

# pharmazeutische medizin 1



## ZUR SACHE

Demonstrating a Drug's Value—  
How to Deal with Missing Data?

Welche Stimme hat der Patient in der  
frühen Nutzenbewertung?

## BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

Einfluss der Populationspharmakokinetik  
auf Dosierungsempfehlungen aus Leitlinien

## ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Inspection Readiness in der  
Pharmakovigilanz – so erreichen wir  
unser Ziel!



**DGPharMed**

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.

Entwicklung und Zulassung von Companion Diagnostics

# Erwartungen an die neue EU IVD-Verordnung: quo vadis Companion Diagnostics?

**Der europäische Rechtsrahmen zur Zulassung von In-vitro-Diagnostika (IVD) befindet sich im Umbruch: Die 1998 in Kraft getretene europäische IVD-Direktive 98/79/EG wird durch eine neue Europäische Verordnung abgelöst. Mit der anstehenden Einführung der IVD-Verordnung werden sich insbesondere für Hersteller von Companion Diagnostics neue Herausforderungen hinsichtlich der CE-Zertifizierung ergeben.**

| Dr. Hans Zanker und Tobias Bartl, Medical DeviCE+ GmbH, Badenweiler



[Bild: ©anyaivanova]

## Definition Companion Diagnostics: zwei Ansätze in der Diskussion

Die derzeit lückenhafte europäische Regulierung von Companion Diagnostics (CDx) – und die damit einhergehende Verunsicherung unter IVD-Herstellern – wird bereits durch das Fehlen einer rechtsverbindlichen Definition des Begriffs CDx deutlich. Im Rahmen des Trilogs zur neuen Verordnung werden zwei unterschiedliche Ansätze diskutiert: der ER orientiert sich hierbei stark am Vorbild der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), welcher auch Aspekte der Therapieüberwachung CDx zuordnet, wohingegen das EP eigene Wege beschreitet, welche die Therapieüberwachung zunächst unbeachtet lässt.

**Drei Jahre nach der Publikation** des ersten Entwurfs für eine neue Europäische Verordnung über In-vitro-Diagnostika durch die Europäische Kommission hat im Oktober 2015 die letzte Phase des europäischen Gesetzgebungsverfahrens begonnen: der Trilog zwischen Europäischer Kommission (EK), Europäischem Parlament (EP) und Europäischem Rat (ER) [Anmerkung der Redaktion: Beachten Sie dazu auch

den Beitrag auf Seite 48 in diesem Heft]. Ein Inkrafttreten der neuen Verordnung wird für das Jahr 2016 erwartet, gefolgt von einer Übergangsfrist von drei bis fünf Jahren, nach deren Ablauf die bisher gültige IVD-Direktive 98/79/EG endgültig abgelöst wird. Alle IVD-Produkte müssen spätestens zum Ablauf der Übergangsfrist der neuen Verordnung entsprechen; Ausnahmen hiervon sind nicht vorgesehen.

## Das Wesen des neuen Klassifizierungssystems

Eine der wesentlichsten Neuerungen der IVD-Verordnung stellt die Umstrukturierung des Klassifizierungssystems für IVD dar. Das derzeitige listenbasierte System (Annex II 98/79/EG) führt dazu, dass die CE-Zertifizierung von schätzungsweise 80 bis 90 Prozent der heutigen IVD-Produkte keine

