

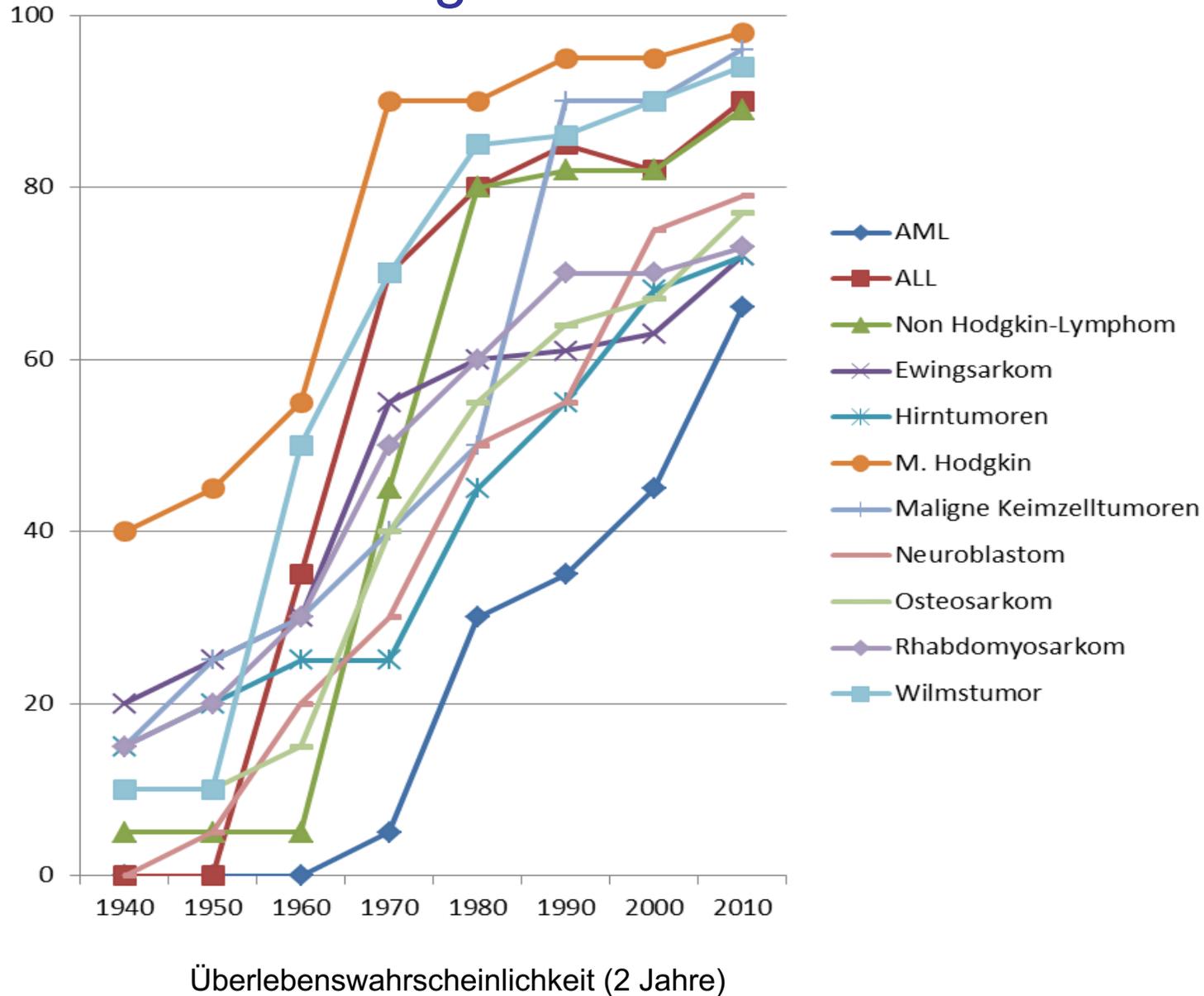
Bedeutung von krankheitsbezogenen Registern in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Münster

