



# CTR vs. IVDR

## Umgang mit Assays in Klinischen Studien

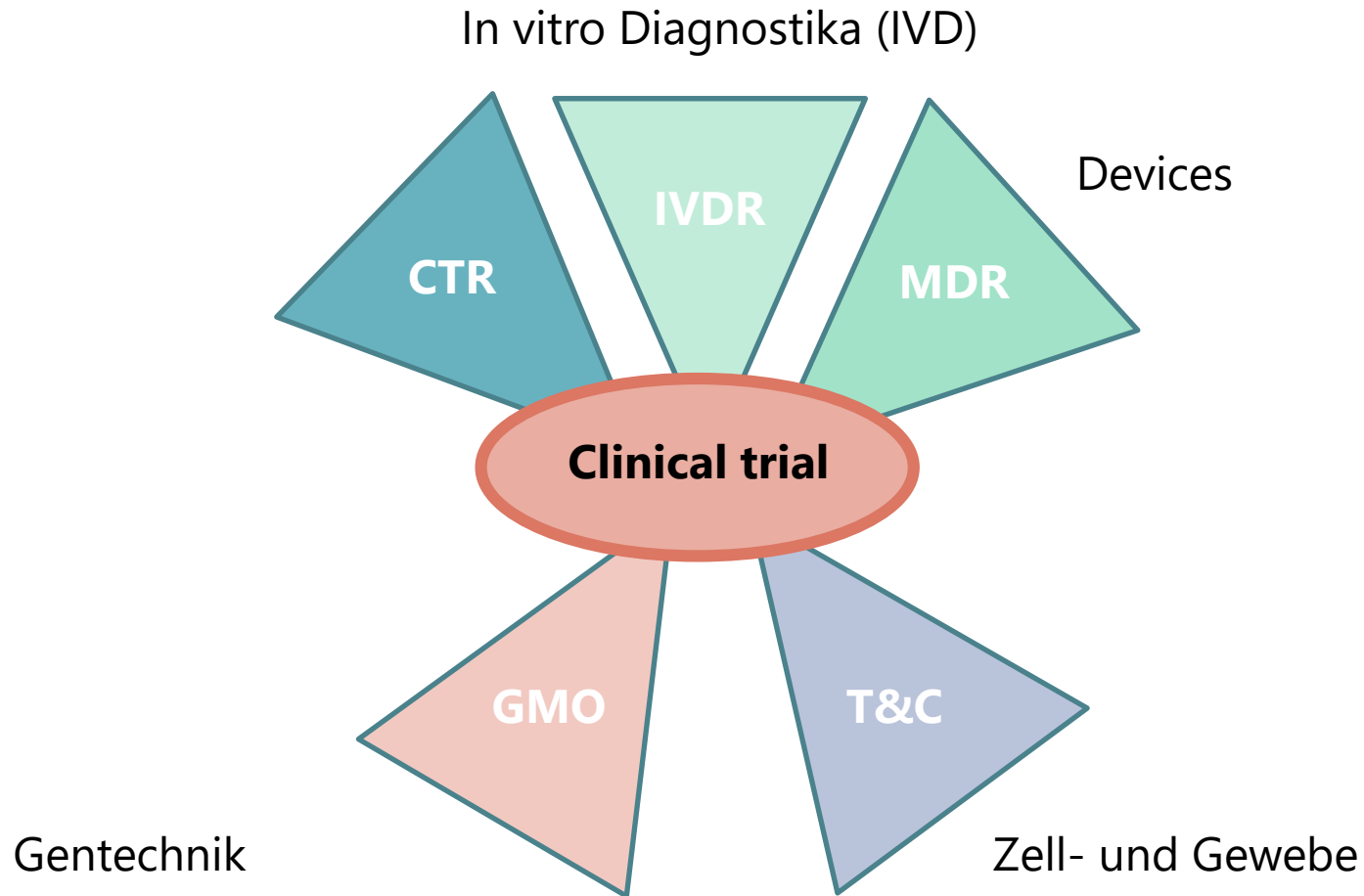
Ilona Reischl, PhD

**BASG/AGES MEA, Institut Überwachung, Abt. Klinische Prüfung**

BASG-Gespräch: Klinische Prüfung 06.06.2019

# CTR Schnittstellen zu anderen Gesetzen

## CTR, MDR, IVDR, GMO Gesetzgebung



# Einleitung

## Schnittstelle CTR und MDR/IVDR

- Die Clinical Trials Regulation (REG/2014/536) und die Medical Device und IVD Regulations (REG/2017/745 und REG/2017/746) sind prinzipiell voneinander unabhängig, es gibt aber Schnittstellen:
  - Entwicklung von “Drug-device combination Products” (DDCs),
  - Multi-arm Studien, in denen ein Arzneimittel mit einem Device verglichen wird bzw.
  - Im Kontext von In-vitro diagnostics (IVDs).
- CTs von Arzneimitteln haben als wesentlichen Bestandteil die Testung von Patientenmaterial für verschiedene Zwecke

# Einleitung

## Warum wird dies jetzt zum Thema ...

... obwohl sich die Definition von IVDs kaum verändert hat und es bisher kein Hot topic war?

