der Übergang vom wissenschaftlichen Test zum IVD zum Companion Diagnostic ist fliessend.

Die regulatorischen Rahmenbedingungen müssen klar sein, sind aber leider sehr komplex.

Drei- bis viermal mehr Leistungsstudien seit Anwendung der IVDR



CTR vs. IVDR

Warum ist die Diskussion komplex?

- Im Gegensatz zu Arzneimitteln, die immer „Produkte“ sind, können IVDs „**Produkte“, „Services“ oder „In-house Assays“** sein
- Die Absicht einen Assay als IVD zu entwickeln (oder nicht) ist kein verifizierbares Konzept für Behörden zum Zeitpunkt der Einreichung einer KP/und evtl. auch für den Entwickler noch nicht klar.
- Nicht alle Produkt-/Programm-spezifischen Assays werden als IVDs entwickelt (z.B. immunogenicity assays, assays for exploratory biomarkers).
- Notwendigkeit für **„big picture view“** auf Gesetzestext, Prozessmanagement und Dokumentation → um die Patientensicherheit, Verlässlichkeit von Daten und Planungssicherheit für Entwickler zu garantieren.
- Multi-Stakeholder Prozess.

Juristische Einstufung der EU-Kommission

Aus den Diskussionen zum Q&A Dokument

- Die IVDR und CTR sind prinzipiell **voneinander unabhängig**.
- Die Klinische Prüfung CTR ist **kein „Safe Haven“** für die Anforderungen der IVDR.
- Die Vermarktung von IVDs an Sponsoren ist eine **„Bereitstellung auf dem Markt“**.
- Die Verwendung von IVDs/CDx im Rahmen einer KP ist ein **„Inbetriebnahme“**.
- Auch die „Werkzeuge“ einer Klinischen Prüfung müssen den gesetzlichen Vorgaben entsprechen.

- Die Europäische Gesetzgebung **erlaubt derzeit keinen gemeinsamen Prozess** für die Einreichung von Studien von Arzneimitteln und IVDs

→ Was bedeutet das für die Praxis?

Aktivitäten zum Interface

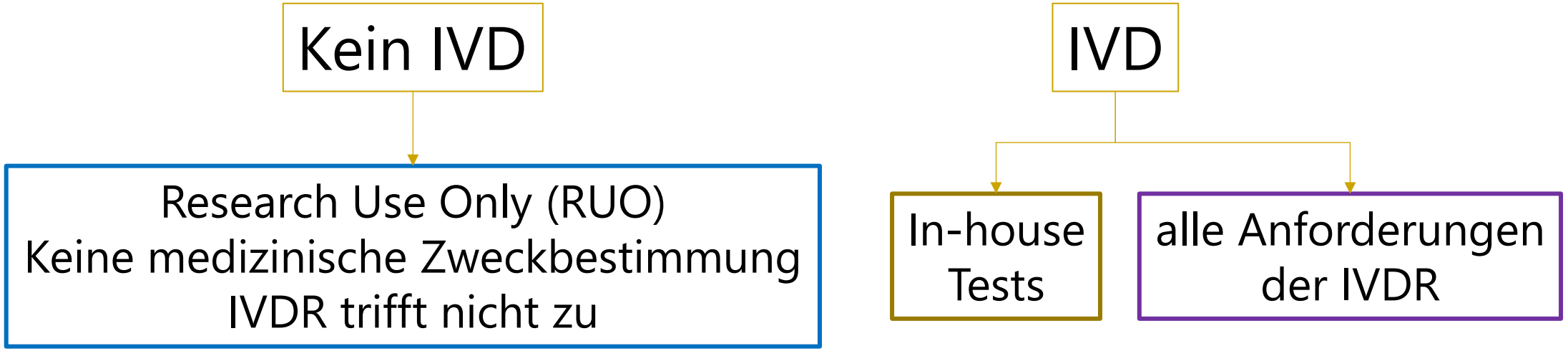
Wichtige Dokumente

Q&A on the interface between Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR)

