



**EU Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit
Humanarzneimitteln
und
aktuelle regulatorische Herausforderungen zu CTIS**



Nadine Cordts, Junior Clinical Project Manager
Anna Huber, Junior Clinical Project Manager

Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Clinical Trials Regulation (CTR)

■ Am 16.04.2014 EU Verordnung Nr. 536/2014 verabschiedet

- Titel: „EU Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG“



27.5.2014

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 158/1

I

(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 16. April 2014

über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

■ Umsetzung in Deutschland im 4. AMG Änderungsgesetz

- In Kraft getreten am 24.12.2016
- Vorstellung bzw. Bestätigung der Funktionalität des neuen webbasierten CTIS (Clinical Trials Information System; EU-Portal) im Amtsblatt der Europäischen Union am 31.07.2021



Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Clinical Trials Regulation (CTR)

■ Zeitliche Umsetzung des CTR





Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Clinical Trials Regulation (CTR)

■ Vorteile

- Einheitliche Dokumente für die Einreichung
- Einheitliches Genehmigungsverfahren/vereinfachte Meldeverfahren
- festgelegte Fristen für die Bewertung der Anträge (minimal 60, maximal 106 Kalendertage für multizentrische, multinationale klinische Prüfungen)
- Ein einziges Bewertungsergebnis (eine einzige Genehmigung pro Mitgliedstaat) und eine Gebühr für Genehmigung der klinischen Prüfung)
- Mehr Transparenz für Daten aus klinischen Prüfungen



CTIS (Clinical Trials Information System) „EU-Portal“

■ Struktur

➤ Form:

- Anschreiben

➤ MSCs: Studien, die in mehreren Ländern stattfinden:

- Bei multinationalen klinischen Prüfungen kann der Sponsor einen „berichterstattende Mitgliedstaat“ (rMS = reporting Member State) vorschlagen
- Alle anderen beteiligten Länder sind „beteiligte Mitgliedsstaaten“ (MSc = Member State concerned)

➤ Part I (allgemeine Dokumente, zuständig: Bundesoberbehörde + ggf. national zuständige EK)

- Eigenschaften der Prüfpräparate
- Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten
- Etikettierung
- Fachinformationen/ Investigator's Brochure (IB)
- ...

Form

MSCs

Part I

Part II

Evaluation

Timetable



CTIS (Clinical Trials Information System) „EU-Portal“

■ Struktur

➤ Part II (nationale Dokumente, *zuständig: national zuständige EK*)

- Einwilligungserklärung
- Vergütung Prüfer/ Aufwandsentschädigung Studienteilnehmer
- Datenschutzaspekte
- Eignung Prüfer/ Prüfzentrum
- Versicherungsunterlagen
- ...

➤ Evaluation

- Rückfragen (request for information „RFI“) von Bundesoberbehörde und Ethikkommission beantworten
- Validierungsphase (*sind alle formalen Unterlagen vollständig?*)
- Bewertungsverfahren Teil I und Teil II (*gibt es inhaltliche Fragen?*)
- Erhalt des finalen Bewertungsberichtes Teil I und Teil II

Form

MSCs

Part I

Part II

Evaluation

Timetable



Timelines für eine CTIS Submission/Transition und Substantial Modification

Submission/Transition	Kalendertage
Validation (formale Prüfung)	10-25
Assessment Part I und II (inhaltliche Prüfung)	45-76
Decision	5
Minimum/Maximum Gesamt	60-106
Substantial Modification (PI-Wechsel, Nachmeldung Prüfzentrum)	Kalendertage
Validation (formale Prüfung)	6-21
Assessment Part I und II (inhaltliche Prüfung)	33-64
Decision	5
Minimum/Maximum Gesamt	44-90






■ Geschäftsverteilungsplan in Deutschland

- National zuständige EK heißt: Welche EK die Bewertung vornimmt, zeigt sich im Geschäftsverteilungsplan
 - Keine Unterteilung mehr in federführende und beteiligte EKs
 - Keinen Leiter der klinischen Prüfung (LKP) mehr
 - Nur öffentlich, rechtliche EKs, die beim BfArM registriert sind, können an den Verfahren zur Bewertung von Anträgen auf die Genehmigung klinischer Prüfungen mitwirken
 - BfArM hat die Liste der registrierten EKs im Bundesanzeiger veröffentlicht



CTIS (Clinical Trials Information System) „EU-Portal“

Sponsor User



Success! Logged out successfully.