- Mit der IVDR kommt es zu einer Re-Klassifizierung von IVDs, gepaart mit zusätzlichen Anforderungen und ein wesentlich höherer Anteil an IVDs benötigt die Bewilligung von "Notified bodies" um auf den Markt zu kommen.
- Entwickler brauchen klare Vorgaben
- Der Übergang vom wissenschaftlichen Test zum IVD bzw. Companion Diagnostic ist fließend
- Bei parallelen Entwicklungen wird im Rahmen der AMG Studie ein wahrscheinlich (noch) nicht CE markiertes IVD eingesetzt

Die regulatorischen Rahmenbedingungen müssen klar sein

# Die Position des BASG

## Wir brauchen Klarheit für Behörden und Entwickler

- .. um Rechtssicherheit zu haben
- .. Regulatorische Prozesse EU harmonisiert zu etablieren
- .. Österreichische Entwickler zu unterstützen
- Eine genereller Ausnahme für alle Assays in Klinischen Studien ist unwahrscheinlich und nicht sinnvoll. Die IVDR wurde u.A. entwickelt, weil es Berichte gibt, dass ein hoher Anteil an Studien nicht reproduzierbar ist
- Österreich hat derzeit die Möglichkeit der Einreichung von „Kombistudien“ (nach AMG und MPG), dies ist nicht in allen Staaten der Fall
- Wie der Prozess für Kombistudien nach CTR und MDR/IVDR auf EU Ebene aussehen wird, ist derzeit nicht ausgearbeitet

# Beispiel

## Derzeitige Position AT

- Klinische Arzneimittelprüfung Phase III mit einem für die gesamte Studie bereitgestellten Analytischen Test zur Stratifizierung der Teilnehmer
  
- Szenarios:
  - Diagnostischer Test hat CE-Mark für die Population
  - Diagnostischer Test hat CE-Marked aber nicht für die Population
  - Diagnostischer Test hat kein CE-Mark
  
- Einstufung: CE Mark für die Zweckbestimmung?
  - Nein → AMG und MPG Kombistudie
  - Ja → Mittel zum Zweck oder Gegenstand der Untersuchung?
    - Mittel zum Zweck → nur AMG, aber evtl. Frage nach Validierungsstatus
    - Gegenstand der Untersuchung → AMG und MPG Kombistudie

# Gesetzliche Definition

## IVD according to Art. 2 IVDR

... ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System, einzeln oder in Verbindung .., vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespender, bestimmt 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 gesundheitlichen Zustand oder eine bestimmte Krankheit,
- d) zur Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern,
- e) über die voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf oder
- f) zur Festlegung oder Überwachung therapeutischer Maßnahmen.

Probenbehältnisse gelten als auch In-vitro-Diagnostika

# Legal Definition

## Companion diagnostic/therapiebegleitendes Diagnostikum

### Artikel 2

7) "Therapiebegleitendes Diagnostikum" bezeichnet ein Produkt, das für die sichere und wirksame Verwendung eines dazugehörigen Arzneimittels wesentlich ist, um

- a) Patienten vor und/oder während der Behandlung zu identifizieren, die mit der größten Wahrscheinlichkeit von dem dazugehörigen Arzneimittel profitieren, oder
- b) Patienten vor und/oder während der Behandlung zu identifizieren, bei denen wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen infolge einer Behandlung mit dem dazugehörigen Arzneimittel besteht;

... Companion diagnostics werden in der SmPC angeführt

→ Status als Companion diagnostic erst bei Zulassung



# Ausnahmen

## Research-use only products

MEDDEV 2.14/2 rev.1, section 2 and 5(b) on research-use only products from 2004 states:

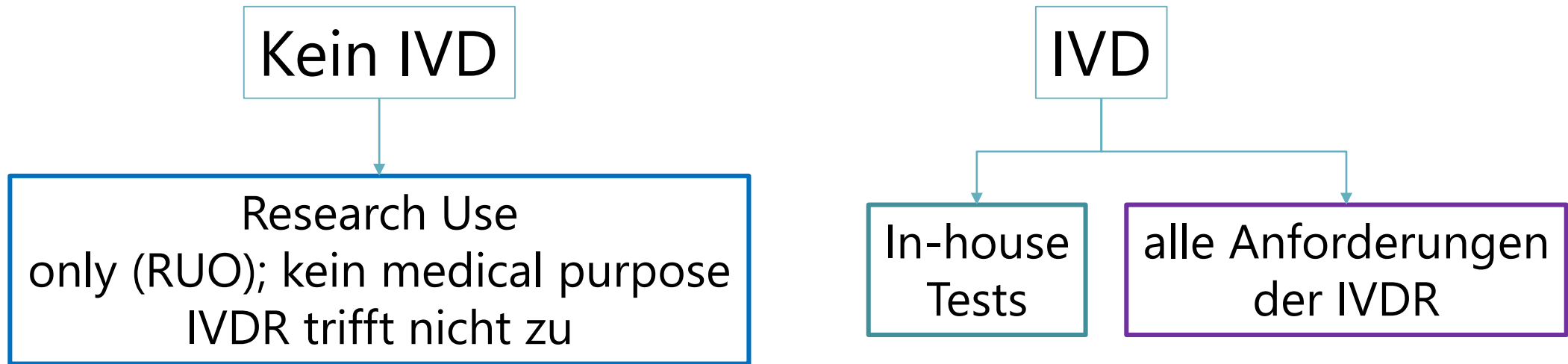
- “In summary for a product to be categorized as a research-use only (RUO) product it must have no intended medical purpose or objective.”
- The MEDDEV guidance clearly lists an allowed use of RUO products for pharmaceutical research, to measure reactions to the drug compound in animals and humans

*Cave:* MEDDEV 2.14/2 applies in the context of the current legislation and might (have to be) updated for the MDR/IVDR

Could a “research use exemption” apply to assays likely to be developed as an IVD or when the decision to commercialize an assay is taken at a later date?

# Möglicher Status

.. eines Assays



Es gibt für einen Assay/Test nur diese drei Möglichkeiten, daher geht es um die Frage, wann ein Test die IVD Definition NICHT erfüllt

## Definition medizinische Zweckbestimmung Art 2 1)

‘Medizinprodukt“ ... und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke erfüllen soll:

- **Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,**
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands,
- **Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper - auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden - stammenden Proben**

Umfassender ist schwer möglich...

# In-house Tests<sub>1</sub>

## Anforderungen In-house Tests – Artikel 5 IVDR

- Produkte werden nicht an rechtlich eigenständige Einrichtungen abgegeben;
- Herstellung/Verwendung mit Qualitätsmanagementsystem
- Labor entspricht EN ISO 15189 oder nationalen Vorgaben
- Gesundheitseinrichtung liefert in Dokumentation Begründung, dass vermarktetes gleichartiges Produkt die Erfordernisse nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau befriedigen kann
- Gesundheitseinrichtung stellt der Behörde auf Ersuchen Informationen zur Verfügung, inkl. Begründung für Herstellung, Änderung und Verwendung

# In-house Tests<sub>2</sub>

## Anforderungen In-house Tests – Artikel 5 IVDR

- Gesundheitseinrichtung verfasst öffentlich zugängliche Erklärung,
  - Name/Anschrift herstellende Gesundheitseinrichtung
  - Identifizierung der Produkte
  - Erklärung, zur Erfüllung von Anhang I
- Gesundheitseinrichtung erstellt Unterlagen erlauben, dass Behörde die Erfüllung von Anhang I verifizieren kann
- Gesundheitseinrichtung ergreift Maßnahmen, dass sämtliche Produkte in Übereinstimmung mit den genannten Unterlagen hergestellt werden
- Gesundheitseinrichtung begutachtet Erfahrungen aus klinischer Verwendung und ergreift alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen

# Der gordische Knoten

## Medical purpose

- RUO ... keine medizinische Zweckbestimmung
- Medizinische Zweckbestimmung umfassend
- Einsatz in Klinischer Prüfung gilt als „Inbetriebnahme“
- Klärung, was bedeutet medizinische Zweckbestimmung in der Klinischen Prüfung
- Was sind die Aufgaben der Behörde
  
- Analytische/technische Validierung eines Assays ≠ Leistungsbewertungsstudie
  
- Einstufung als Performance Study ist von der Auslobung abhängig → zutreffend, wenn im Dossier steht, dass die Studie zur Klinischen Bewertung eines IVDs im Rahmen der CE Zertifizierung herangezogen wird

# In Diskussion

## Einstufungshilfe

IVDR Anforderungen gelten

- Wenn die medizinische Zweckbestimmung zutrifft
- Wenn eine Entwicklung als IVD deklariert wird

.. Ersteres betrifft

Tests die in die Patientenbetreuung einfließen, e.g.