Complex clinical trials – Questions & Answers

- Insbesondere Frage zu “principles and regulatory pathways when using biomarkers and biomarker assays in complex clinical trials and for marketing authorisations”

Möglicher Status eines Assays

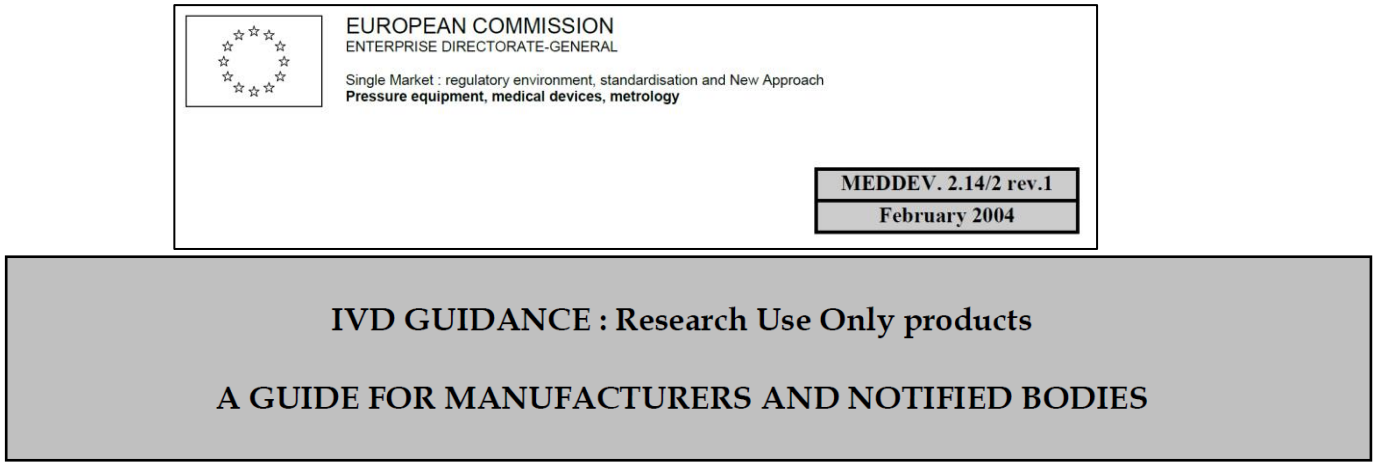


Es gibt für einen Assay/Test nur diese drei Möglichkeiten.

Daher geht es um die Frage, wann ein Test durch eine <u>medizinische Zweckbestimmung</u> die IVD-Definition erfüllt.

Ausnahme: „Research-Use-Only (RUO)“ IVDs I

Keine Lösung für eine weitere Entwicklung



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single Market : regulatory environment, standardisation and New Approach
Pressure equipment, medical devices, metrology

MEDDEV. 2.14/2 rev.1
February 2004

IVD GUIDANCE : Research Use Only products

A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES

- *“[…] once a medical device is intended by the manufacturer to be used for medical purposes it must either fall under the category of a product undergoing performance evaluation for the purpose of CE marking or be a product which is CE marked.*
- ***‘For research use only’ products do not have an intended medical purpose.***
- *When a medical purpose has been established based on sufficient and […] upon scientific, diagnostic and clinical evidence, then the […] requirements of the Directive before the […] an intended IVD use.”*

Cave: MEDDEV 2.14/2 applies in the context of the IVD Directive and would have to be updated for the MDR/IVDR.

Ausnahme: „Research-Use-Only (RUO)“ IVDs II

Keine Lösung für eine weitere Entwicklung

RUO products used for Basic Research:

“These are products used for research conducted to study all aspects of human life in an attempt to better understand all underlying mechanisms. In such studies / experiments animal and / or human models are used.