Log in

[Forgot password?](#) [Register New User](#)



Clinical Trials

SEARCH

Trial Advanced Search ▾

Application Advanced Search ▾



[2022-501152-28-00](#)

Trial title: A randomized, open-label, phase II trial comparing neoadjuvant endocrine therapy in combination with trastuzumab, pertuzumab +/- the PI3K inhibitor inavolisib in patients with HER2-positive, HR-positive, PIK3CA mutant early breast cancer - GeparPIPPa

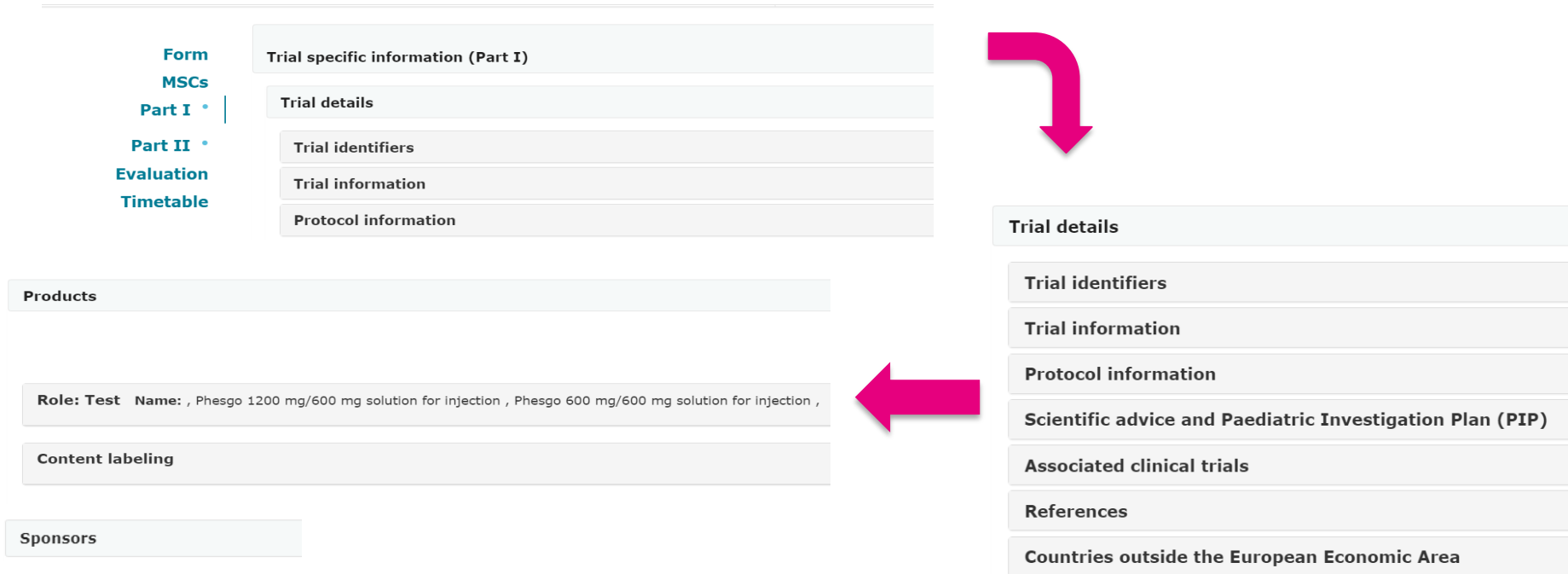
Authorised

RMS	MSCs	Condition	Sponsor/Co-sponsors	Product	Submission date
Germany	DE (Authorised)	Breast Cancer	GBG Forschungs GmbH	Phesgo 1200 mg/600 mg solution for injection Phesgo 600 mg/600 mg solution for injection	17/04/2023

CTIS (Clinical Trials Information System) „EU-Portal“

A randomized, open-label, phase II trial comparing neoadjuvant endocrine thera...

/ Initial ID: IN **Under evaluation** / RMS: Germany





CTIS (Clinical Trials Information System) „EU-Portal“

Documents

- Recruitment Arrangements
- Subject information and informed consent form
- Suitability of the investigator
- Suitability of the facilities
- Proof of insurance cover or indemnification
- Financial and other arrangements
- Compliance with national requirements on Data Protection
- Compliance with use of Biological samples



Check
 Save
 Cancel
 Submit



Form
MSCs
Part I *
Part II *
Evaluation
Timetable

Evaluation

Validation

RFI 1

Conclusion

Assessment Part I

RFI 2

Conclusion

Intended Disagreements

Assessment Part II

DE

RFI 1

Conclusion

Decision

Part I Disagreements



Form
MSCs
Part I *
Part II *
Evaluation
Timetable

Evaluation

Validation

RFI 1

RFI-CT-2022-501152-28-00-IN-001 Responded: 04/05/2023

Conclusion

Beispiel: CTIS-Transition von der GeparPippa Studie (GBG105)