- Patientenauswahl
- Therapiezuteilung
- Therapieüberwachung (Wirksamkeit und Sicherheit)

# Eine durchschnittliche Studie

## .. und die Analysen

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

<sup>a</sup> Hematology parameter may be managed in a real-time in a local laboratory.



# In Diskussion

## Endpunkte

- Es gibt nur sehr wenige primäre und sekundäre Endpunkte, die nicht auch der Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit dienen
- Wenn sie nicht der Sicherheit und Wirksamkeit dienen, sind sie trotzdem für die Reproduzierbarkeit der Daten aus der Studie essenziell
  - fallen nicht unter die IVDR
  - Nachweis der „Suitability for purpose“/Validierung der Methoden ist aus wissenschaftlichen Gründen erforderlich

# In Diskussion

## Immunogenicity Tests für Biologika

- Produktspezifisch und parallel mit dem Arzneimittel entwickelt
- Üblicherweise keine Absicht zur Kommerzialisierung
- Im Regelfall kein unmittelbarer Beitrag zum Patientenmanagement
  - kein IVD
  - „suitable for purpose“
- Studie mit biologischem Arzneimittel wird nicht zur Kombistudie

# Praktische Konsequenzen

## .. für regulatorische Einreichungen

- Zusätzliche Aspekte in der Evaluierung von CTs?
  - Müssen NCAs für jeden Test den Status (CE) und die Zweckbestimmung hinterfragen obwohl dies nicht in der CTR steht?
  - Dokumentation von Assays
- Übereinstimmung mit GL Anforderungen (ICH M10, Pharmakogenomics,...)
- Regulatorische Einstufung der Studien → Kombistudien?
- Fragen zur Meldepflicht EU Portal/EudaMed
- Konsequenzen für GCP Inspektionen