No medical purpose is defined, as the specimens taken are not being used for the purpose identified in the definition of an IVD device in the IVD Directive, article 1 2(b). In such practice there is no potential to misuse RUO products.”

1. **Das RUO Produkt muss als solches deklariert sein. Der Sponsor muss festlegen, dass es sich nicht um ein IVD handelt.**
2. **Der Sponsor muss festlegen, dass kein medizinischer Zweck verfolgt wird. Es darf kein individueller medizinischer (Teil)befund gestellt und keine therapeutische Konsequenz abgeleitet werden. Nur Aussagen für eine Gruppe (z.B. Prävalenz) sind zulässig (= „exploratory endpoints“).**
3. **Die Daten dürfen nicht für eine spätere Konformitätsbewertung eines IVDs herangezogen werden.**

Wann handelt es sich um eine Leistungsstudie?

Einstufungshilfe

IVDR-Anforderungen an Leistungsstudien gelten

1. **Wenn die Auswertung von Leistungsdaten ein Ziel der Studie ist**
2. **Wenn für die Anwendung in der Studie die medizinische Zweckbestimmung zutrifft.**

Diese soll für alle Tests als erfüllt gelten, deren Ergebnisse **in die Patientenbetreuung einfließen**, z.B.

- Patientenauswahl (Ein- und Ausschlusskriterien)
- Therapiezuteilung
- Therapieüberwachung (Wirksamkeit und Sicherheit)

Messung von Endpunkten

IVD oder nicht?

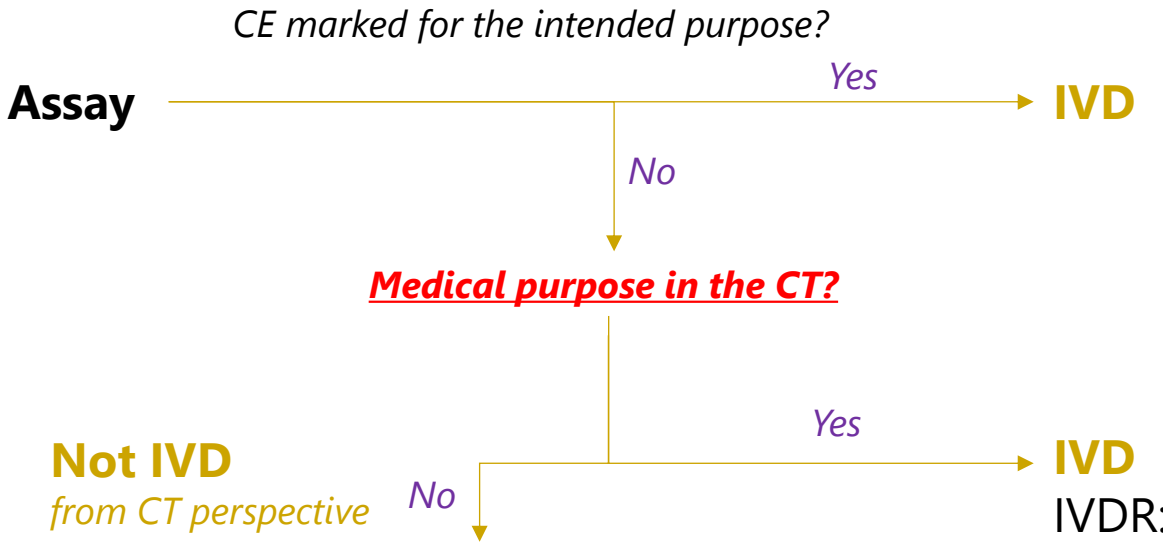
- Es gibt nur sehr wenige **primäre und sekundäre Endpunkte**, die nicht auch der **Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit** dienen

- **Explorative Endpunkte** in Studien werden prinzipiell **nicht therapieentscheidend** eingesetzt
  - fallen nicht unter die IVDR (weil keine medizinische Zweckbestimmung)
  - können sie trotzdem für die **Reproduzierbarkeit der Daten** aus der Studie essenziell sein
  - ICH GCP E6 (R2) – der CT-Sponsor ist für die Verlässlichkeit der Daten verantwortlich und dies beinhaltet die Auswahl der „Werkzeuge“

→ Nachweis der „suitability for purpose“ (evtl. Validierung) ist aus wissenschaftlichen Gründen erforderlich

Q&A zu Assays in Klinischer Prüfung

Wann ist ein Assay als IVD anzusehen?