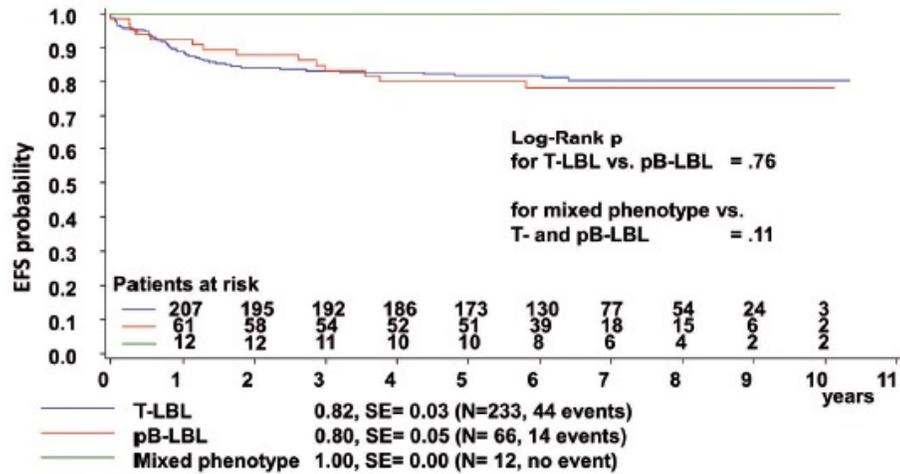
Bedeutung von krankheitsbezogenen Registern in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

- Struktur der GPOH
- Nutzen der Strukturen der GPOH für die Qualitätssicherung und Patientenversorgung
- Probleme bei der Abgrenzung von Registern und klinischen Studien/Prüfungen
- Veränderungen der GPOH-Struktur ab März 2023
- Zusammenfassung und Perspektive

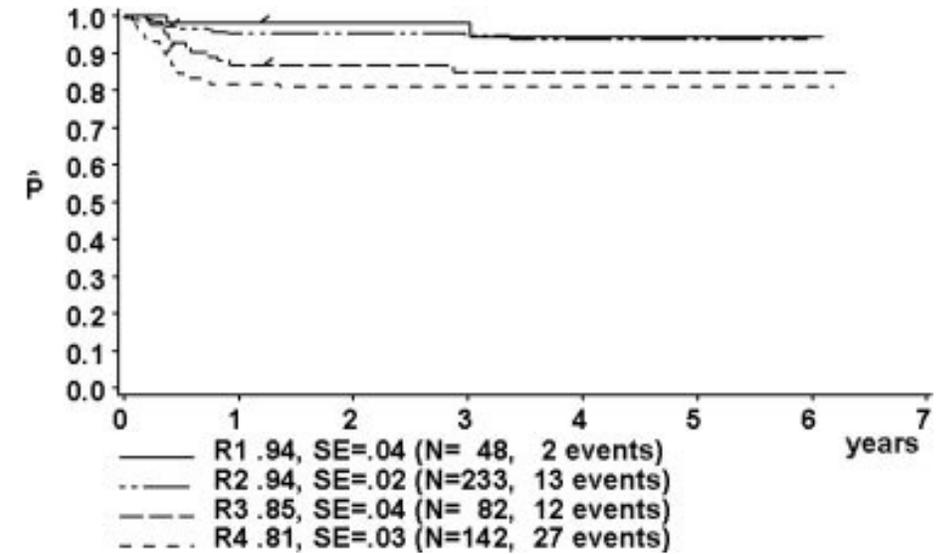
Ergebnisse strukturierter Therapieoptimierung der Kinderonkologie in Deutschland



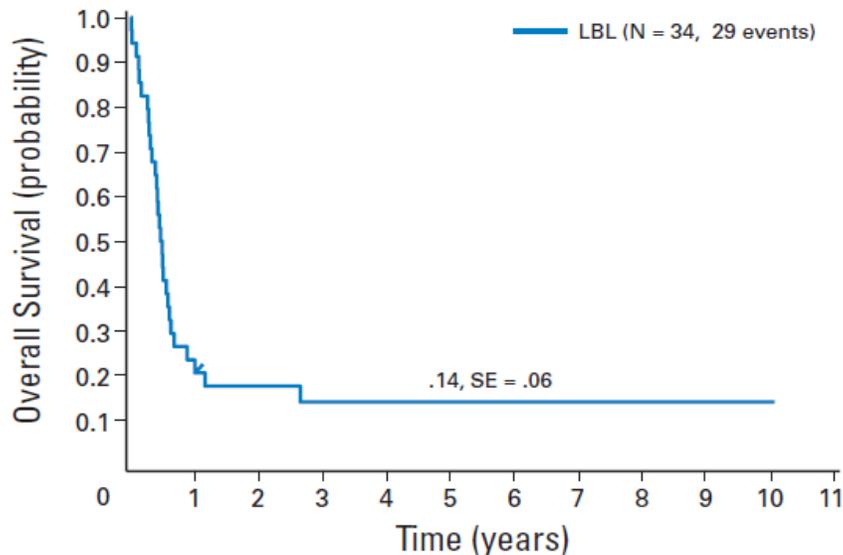
Motivation für Register, Studien und Prüfungen in der GPOH an Beispielen an der NHL-BFM Studiengruppe