Überführung der GeparPippa Studie in das CTIS (Clinical Trials Information System)

Genehmigung der GeparPippa Studie über das CTIS erhalten

GeparPippa Studie ist unter den ersten 226 „Transitions“ in CTIS

Unter diesem Link ist jetzt die GeparPippa Studie öffentlich einsehbar

17-Apr-2023

21-Jul-2023

CTIS Newsflash - 4 August 2023
Schlüsseldaten und Trends

<https://euclinicaltrials.eu/app/#/view/2022-501152-28-00?lang=en>

Zeitraum vom 18 -24-Jul-2023



EUCT number: 2022-501152-28-00 Download CT

Summary	Full trial information	Events	Trial Results	Corrective measures	Inspection records						
Trial information											
Conditions(s)	Breast Cancer										
Sponsor	GBG Forschungs GmbH										
Trial Phase	Therapeutic exploratory (Phase II)										
Therapeutic area	Diseases [C] - Neoplasms [C04]										
First submitted	17/04/2023										
Last update	21/07/2023										
FIN	No										
Medical device	No										
Overall Trial status											
Start of trial		End of trial			Global end of trial						
Trial											
Member state	Current status	Decision date	Last update	Start date	Temporary Halt	Restart	End (or early termination)	Reason for early termination	Start	End	Restart
Germany	Authorised	21/07/2023									



Vorbereitung der Dokumente vom Prüfzentrum für das CTIS Part II

■ Einzureichende Dokumente vom Prüfzentrum zu CTIS Part II

➤ Für Suitability of the investigator (nur Principal Investigator (PI)):

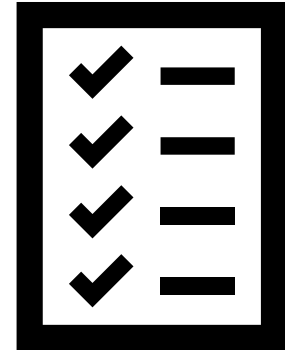
Suitability of the investigator

- Lebenslauf inklusive Studienerfahrung
- GCP-Schulungsnachweis (sollte die neue CTR abdecken)
- Declaration of Interest (DOI)
- Genehmigung der Klinikleitung (falls zutreffend)

➤ Für Suitability of the facilities:

Suitability of the facilities

- Site Suitability Form



Vorlagen zu den einzureichenden Dokumenten für das CTIS Part II

- Diese sind zu finden beim Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen (AKEK), TransCelerate, EMA und EudraLex
 - werden aber auch vom Sponsor zur Verfügung gestellt
- Ein paar Punkte sind beim Ausfüllen der Dokumente zu beachten:
 - Keine privaten Informationen
 - Eigene Vorlage sollte Punkte abdecken, die auch in den vom Sponsor zur Verfügung gestellten Vorlagen abgefragt werden
 - **Bitte beachten:** Unterlagen werden veröffentlicht!! Unterschriften, jede private Information sowie Namen und Informationen über andere Personen außer dem PI müssen geschwärzt werden.



Abfrage der Organisation-ID (Org-ID) vom Prüfzentrum für das CTIS Part II

- Org-IDs werden für das CTIS in Part II benötigt, um den Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen die Standorte für klinische Prüfungen zu nennen
- Org-IDs von den Prüfzentren sind unter der zentralen Datenbank SPOR der EMA zu finden



- SPOR (Substance, product, organisation and referential master data)
- verwaltet europaweit unter anderem alle Prüfstellen und andere Organisationen über das „Organisations Management System (OMS)“
- vergibt eindeutige Organisation-IDs (OrgID)
- Sie enthält Namen und Adressen/Standorte der beteiligten Organisationen, aber keine personenbezogenen Daten
- Diese Datenbank ist öffentlich zugänglich:





<https://spor.ema.europa.eu/>



Substances	Products	Organisations
------------	----------	---------------

SPOR data management services

Delivering quality data management services for substances, products, organisations and referentials (SPOR) to power EU regulatory activities.
The four SPOR data management services are:

-  Substance Management Services (SMS)
-  Product Management Services (PMS)
-  Organisation Management Services (OMS)
-  Referentials Management Services (RMS)

Abfrage der Organisation-ID (Org-ID) vom Prüfzentrum für das CTIS Part II

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SPOR - Organisations Management System

Substances Products **Organisations** Referentials Help

SPOR Home **Organisations** Documents

Home / Search Organisations

Hide search

Organisation ID Contains

Organisation name Contains

Location ID Contains

Address Contains

City Contains

Postcode Contains

Country 0 Selected

Modified Since yyyy-MM-dd

Location status ACTIVE, INACTIVE

Reset Search



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SPOR - Organisations Management System

Substances Products Organisations Referentials Help

SPOR Home Organisations Documents

Home / Search Organisations

These results may include organisations selected because their historic versions meet the criteria.