# Mögliche Strategien

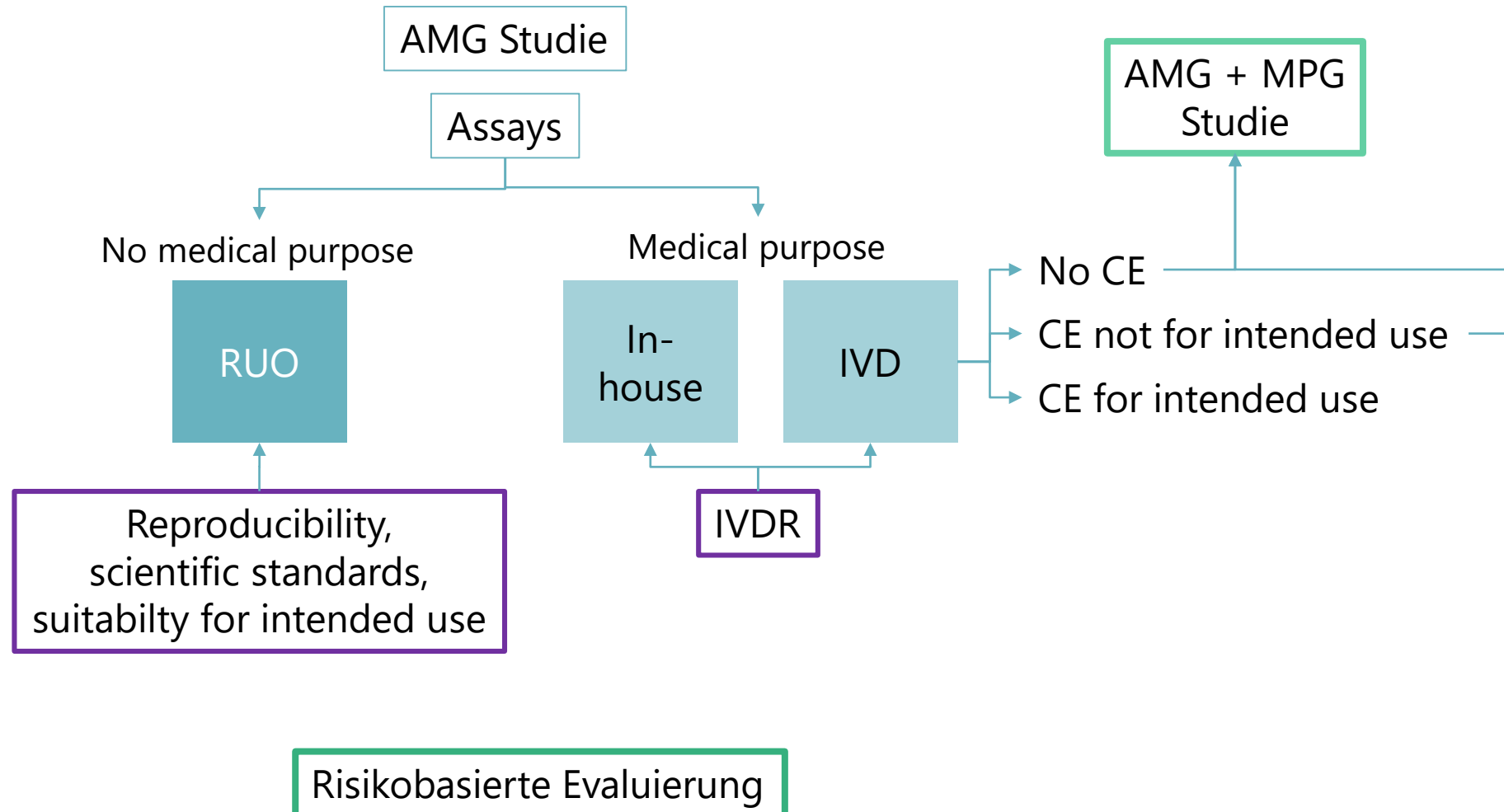
## ... für einen risikobasierten Zugang

- Behörde:

Man geht von einer Validierung der Routine-tests aus und fokussiert die Aufmerksamkeit auf jene Assays/Tests, die studienspezifisch und/oder produktspezifisch sind oder entscheidend für die Reproduzierbarkeit der Studiendaten sind
  
- Sponsor:
  - Tabellarische Auflistung dieser Assays/Tests mit Status (CE, in-house, validiert,...)
  - Listung über Identifizierung/Performance Anforderungen (z.B. Sensitivity)
  - Protokoll über Validierungsstrategien (z.B. wie neue Testparameter zu einer Methode hinzugefügt werden, die mehrere Parameter misst)

# Assays/Tests in Klinischer Prüfung

## .. Die Optionen



# Status Quo

## .. und Beitrag des BASG

- Das BASG war instrumentell an der Eskalation der Problematik beteiligt
- Das BASG engagiert sich aktiv und unter Absprache von AMG und MPG KollegInnen in den relevanten Subgruppen
- Es gibt derzeit noch keine harmonisierte Vorgangsweise für die EU
- Meeting Brüssel 4.6.2019 → generelle Übereinstimmung in welche Richtung es gehen soll; Ziel ist ein von der EC abgesegnetes Q&A Dokument zur Klarstellung Finalisierung bis spätestens Q1 2020
- Wir werden Ergebnisse schnellstmöglich bekannt machen

# Internationale Guidelines

## Zum Thema

- ICH M10 draft

[www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10EWG\\_Step2\\_DraftGuideline\\_2019\\_0226.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10EWG_Step2_DraftGuideline_2019_0226.pdf)

- “Annex II to Guidance for the Conduct of GCP Inspections - Clinical Laboratories” and “Annex VII to Guidance for the Conduct of GCP Inspections - Bioanalytical part, Pharmacokinetic and Statistical, Analyses of Bioequivalence Trials

[www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/annex-vii-procedure-conducting-gcp-inspections-requested-emea-bioanalytical-part-pharmacokinetic\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/annex-vii-procedure-conducting-gcp-inspections-requested-emea-bioanalytical-part-pharmacokinetic_en.pdf)

- WHO guidance on Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) 2009

<https://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>

- MEDDEV. 2.14/2 “RUO”

[www.emergobyul.com/sites/default/files/file/europe-medev-2\\_14-2-rev-1.pdf](http://www.emergobyul.com/sites/default/files/file/europe-medev-2_14-2-rev-1.pdf)



Austrian  
Federal Office for  
Safety in Health Care  
**BASG**

**Ilona Reischl PhD**

Institute Surveillance

**BASG -**

**Austrian Federal Office for Safety in Health Care**

Traisengasse 5

1200 Vienna

T +43(0)50555-36820

Ilona.reischl@ages.at

**www.basg.gv.at**