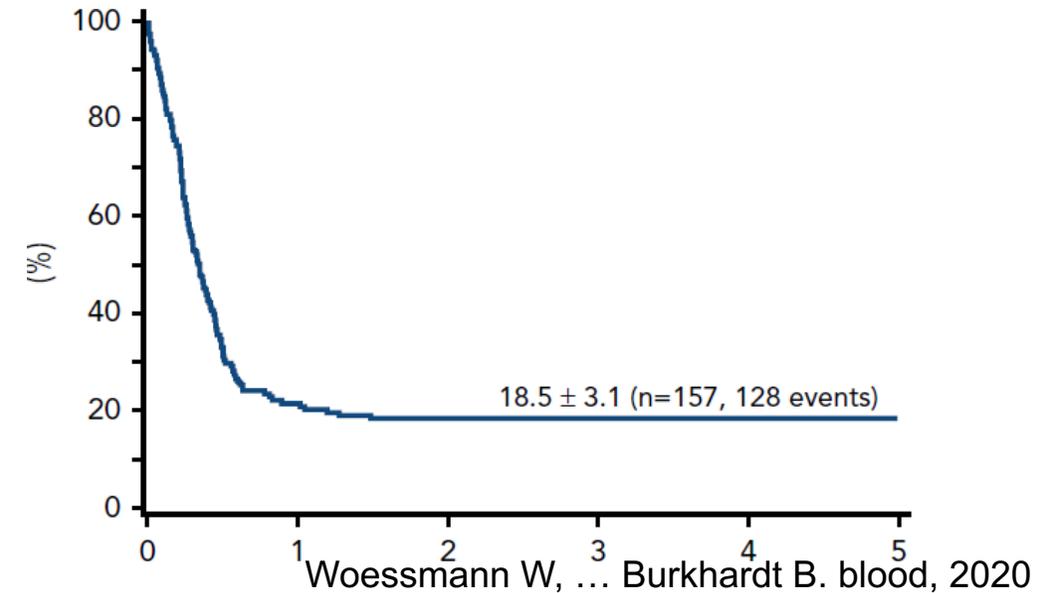
Landmann E et al., Haematologica, 2017



Woessmann W, ...Burkhardt B,... et al., blood, 2005

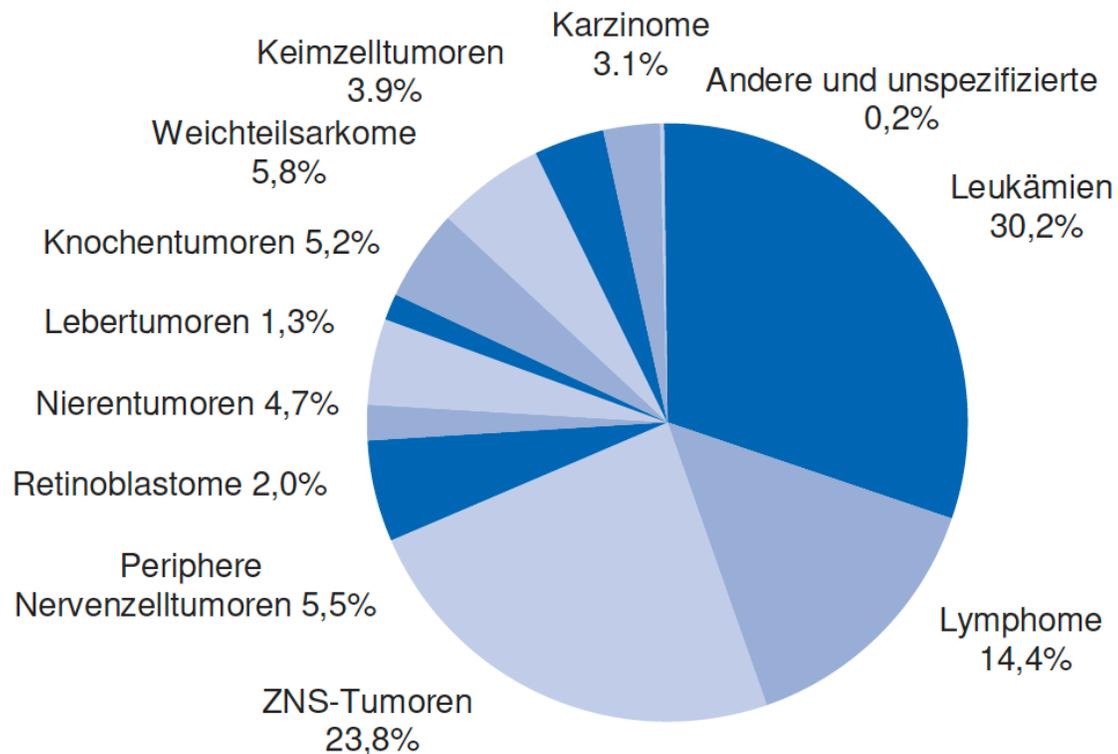


Burkhardt B et al., JCO, 2009



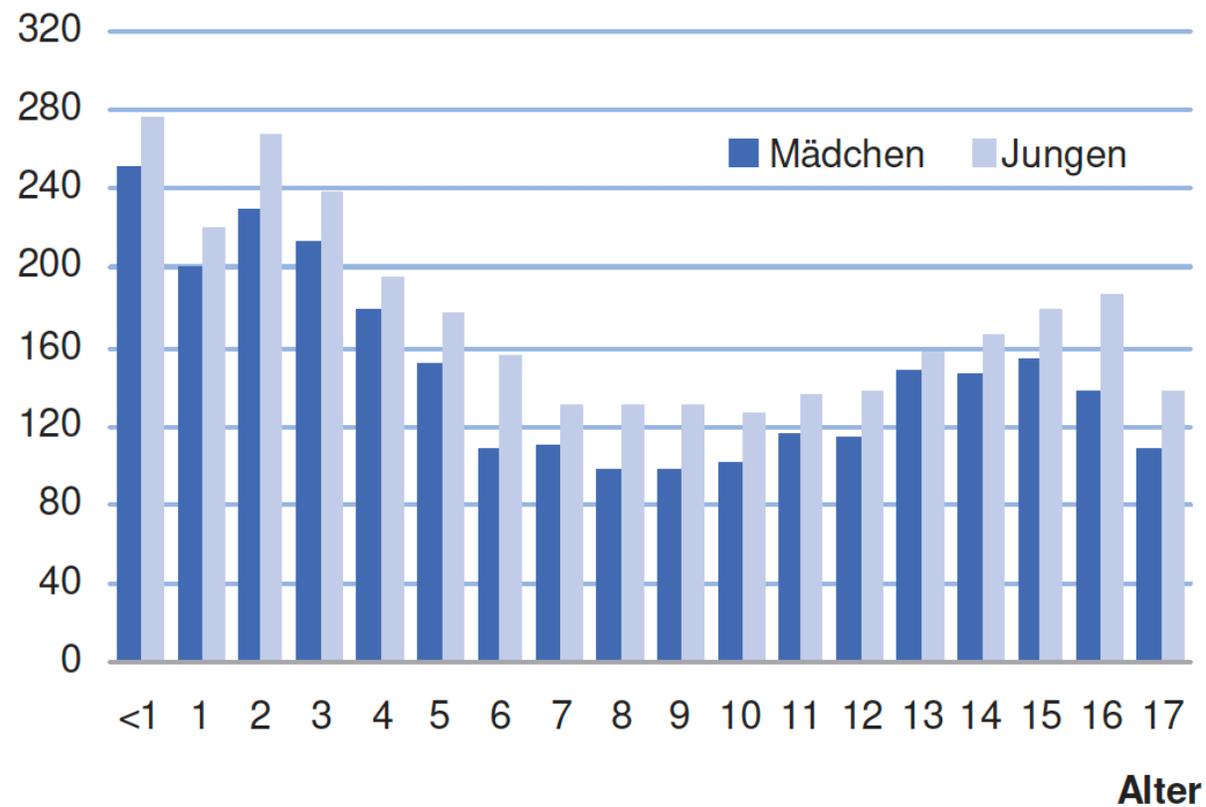
Woessmann W, ... Burkhardt B. blood, 2020

Relative Häufigkeiten der an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Diagnose-Hauptgruppen*



ZNS: Zentrales Nervensystem

Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsrate pro 1 Million*



*2009-2017, basierend auf insgesamt 19254 unter 18-jährigen Patienten

„Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006 In-Kraft-Treten am 1. Januar 2007

Dtsch Arztebl 2006; 103(50): A-2062 / B-1774 / C-1718

Bedeutung der GBA Vereinbarung Kinderonkologie

- Zweck und Ziele: Sicherung und Verbesserung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität, Versorgung und Überlebenswahrscheinlichkeit
- Definition von Zentren für pädiatrisch-hämato-onkologische Versorgung
- infrastrukturelle Anforderungen an die Zentren
- Verpflichtung zur Diagnosesicherung über Referenzlabore der Studiengruppe
- wenn immer möglich, Einbringung von Patienten in klinische Studien
- Verpflichtung zur Meldung ans Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsklinikum Mainz
- teilnehmende Zentren der GPOH müssen „GBA-Kriterien“ erfüllen