Show search

Reset Search

Showing 20 of 104 results

Organisation ID	Organisation Name	Country	Location ID	City	Address	Postcode	Location status	Modified	Actions
ORG-████	████████████████████	Germany	LOC-████	████	████████████████	████	ACTIVE	2023-07-05T16:07:43	Q



Abfrage der Organisation-ID (Org-ID) vom Prüfzentrum für das CTIS Part II

- Falls **keine** Org-ID in OMS vorliegend/vorhanden,...
 - Prüfzentrum kann trotzdem in CTIS hinzugefügt/angelegt werden.
 - bitte trotzdem Adresse und Organisationsnamen bestätigen.

- Falls **Org-ID in OMS vorliegend/vorhanden**,...
 - bitte trotzdem Org-ID, Adresse und Organisationsnamen bestätigen.

- Falls **Angaben**, die Sponsor in OMS gefunden hat, **nicht korrekt** sind,...
 - bitte korrekte Org-ID, Adresse und Organisationsnamen mitteilen.
 - bitte bei „größeren“ Prüfzentren (z.B. Uni vs. Uniklinikum vs. Unifrauenklinik oder Helios-Kliniken-Deutschland vs. Helios-Klinik-Musterstadt) klären, welche Org-ID verwendet wird.
 - bitte ebenfalls auch Adressänderungen/Namenswechsel updaten
 - Das kann im Prinzip jeder, auch ohne spezielle Affiliation, man braucht nur ein Beweis-Dokument z.B. Umzugsbrief.





Abfrage der Organisation-ID (Org-ID) vom Prüfzentrum für das CTIS Part II

- Nur **Organisationen**, die in einem **öffentlichen nationalen Unternehmensregister** eingetragen sind, kommen für das OMS in Frage
 - Kleine Standorte (z. B. Praxen) werden daher in der Regel nicht in OMS aufgenommen und haben keine Org-ID.
 - Sie werden von den Regulierungsbehörden abgewiesen, wenn sie versuchen, sich im OMS zu registrieren.

- **Beispiele:**
 - Prüfzentrum hat eigentlich eine Org-ID. Sie wurde jedoch (vor Eingabe in CTIS) deaktiviert.
 - Prüfzentrum kann trotzdem in CTIS hinzugefügt/angelegt werden.

 - Prüfzentrum hat eigentlich eine Org-ID. Sie wurde jedoch (vor Eingabe in CTIS) deaktiviert. Das Prüfzentrum hat inzwischen einen neuen Organisationsnamen und die Org-ID hatte sich hier geändert. Das war dem Studententeam wohl nicht bewusst.
 - Bitte sich öfters in OMS einloggen und Daten überprüfen.





- **Veröffentlichung der Dokumente**
- **Request for Information (RFIs)**



Veröffentlichung der CTIS-Dokumente

Die CTIS-Dokumente können unter folgendem Link von jedem eingesehen werden:

<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>

Veröffentlichte CTIS-Dokumente:

- Studienspezifische Dokumente (z.B. Prüfplan, Synopse, etc.)
- Zentrumsspezifische Dokumente (z.B. Lebenslauf, GCP, FDF des Hauptprüfers, Site Suitability Form, etc.)
- **Unterschriften, jede private Information sowie Namen und Informationen über andere Personen außer dem PI müssen geschwärzt werden!** (erfolgt durch Sponsor)

Veröffentlichung der CTIS-Dokumente – Bsp.: GeparPiPPa

Clinical trial search

Search Criteria Search results Display options

Basic Criteria

Contain all of these terms:

Contain any of these terms:

Does not contain any of these terms:

Advanced Criteria

Search Reset



Clinical trial search

Search Criteria Search results Display options

1 results found [Modify my search](#)

Sort by:

2022-501152-28-00 - Ongoing, recruiting - A randomized, open-label, phase II trial comparing neoadjuvant endocrine therapy in combination with trastuzumab, pertuzumab +/- the PI3K inhibitor inavolisib in patients with HER2-positive, HR-positive, PIK3CA mutant early breast cancer - GeparPiPPa

Overall start date of the trial (in the EU): 21/12/2022 | **Overall end date of the trial (in the EU):** N/A | **Conditions:** Breast Cancer | **Countries where the trial is taking place (EU country code):** DE:Ongoing, recruiting | **Decision date:** DE:21/07/2023

Veröffentlichung der CTIS-Dokumente – Bsp.: GeparPiPPa

Summary **Full trial information** Events Trial Results Corrective measures Inspection records