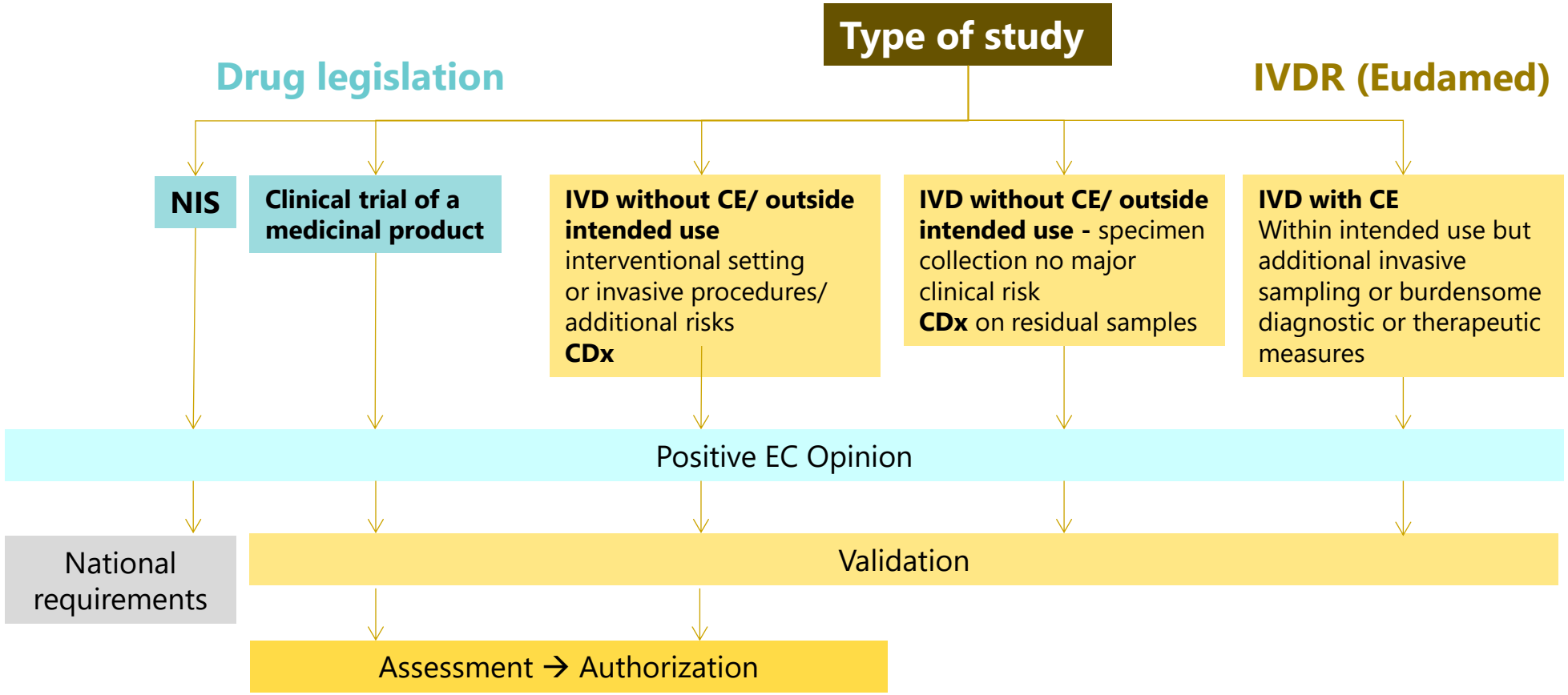
Der Sponsor ist für die Sicherheit der Studienteilnehmer und die Robustheit der Daten verantwortlich - ICH GCP E6 (R2)
→ dies schliesst die Eignung der "Tools" für den Zweck der Studie mit ein.
Dokumentation im Trial Master File/Site File