Bedeutung von krankheitsbezogenen Registern in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

[Onkologische Studien und Register](#)

[Hämatologische Studien und Register](#)

[Abgeschlossene Studien/Register](#)

[Klinische Phase I/II Studien](#)

[↓ Studienregularien der GPOH, Stand:
18.05.2022 \(173KB\)](#)

[↓ Regeln /Statuten für Studien/Register-
begleitende Biomaterialbanken der GPOH
vom 18.05.2022 \(116KB\)](#)

[GPOH](#) / [Studienportal](#)

Studienportal

Die GPOH sieht in der Förderung von Therapiestudien eine ihrer wesentlichen Aufgaben. Die Behandlung nach Therapieoptimierungsstudien gilt national und international als Standard der Patientenversorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie.

Um Kinder und Jugendlichen auch den Zugang zu neuen Medikamenten zu ermöglichen, nehmen ausgewählte Kinderkliniken auch an frühen klinischen Phase I/II Studien teil, die die Zulassung neuer Therapien für die Kinderonkologie verfolgen.

Regeln für kooperative Studiengruppen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (GPOH-Studienregeln)

11. Fassung, Version vom 18.05.2022 (Ausgearbeitet von GPOH-Vorstandsarbeitsgruppe: B. Burkhardt, G. Cario, U. Dirksen, D. Reinhardt, S. Rutkowski und A. von Stackelberg).

Inhaltsverzeichnis

Präambel

§ 1 Definitionen

§ 2 GPOH-Studiengruppen

§ 3 Leiter/in einer GPOH-Studiengruppe

- (1) Fachliche Qualifikation
- (2) Strukturelle Voraussetzungen
- (3) Aufgaben und Pflichten
- (4) Wahl
- (5) Internationale Studien
- (6) Dauer der Amtsperiode

§ 4 Studienkommission

- (1) Zusammensetzung
- (2) Benennung
- (3) Aufgaben der Studienkommission
- (4) Aufgaben der Studienkommissionsmitglieder
- (5) Dauer der Mitgliedschaft
- (6) Anzeige der Studienkommission

§ 5 Teilnehmende Kliniken

- (1) Teilnahme von Studienkliniken/Prüfzentren
- (2) Rechte
- (3) Pflichten
- (4) Dauer der Teilnahme
- (5) Internationale Studien

§ 6 Studien-/Registerdaten

§ 7 Studienförderung

§ 8 Interdisziplinarität

§ 9 Arbeitsgemeinschaften der GPOH

§ 10 Publikationsregeln

§ 11 Inkrafttreten

Teilnehmende Kliniken der NHL-BFM Gruppe in Deutschland beispielhaft für die GPOH

ca 55 Zentren in Deutschland
überwiegend Universitätskliniken
nur Krankenhäuser, keine Niedergelassenen



Sicherung der Qualität in den GPOH-Studiengruppen am Beispiel der NHL-BFM Studiengruppe



Referenzpathologien
Kiel (Prof. Klapper, Prof. Oschlies)
Würzburg (Prof. Rosenwald)



Referenzlabor für Immunologie
Kiel (Prof. Brüggemann)



Referenzlabor für Zytomorphologie, MRD
Hamburg (Prof. Wößmann)