Current information on the trial

[View current trial information](#)

[Applications](#)

Trial specific information (Part I) English



▸ Trial details

▸ Sponsors

▸ Products

▸ Documents

Country specific details (Part II)

▸ Germany - Authorised

Veröffentlichung der CTIS-Dokumente – Bsp.: GeparPiPPa

Summary Full trial information Events Trial Results Corrective measures Inspection records

Current information on the trial View current trial information Applications

Trial specific information (Part I) English

- ▼ Trial details
 - ▶ Trial identifiers
 - ▶ Trial information
 - ▼ Protocol information
 - Clinical Trial Protocol
 - Protocol:

Title	File type	Document Type
D1_Protocol_2022-501152-28-00_Version 1_2_25-07-2022_signed	PDF	Protocol (for publication)
D1_Protocol_Administrative Letter 1_Inavolisib-Storage conditions_2022-501152-28-00_01-08-2022	PDF	Protocol (for publication)
 - Synopsis of the protocol:

Title	File type	Document Type
D1_Protocol_synopsis_2022-501152-28-00_Version 1_2_25-07-2022	PDF	Synopsis of the protocol (for publication)
 - Data safety monitoring committee charter:

Title	File type	Document Type
D3_DSMB Charter_2022-501152-28-00_redacted_complete	PDF	Data Safety Monitoring Board Charter (for publication)

Download des
vollständigen
Prüfplans

Veröffentlichung der CTIS-Dokumente – Bsp.: GeparPiPPa

Summary **Full trial information** Events Trial Results Corrective measures Inspection records

Current information on the trial

[View current trial information](#) [Applications](#)

Trial specific information (Part I) English

- ▶ Trial details
- ▶ Sponsors
- ▶ Products
- ▶ Documents

Country specific details (Part II)

- ▶ Germany - Authorised

Veröffentlichung der CTIS-Dokumente – Bsp.: GeparPiPPa

Country specific details (Part II)

▾ Germany - Authorised

▸ Planned number of subjects

▸ Clinical Trial Sites



Liste aller beteiligter Prüfzentren

Organisation name	Site location	Site street address	Site city	Site post code	Site country	Title	First name	Last name	Department name	Telephone number	Email
Universitätsklinikum Erlangen AöR	Universitätsstrasse 21-23, Innenstadt	Universitätsstrasse 21-23	Erlangen	91054	Germany	Prof.	Peter	Fasching	Frauenklinik mit Poliklinik	+4991318536167	peter.fasching.studien@uk-erlangen.de
Onkologische Schwerpunktpraxis	Teutoburger Strasse 60, Innenstadt	Teutoburger Strasse 60	Bielefeld	33604	Germany	Dr.	Siemke	Steinke	NA	+495219887770	siemke.steinke@onkologie-bielefeld.de
Hamatologisch Onkologische Praxis Heinrich Bangarter Augsburg GbR	Halderstrasse 29, Innenstadt	Halderstrasse 29	Augsburg	86150	Germany	Dr.	Bernhard	Heinrich	NA	+498213446520	bernhard.heinrich@hop-augsburg.de
Srh Wald-Klinikum Gera GmbH	Strasse Des Friedens 122, Debschwitz	Strasse Des Friedens 122	Gera	07548	Germany	Dr.	Dirk-Michael	Zahm	Zentrum für klinische Studien	+493658281864	dirk-michael.zahm@srh.de
Institut Fuer Versorgungsforschung In Der Onkologie	Neversstrasse 5, Sued	Neversstrasse 5	Koblenz	56068	Germany	Dr.	Jörg	Thomalla	Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie	+49261921569330	thomalla@invo-koblenz.de
Agaplesion Frankfurter Diakonie Kliniken gGmbH	Wilhelm-Epstein-Strasse 4, Bockenhelm	Wilhelm-Epstein-Strasse 4	Frankfurt Am Main	60431	Germany	Prof.	Marc	Thill	Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Brustzentrum	+496995332228	marc.thill@fdk.info
Universitätsklinikum Ulm AöR	Prittwitzstrasse 43, Mitte	Prittwitzstrasse 43	Ulm	89075	Germany	Dr.	Brigitte	Rack	Frauenklinik	+4973150058520	brigitte.rack@uniklinik-ulm.de
Kliniken der Stadt Koeln gGmbH	Neufelder Strasse 34, Holweide	Neufelder Strasse 34	Cologne	51067	Germany	Dr.	Myriam	Vincent	Brustzentrum Köln-Holweide	+4922189076700	vincentm@kliniken-koeln.de