IVDR: need for parallel performance study
CTR: need for data to demonstrate suitability for the intended purpose in the CT

Wird die Studie auch mit dem Ziel durchgeführt, Leistungsdaten zu generieren, ist der Sponsor/Entwickler für die Einhaltung der IVDR verantwortlich

IVD - Performance Studies

Einreich-/Bewilligungsprozess



*NIS … non-interventional study

IVD oder CDx?

… im interventionellen Setting

- Aus Sicht des EU-Rahmens besteht während der Entwicklung kein Unterschied.
- Kriterium für die Einstufung als IVD ist, ob im Rahmen der Klinischen Prüfung eine medizinisch/therapeutische Entscheidung getroffen wird.
  (Patientenauswahl (Ein- und Ausschlusskriterien), Therapiezuteilung, Therapieüberwachung (Wirksamkeit und Sicherheit))
- **Interventionelles IVD und CDx → gleiches Verfahren laut IVDR**
- Der Unterschied entsteht bei Zulassung des Arzneimittels (→ Indikation) und durch die Notwendigkeit des Konsultationsverfahrens für ein CDx zwischen Notified Body und Arzneimittelbehörde.
- Entwicklerfeedback → manchmal entscheidet sich erst nach der pivotalen Studie, ob ein IVD als CDx zertifiziert werden sollte.

Information im CTR Dossier

für die Einreichung der Klinischen Prüfung

- CTR Annex I.B.7 (i):
  "sponsor to include in the Cover Letter the list of medical devices/IVDs to be investigated in the CT, which are not part of the investigational medicinal product or products, together with a statement as to whether the medical devices are CE-marked for the intended purpose"

→ **Damit sind Medizinprodukte und IVDs gemeint, die vom Studienprotokoll speziell gefordert und dort beschrieben sind.**

→ **Nicht alle Tests, die gemacht werden!**

Die österreichische Erfahrung

- Die Fachabteilung ist verantwortlich für Studien mit Arzneimitteln, Medizinprodukte und IVDs, inklusive deren Überwachung und Inspektion.
- Q&A adressiert noch nicht alle offenen Fragen, jedoch sind Ergänzungen geplant.
- Unsicherheit zum Grad der Verantwortung der Einhaltung von CTR und IVDR für Gutachter und GCP-Inspektoren.

  „CTs are only legally compliant if ALL tools used are compliant."

- Verstärkte Aufmerksamkeit auf Assays/IVDs in Bezug auf Datenrobustheit.
- Ein pragmatischerer Umgang mit Interfaces erfordert auch eine flexiblere Gesetzgebung.

Status quo

- Biomarker guided development wird immer häufiger
- Biomarker Tests erfüllen meist die In-vitro-Diagnostika (IVD) Definition
- eine steigende Zahl an Zulassungen erfolgt mit Companion Diagnostika (CDx)
- die Zertifizierung des CDx erfolgt durch Notified Bodies mit NCA-Konsultation