Involvierung einer Benannten Stelle voraussetzt (Selbstzertifizierung „sonstiger IVD“). Auch die meisten CDx fallen in die Gruppe der „sonstigen IVD“. Die neue Verordnung wendet sich von diesem – weitestgehend statischen – System ab und etabliert ein regelbasiertes Klassifizierungssystem, ähnlich dem des bereits von klassischen Medizinprodukten bekannten Systems. Über voraussichtlich sieben Regeln werden IVD-Produkte gemäß dem assoziierten Risiko in vier unterschiedliche Risikoklassen unterteilt (A–D). Es ist davon auszugehen, dass die Implementierung des neuen Systems zu einer Umkehr des Anteils von Produkten führen wird, für deren CE-Zertifizierung eine Benannte Stelle involviert werden muss: voraussichtlich werden zukünftig zwischen 80 bis 90 Prozent der IVD-Produkte zur CE-Zertifizierung die Einbindung einer Benannten Stelle erfordern. Dem aktuellen Entwurf des IVD-Regelsystems folgend werden gemäß Regel 3 zukünftig CDx in den meisten Fällen der zweithöchsten Klasse C zugeordnet.

### **Konformitätsbewertungsverfahren: Konsequenz der neuen Klassifizierung**

Die Klassifizierung von CDx als Klasse C bringt als wesentlichste

Konsequenz die Involvierung einer Benannten Stelle in das Konformitätsbewertungsverfahren (CE-Zertifizierung) mit sich. Im Gegensatz zu anderen IVD-Produkten der Klasse C sehen die Verordnungsvorschläge von EP und ER für CDx zusätzlich ein parallel ablaufendes Konsultationsverfahren mit der für die Zulassung des zugehörigen Arzneimittels verantwortlichen Behörde oder der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency – EMA) vor – analog zum bereits bekannten Konsultationsverfahren für Kombinationsprodukte. Ziel des Konsultationsverfahrens ist es, die Eignung des Tests im Kontext der zugehörigen Arzneimitteltherapie durch eine Arzneimittelbehörde zu bewerten. Die vom EP vorgesehene Einführung von „besonderen Benannten Stellen“, welche alleinig berechtigt sein sollen, Hochrisiko-Produkte der Klasse D zu zertifizieren, betrifft CDx der Klasse C wahrscheinlich nicht.

### **Parallelentwicklung von CDx und Therapeutikum als Perspektive**

Im Gegensatz zu den US-amerikanischen FDA-Vorgaben, welche eine zeitgleiche Parallelentwicklung von Therapeutikum und CDx in der Regel voraussetzen, ist dieser

Ansatz in Europa bisher weder in der aktuellen IVD-Direktive noch in den Verordnungsentwürfen verankert. Beide diskutierten europäischen CDx-Definitionen betonen jedoch den Aspekt der „wesentliche(n)“ Bedeutung des CDx für die sichere/wirksame Anwendung des zugehörigen Arzneimittels. Diese essenzielle Abhängigkeit legt nahe, dass die Entwicklung von Therapeutikum und zugehörigem Test nur in Ausnahmefällen unabhängig vorstattgehen kann. Die Verordnungsentwürfe sehen eine Ausweitung des Konzepts der Gemeinsamen Technischen Spezifikationen (CTS) – bekannt aus der CE-Zertifizierung von Liste A-IVD-Produkten – vor, welche in Zukunft klare Vorgaben zur CDx-Entwicklung liefern könnten. Daneben scheint es wahrscheinlich, dass dieses Thema ebenfalls von einer MEDDEV-Richtlinie und/oder von harmonisierten Standards aufgegriffen wird, um Herstellern Klarheit zu verschaffen.

### **Weitere Änderungen der neuen Verordnung**

Auch wenn bisher kein finaler Gesetzestext verabschiedet wurde, lassen die aktuellen Verordnungsentwürfe von EP und ER bereits erahnen, auf welche weiteren Än-

ANZEIGE



**Wir setzen Dinge in Bewegung –  
und halten sie am Laufen**

## **Clinical Research Services**

- Biometrie und statistische Beratung
- Datenmanagement
- E-Clinical Services
- Phase I-IV und nicht-interventionelle Studien

**METRONOMIA** 

**Kontakt:** Rudolf Köhne-Volland, Tel. +49 (0) 89 829265-222, [rkvolland@metronomia.net](mailto:rkvolland@metronomia.net), [www.metronomia.net](http://www.metronomia.net)



derungen sich IVD-Hersteller einstellen müssen. Im Folgenden seien einige der prominenten Beispiele genannt:

- Steigende Anforderungen an klinische Nachweise zum Beleg, dass den Sicherheits- und Leistungsanforderungen entsprochen wird
- Ausweitung der marktbeobachtungsbezogenen Herstelleraufgaben
- Einführung der UDI-Produktkennung (Unique Device Identification)
- Einführung einer zentralen, teilweise der Öffentlichkeit zugänglichen IVD-Datenbank (EUDAMED)
- Zentralisierung der Vigilanz- und Studienanmeldungsverfahren
- Einführung einer Definition für patientennahe Tests (Point-of-Care-Tests) sowie spezifische Anforderungen
- Steigende Akkreditierungsanforderungen an Benannte Stellen. Es wird erwartet, dass weitere Benannte Stellen ihre Akkreditierung aufgeben.
- Zunehmende Verantwortung für Importeure und Händler
- EU-weite Implementierung des Sicherheitsbeauftragten-Konzepts („Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften zuständige Person“)

### Quo vadis CDx?

Die Verordnungsentwürfe von EP und ER zeichnen ein erstes Bild, wie die CE-Zertifizierung von CDx in Zukunft formell ablaufen wird – wenn gleich wesentliche Aspekte wie beispielsweise die Definition von CDx

noch Gegenstand von Diskussionen sind oder praktische Aspekte wie das Entwicklungskonzept für CDx bisher nicht behandelt werden. Unstrittig ist in jedem Fall, dass die Anforderungen für die CE-Zertifizierung von CDx steigen werden.

Für Hersteller ist es daher von großer Bedeutung, sich frühzeitig auf diese Herausforderungen vorzubereiten und in diesem Kontext den frühen Kontakt zu Benannten Stellen zu suchen. Tritt die Verordnung einmal in Kraft, bleibt lediglich die Übergangsfrist zum Erfüllen der neuen Anforderungen. Abhängig vom derzeitigen Entwicklungsstand eines CDx bleibt dem Hersteller darüber hinaus die strategische Option, abzuwägen, eine Erstzertifizierung unter der aktuellen Direktive abzuschließen, was auch innerhalb der Übergangsfrist nach Inkrafttreten der neuen Verordnung voraussichtlich möglich ist, und erst im Anschluss – jedoch vor Ablauf der Übergangsfrist – den Übergang zur neuen Verordnung vorzunehmen.

Die Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden unter: [boebue@boebue.de](mailto:boebue@boebue.de)

### AUTOREN



**Dr. Hans Zanker**, Molekularbiologe, hat langjährige Berufserfahrung im Bereich Regulatory Affairs (RA)/QM von Medizinprodukten und IVD. Er war für

über zwölf Jahre in leitenden RA-Positionen in der Medizinprodukte/IVD-Industrie tätig. Nach anschließend drei Jahren als leitender Auditor für eine Benannte Stelle gründete er die Medical DevICE+ GmbH ([www.ceplus.eu](http://www.ceplus.eu)), die Medizinprodukte- und IVD-Unternehmen bei der CE-Zertifizierung und internationalen Zulassung von Medizinprodukten und IVD unterstützt. Die Medical DevICE+ ist Mitglied im DiagnostikNet-BB e.V.

Kontakt  
[hans.zanker@ceplus.eu](mailto:hans.zanker@ceplus.eu)



**Tobias Bartl** studierte Molekulare Biotechnologie an der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg. Seit 2013 arbeitet er als Regulatory Affairs-Experte für die Medical DevICE+ und betreut dort Kunden aus dem Bereich In-vitro-Diagnostika und Companion Diagnostics hinsichtlich Produktzertifizierung und Qualitätsmanagementsystemen.

Kontakt  
[tobias.bartl@ceplus.eu](mailto:tobias.bartl@ceplus.eu)