Veröffentlichung der CTIS-Dokumente – Bsp.: GeparPiPPa

Germany - Authorised

Planned number of subjects

Clinical Trial Sites

Documents

Recruitment Arrangements

Proof of payment of fee

Proof of insurance cover or identification

Financial and other arrangements

Suitability of the facilities

Subject Information

Suitability of Investigator

Compliance with national requirements on Data Protection

Compliance with use of Biological samples

All Documents

Suitability of Investigator

Investigator CV

Title

M1_2021-06-30_GBG105_DEU_108_CV_PI_Rack Br_redacted

M1_2021-12-01_GBG105_DEU_216_CV_PI_Reinisch Ma_redacted

M1_2021-07-01_GBG105_DEU_239_CV_StudyExp_PI_Link Th_redacted

M1_2021-10-04_GBG105_DEU_287_CV_PI_Thill Ma_redacted

M1_2021-07-13_GBG105_DEU_289_CV_StudyExp_PI_Zahm DM_redacted

M1_2021-02-09_GBG105_DEU_351_CV_StudyExp_PI_Oskay-Oezcelik Gue_redacted

M1_2021-07-26_GBG105_DEU_391_CV_PI_Fasching Pe_redacted

M1_2021-07-06_GBG105_DEU_419_CV_StudyExp_PI_Steinke Si_redacted

M1_2021-07-05_GBG105_DEU_459_CV_PI_Heinrich Be_redacted

M1_2021-07-26_GBG105_DEU_609_CV_StudExp_PI_Vincent My_redacted

M1_2021-07-19_GBG105_DEU_760_CV_StudyExp_PI_Thomalla J_redacted

M1_2021-08-30_GBG105_DEU_876_CV_PI_Bjelic-Radicic Ve_redacted

M1_2021-07-07_GBG105_DEU_578_CV_PI_Kostara At_redacted

Veröffentlichung der CTIS-Dokumente – Bsp.: GeparPiPPa

SRH Wald-Klinikum Gera
Zentrum für klinische Studien



Curriculum Vitae

Study: GeparPippa

name: Dr. med. Dirk-Michael Zahn
address: SRH Wald-Klinikum Gera GmbH
Brustzentrum Ostthüringen
Straße des Friedens 122
07548 Gera
Germany
telephone: +49(0) 365 828 4151
fax: +49(0) 365 828 4112
mail: [redacted]

qualification:

31 Aug1991 Study of medicine at Friedrich-Schiller-University Jena/Germany
26 Mar 1997 Medical specialist in Gynecology and obstetrics Landesärztekammer
Thüringen/Germany
01 Sep 1997 Senior physician SRH Wald-Klinikum Gera GmbH, Frauenklinik/Germany
01 Oct 2002 Head physician Kreiskrankenhaus Altenburg, Frauenklinik/Germany
since 01 Jul 2004 Head of the breastcenter SRH Wald-Klinikum Gera GmbH/Germany
1987-2004 Investigational experience in laboratory work, dissertation, doctoral and
beginning of habilitation

further graduation:

07 Dec 2015 GCP-Training
27 May 2019 GCP Training specifically for Principal Investigator

Study Experience:

- since 1994 experience in clinical trials

Phase	Indication	Start	End	EudraCT No.	Function
III	breast cancer	2020	ongoing	2019-004100-35	Principal Investigator
II	breast cancer	2019	ongoing	2016-000418-31	Principal Investigator
III	breast cancer	2019	ongoing	2017-000981-31	Principal Investigator
II	breast cancer	2019	ongoing	2017-003667-35	Principal Investigator
III	breast cancer	2018	ongoing	2017-002771-25	Principal Investigator
NIS	breast cancer	2018	ongoing	/	Principal Investigator

Dr. med. Dirk-Michael Zahn

Version Jan 2021

Seite 1 von 2

SRH Wald-Klinikum Gera
Zentrum für klinische Studien



Phase	Indication	Start	End	EudraCT No.	Function
III	breast cancer	2017	ongoing	2016-004362-26	Principal Investigator
II	breast cancer	2016	2018	2015-002714-72	Principal Investigator
II	breast cancer	2016	ongoing	2015-003509-41	Principal Investigator
NIS AMG	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen	2016	2018	/	Principal Investigator
Register	Hirnmetastasen bei Brustkrebs	2015	ongoing	/	Principal Investigator
TOS	breast cancer	2015	ongoing	/	Principal Investigator
III	breast cancer	2014	ongoing	2013-001040-62	Principal Investigator
III	breast cancer	2014	ongoing	2013-003839-30	Principal Investigator
NIS AMG	breast cancer	2014	ongoing	/	Principal Investigator
AWB	Nahtmateriale	2013	2014	/	Principal Investigator
II	breast cancer	2013	ongoing	2012-003330-16	Principal Investigator
II	breast cancer	2013	2015	2012-000738-21	Principal Investigator
II	männliches Mamma-Ca	2012	ongoing	2009-015122-11	Sub Investigator
III	Metastatic Breast Cancer	2012	ongoing	2011-005334-20	Principal Investigator
IIIb	Metastatic Breast Cancer	2012	2014	2011-006111-62	Principal Investigator
II	breast cancer	2011	2016	2011-000553-23	Principal Investigator
AWB	Chemotherapie induzierte orale Mukositis	2005	2013	/	Principal Investigator