→ **Das Interface Thema gewinnt an Relevanz.**

→ **Das Interface ist immer noch nicht optimal geregelt.**

→ **Intensive Bemühungen zur Verbesserung auf regulatorischer Seite.**

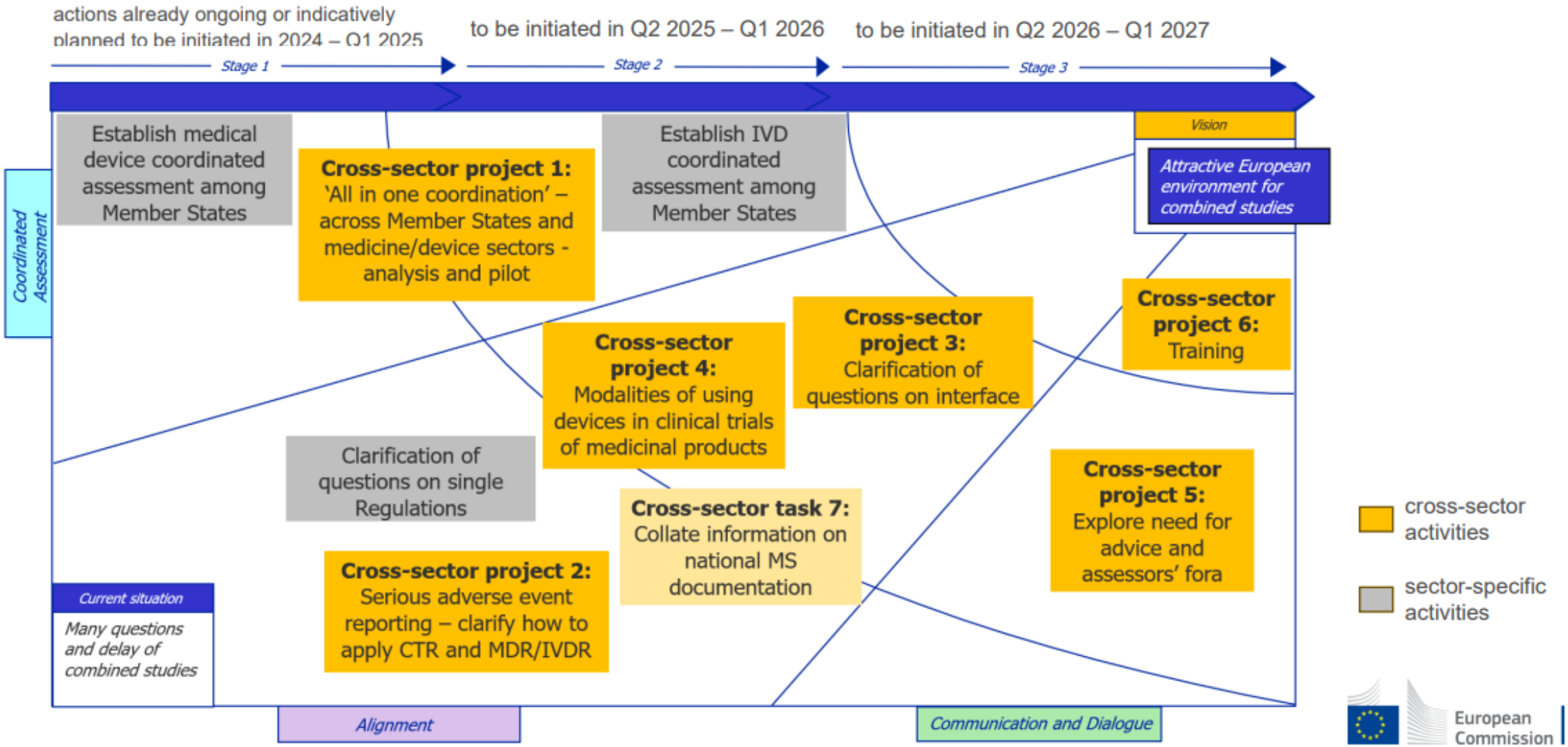
The ‘COMBINE’ project

- Member States’ competent authorities for clinical trials and medical devices and the European Commission launched in June 2023.
- Aims:
  - Analyse challenges encountered at the interface of MDR/IVDR/CTR
  - Identify possible solutions
- Affiliated groups:
  - Medical Device Coordination Group
  - relevant clinical trial groups (CTCG and CTAG).