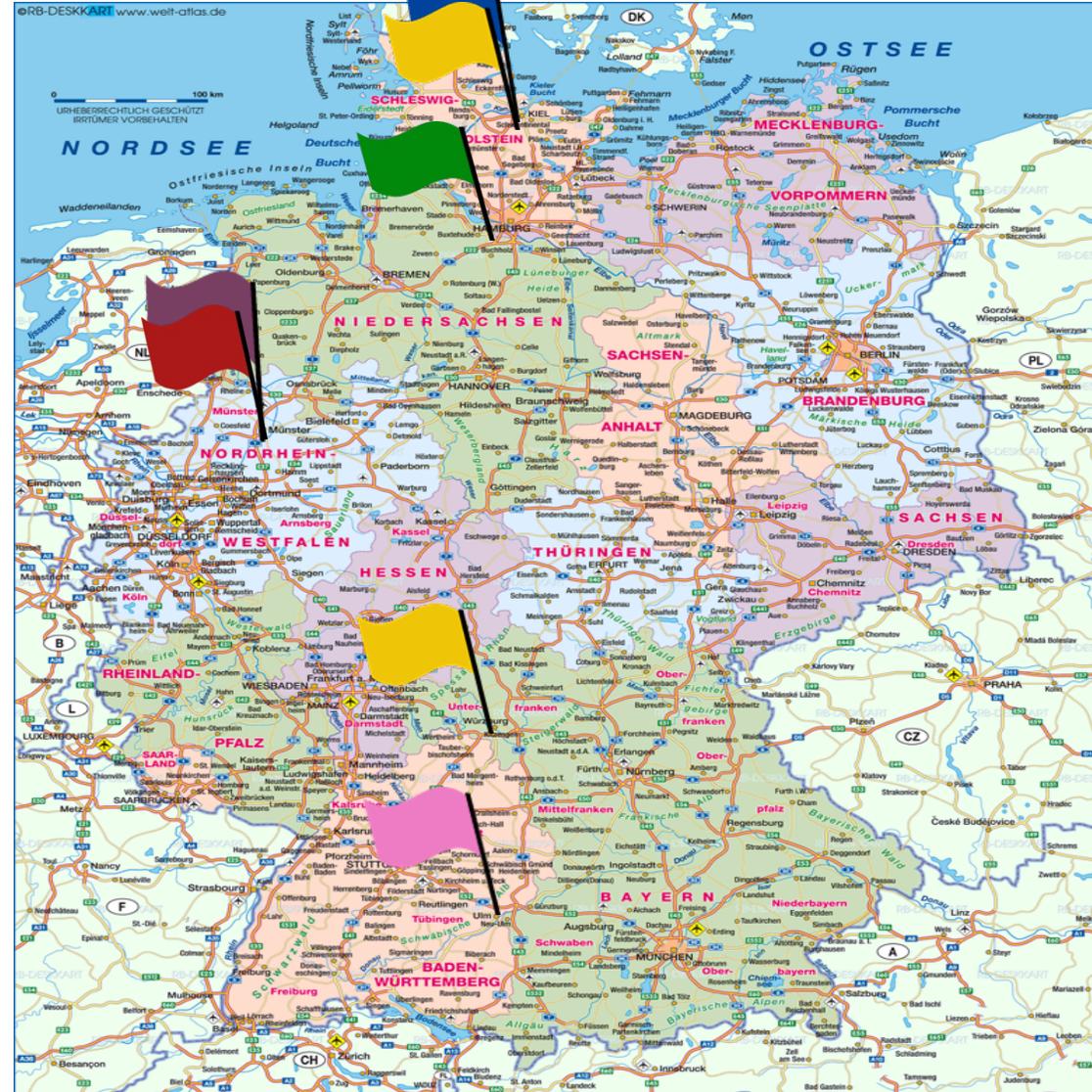
Referenzlabor für Molekulargenetik
Münster (Prof. Burkhardt)



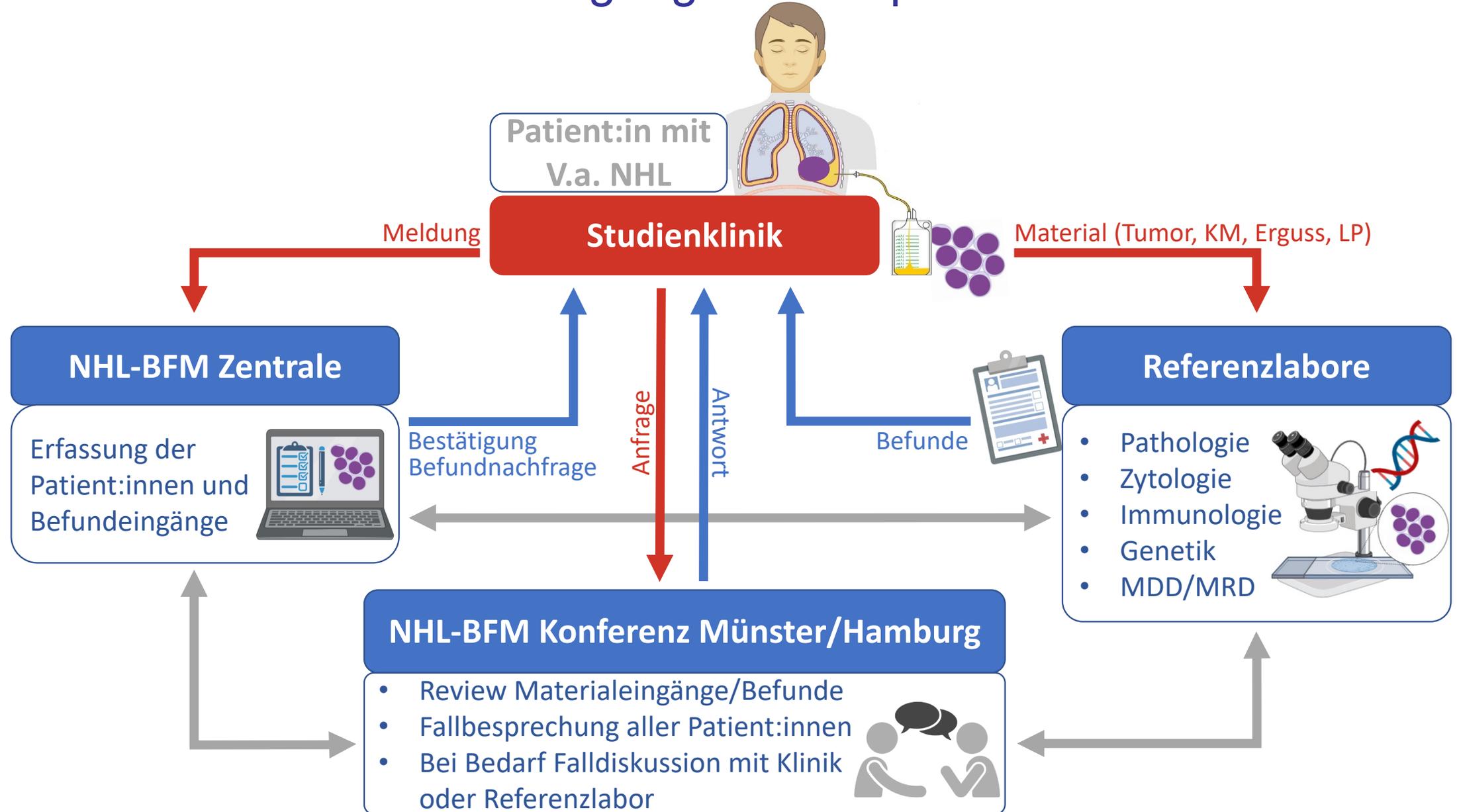
Referenzlabor für Immunrekonstitution
Münster (Prof. Burkhardt)