13.07.2021
date, signature [redacted] Zahn



Request for Information

- Inhaltliche Prüfung der Dokumente durch die Ethik
 - Inhaltliche Rückfragen (**Request for Information - RFIs**) über CTIS Portal
 - Beantwortung der Fragen über CTIS Portal
 - Kein Kontakt mit der Ethikkommission → EK unbekannt
- Wenn nur ein Zentrum die Anforderungen nicht erfüllt, wird die Genehmigung für das gesamte Land nicht erteilt!



Request for Information am Beispiel Cambria-1

Beispiel 1:

The written statement on the suitability of the clinical trial site shall be amended. The statement shall specify:

- a. Please confirm that procedures will be established in case clinical trials with similar inclusion and exclusion criteria with overlapping recruitment periods are conducted.
- b. Please confirm that SOPs are in place including process descriptions of the investigator-specific tasks (informed consent, staff selection, archiving of study documents, etc.).

Screenshot der Site Suitability Form - Vorlage

Are procedures established in case clinical trials with similar inclusion and exclusion criteria are conducted with overlapping recruitment periods? Yes/No

Quality assurance at the trial site

Please confirm that SOPs are in place including process descriptions of the investigator-specific tasks (informed consent, staff selection, archiving of study documents, etc.).
Yes/No

Request for Information am Beispiel Cambria-1

Beispiel 2:

The written statement on the suitability of the clinical trial site shall be completed. The statement shall include:

Appendix 2: Specific qualification requirements of the investigational team for this particular site PI shall be named.

Appendix 2

Title of the trial: xxx
Protocol code number: xxx
EudraCT number: xxx

Information on the required qualification of the members of the investigating team

All investigators and physicians of the investigating team will have completed regulatory training according to "Recommendations"² Yes/No

Members of the investigating team are typically individuals, who are required to have knowledge of the trial protocol, the investigator's brochure and/or other trial-related specifications to execute assigned activities and/or to assess diagnostic findings correctly and in accordance to GCP standard. Persons, who execute daily medical routine measures (e.g. measurement of blood pressure; standard diagnostic investigations); are not necessarily required to be members of the investigating team.

Function	Coding (Example)*	required qualification	<i>Please adapt the notes written in italics according to the particular study number.</i>
a: Investigator <i>(in the case of a personal exchange introducing new investigators into the team)</i>	1-15	(1) Profession	<i>Licensed physician</i>
		(2) Details of the clinical experience	<i>2 years of clinical experience in the indication under investigation (Please adapt to the trial accordingly to maintain the <u>the "Facharztstandard"</u> and explain if less experience is regarded as sufficient)</i>
		(3) Study-specific information	<i>Study-specific requirements are to be defined (e. g. compulsory participation in study-specific training modules):</i> _____



Fragen?...

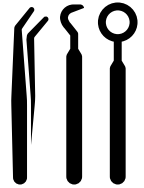


**EU Verordnung 2017/745 über Medizinprodukte
und
EU Verordnung 2017/746 über In-vitro Diagnostika**

Anna Huber, Junior Clinical Project Manager



EU Verordnung 2017/745 & EU Verordnung 2017/746



- **EU Verordnung 2017/745 über Medizinprodukte**

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

- In Kraft getreten am 25. Mai 2017, **gültig seit 26. Mai 2021**
- Ersetzt Richtlinie 93/42/EWG (Medizinprodukte) & Richtlinie 90/385/EWG (aktive implantierbare Medizinprodukte)

- **EU Verordnung 2017/746 über In-vitro Diagnostika (IVDR)**

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

- In Kraft getreten am 25. Mai 2017, **gültig seit 26. Mai 2022**
- Ersetzt Richtlinie 98/79/EG (In-vitro Diagnostika)



➔ Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz (MPDG)