https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/combined-studies_en

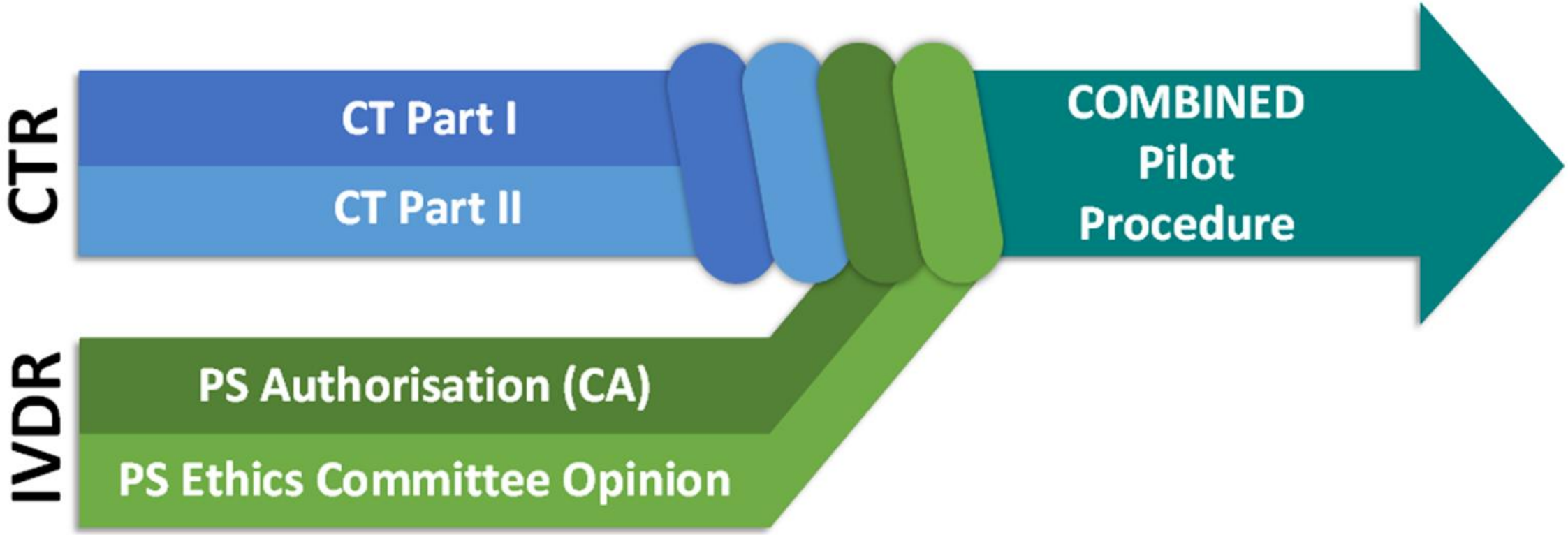
Active AT participation of CLTR

Summary of COMBINE programme activities



COMBINE Project

‘All in one’ assessment under CTR/IVDR/MDR Targeted Approach



D. Zerlag Andersen

Cancer Drug Development Forum – 4 Feb 2025

Aktuelle Situation

Diskrepanz zwischen CTR und MDR/IVDR

- Klinische Prüfungen gemäß VO (EU) Nr. 536/2014 sowie VO (EU) Nr. 2017/745 und 2017/746 („Kombistudien“) müssen **gemäß beiden Rechtsmaterien** eingereicht und entschieden werden.
- Unter der **CTR** gibt es die „**single procedure“** von Behörde und Ethikkommission innerhalb von 60 (106) Tagen
- Unter **MDR/IVDR** gilt ein **konsekutives** Verfahren. Einreichung beim BASG ist erst mit positivem EK-Votum möglich (3-6 Monate?)
- Zusätzlich kann – je nach Prüfzentren – eine andere Ethikkommission zuständig sein.

Das Ergebnis ist die oft massive Verzögerung des Starts von Kombistudien in Österreich.