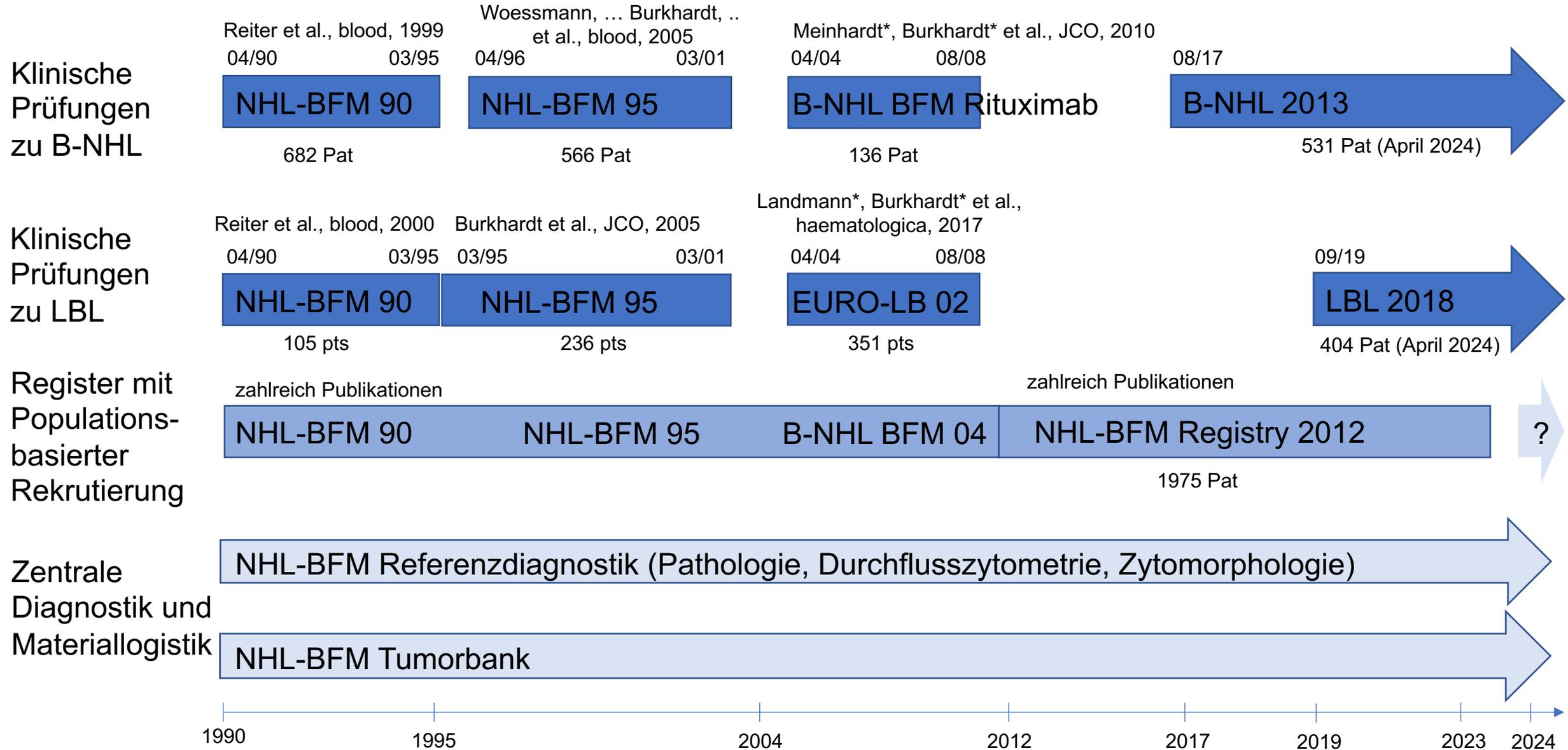
Referenzlabor für Genetik
Ulm (Prof. Siebert)