EU2017/746 - In-vitro Diagnostika – Einreichungsprozess

- Einreichung über **D**eutsches **M**edizinprodukte-**I**nformations- und **D**atenbanksystem (DMIDS)
- DMIDS kommuniziert direkt mit BfArM, allen EKs und lokalen Behörden → Nur 1 Einreichung nötig
- Zentren werden in DMIDS angelegt und mit den entsprechenden EKs und Landesbehörden verknüpft
- Bewertung durch Ethikkommissionen:
 - lokale EKs bewerten die Eignung der jeweiligen Prüfzentren
 - zentrale EK bewertet die Studie und die Prüfzentren, für die sie zuständig ist
- Nach positiver Bewertung durch die EKs wird der Antrag automatisch an das BfArM weitergeleitet und dort bewertet

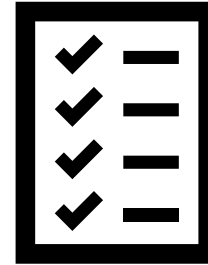
Gemeinsamkeiten & Unterschiede CTIS & DMIDS Einreichung

CTIS-Einreichung (AMG)	DMIDS-Einreichung (IVDR/MPDG)
National Coordinator	Leiter der klinischen Prüfung (LKP)
Prüfplan für Medikamentenstudie (Clinical Study Protocol - CSP)	Prüfplan zu In-Vitro Diagnostik (Clinical Performance Study Plan - CSPS)
IB des Prüfprodukts (Medikation)	IB der In-Vitro Diagnostika
Dokumente des Hauptprüfers	Dokumente <u>aller</u> beteiligter Ärzte
Studienerfahrung mit Fokus auf AMG-Studien (EudraCT- / EU Clinical Trial Number)	Studienerfahrung mit Fokus auf IVDR-Studien (EUDAMED Nummer)

- Alle Prüfärzte benötigen ein IVDR-Zertifikat
- Neben EudraCT & EU Clinical Trial Number auch EUDAMED Nummer in der Studienerfahrung listen

- **Von allen Prüfern:**

- Lebenslauf
- Studienerfahrung
- GCP-Zertifikate
- IVDR-Zertifikate



- **Nur vom Hauptprüfer**

- Site Qualification Form (SQF) – IVD-Part
- Protokollunterschriftenseite
- Bestätigung über Erhalt der IB (IB AoR)





Fragen?...

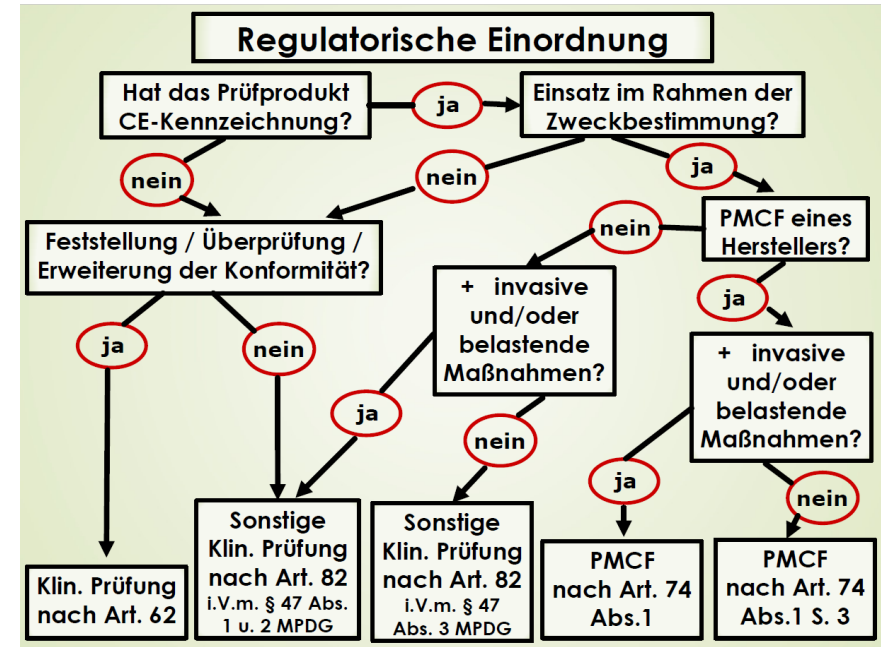
HERZLICHEN
DANK!

EU2017/746 - In-vitro Diagnostika – Bsp.: Cambria-1 (1)

BfArM Entscheidungsbaum:

https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Aufgaben/Klinische-Pruefungen-und-Leistungsstudien/Klinische-Pruefungen/_node.html;jsessionid=9364516859B3FF20D418C6171049D977.internet281

Abbildung nach Prof. Racke (EK Bonn und EK Nordrhein)



EU2017/746 - In-vitro Diagnostika – Bsp.: Cambria-1 (2)

- **Verwendeter Test:**
Ki-67 IHC MIB-1 pharmDx von Dako Omnis
- **CE-Zertifizierung für EU liegt noch nicht vor**