Nationaler Prozess heute

Bis zu einer harmonisierten Lösung durch den Biotech Act

1. Einreichung der Kombistudie gemäß **CTR via CTIS**
2. Unter der neuen LEK-VO ist automatisch die CTR-Ethikkommission auch für MDR/IVDR zuständig → **beim BASG zu erfragen**
3. Nationale Einreichung (via ECS) bei der zuständigen CTR-Ethikkommission → diese wird **nach Möglichkeit (!) beide Teile in derselben Sitzung** behandeln
4. **Vorläufiges Ethikvotum zum Zeitpunkt der Erstentscheidung** gemäß CTR (bis Tag 38 nach Validierung), falls möglich
5. Kontaktaufnahme mit BASG unter Vorlage des vorläufigen Ethikvotums → **Freigabe der Einreichung beim BASG**, falls keine kritischen Mängel
6. **Genehmigung mit Auflage eines positiven Ethikvotums (falls erforderlich) bis Tag 106**

Hinweis für CE-markierte Produkte

Beschleunigt die Begutachtung!

- Bei einem CE-markierten Produkt, das in der Kombistudie nur für eine andere Zweckbestimmung eingesetzt wird, ist grundsätzlich davon auszugehen, dass es diese Funktion erfüllen kann.

  „IVD kann bei Erkrankung A den Parameter X in Analyt Y mit der analytischen Leistung Z messen."

- Rechtfertigung und Details des klinischen Einsatzes können ihm Rahmen der Bewertung nach CTR geprüft werden.

  „Parameter X hat in Erkrankung B folgende Bedeutung und Schwellenwerte."

- Die Begutachtung nach MDR/IVDR kann daher fachlich verkürzt werden.

→ **Korrekte Angabe im BASG-Antragsformular („CE marked", „not modified")**

→ **Deutlicher Hinweis im BASG Cover Letter**

Zusammenfassung für Studien mit Restproben

Unterschiedliche Ethikkommissionen möglich!

- Restproben können aus der **klinischen Routine** oder aus einer **anderen klinischen Prüfung** stammen. Die Annahme ist, dass es eine eigene **allgemeine Zustimmung** für die weitere Verwendung dieser Proben gibt.
- Stammen die **Proben von österreichischen Patienten/Probanden**, dann ist Österreich auch für die Restprobenstudie zuständig. Ebenso, wenn die **Analyse in einem österreichischen Labor** durchgeführt wird.
- Es ist **immer ein Ethikvotum erforderlich**, da die **allgemeine Zustimmung** durch das Votum der Ethikkommission für den spezifischen Zweck der Leistungsstudie **vervollständigt** wird.
- Eine **Meldung beim BASG** ist nach **Artikel 58 (2) IVDR** dann erforderlich, wenn die **Entwicklung eines CDx im Rahmen der IVDR d.h. für EU/EEA** angestrebt wird.

Änderungen durch den EU Biotech Act

„One-stop-shop“ für Kombinationsstudien

- Kombistudien (CTR + genehmigungspflichtige klinische Prüfung nach MDR bzw. Leistungsstudie nach IVDR) **können als ein Antrag über CTIS eingereicht werden**.
- Bei mehreren Sponsoren wird ein **koordinierender Sponsor** benannt.
- **Koordinierte Bewertung aller betroffenen Mitgliedstaaten** unter Leitung des RMS (Behörde und Ethikkommission).
- **Einwände der Mitgliedstaaten nur aus festgelegten Gründen** (CTR, MDR/IVDR, Ethik); positive Schlussfolgerung des RMS gilt für alle, Opt-out nur eingeschränkt.
- **Eine Entscheidung je Mitgliedstaat** für CTR und MDR/IVDR.
- **Delegierter Rechtsakt** regelt Verfahren und Detail zum Life-Cycle



Danke für die Aufmerksamkeit!

Fragen?