Nutzen der Strukturen der GPOH für Qualitätssicherung und Patientenversorgung am Beispiel NHL



Struktur aus Registern und Studien am Beispiel der NHL-BFM Gruppe



Abgrenzung zwischen Registern und klinischen Studien/Prüfungen

Im März 2023: BfArM Bescheid an GPOH-Studiengruppenleiter bzgl. eines Registers



Abgrenzung zwischen Registern und klinischen Studien

Zahl der klinischen Prüfungen (nur IIT) der GPOH: 15

Zahl der Register: 31

Zahl der geschlossenen/angehaltenen Register in 2023/2024: 13

Zahl der wieder-eröffneten Register (Stand 13.06.24): 1

Abgrenzung zwischen Registern und klinischen Studien

- Interne Zusammenfassung der GPOH

Einstufung der „normalen klinischen Praxis“ bzw. Erfassung von Daten zum „Off-Label“ Use

Ein wesentliches Kriterium, dass eine klinische Prüfung in Abgrenzung zu klinischen Studien bzw. Registern qualifizieren kann, ist die Einschätzung, ob die vorab im Protokoll bestimmte Behandlungsstrategie der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht oder nicht.

Was als „normale“ klinische Praxis anzusehen ist, ist in Art. 2 Abs. 2 Nr. 6 EU-VO 536/2014 legaldefiniert: „normale klinische Praxis“ ist das Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird“. Im Questions and Answers Document – Regulation (EU) 536/2014 – Version 5 (January 2022) (Abruf 26.04.2023) führt die EMA hierzu noch weiter aus, diese überträgt in Question 1.9 „What is not considered as “normal clinical practice“?“ Abs.31 die Entscheidungskompetenz in Bezug auf die Erfassung von Off-Label-Use von Arzneimitteln den jeweiligen Mitgliedstaaten. D.h. für Deutschland, dass hier die jeweils zuständigen Landesbehörden entscheiden, ob eine etablierte Off-Label-Anwendung grundsätzlich als Teil der normalen klinischen Praxis angesehen wird und in einer nicht-interventionellen Studie untersucht werden kann oder nicht. Die Landesbehörden können nach § 21 Abs. 4 AMG ggf. die Entscheidung auf die entsprechend zuständige Bundesoberbehörde übertragen.

In den „Gemeinsame[n] Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach § 63f Arzneimittelgesetz“ vom 15. Dezember 2022 (Abruf 26.04.2023) wird die Möglichkeit der Erfassung des Off-Label Use konkretisiert. Dort heißt es konkret (S.3):

„Die medikamentöse Behandlung entspricht bei nichtinterventionellen Studien der normalen klinischen Praxis. Diese Vorgabe bedingt, dass die Arzneimittel zugelassen sein müssen und gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet werden. Die Beobachtung der Anwendung von zugelassenen bzw. genehmigten Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen, Population und/oder Posologie (Off-Label-Use) ist in nichtinterventionellen Studien nicht zulässig. Der Off-Label-Use wird in Deutschland regelhaft nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Folglich entspricht eine solche Behandlungsstrategie nicht der normalen klinischen Praxis. Eine Ausnahme stellt lediglich ein vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) anerkannter Off-Label-Use eines zugelassenen Arzneimittels aufgrund einer Stellungnahme der beim BfArM eingerichteten Expertengruppen gemäß §§ 35c Absatz 1 i.V.m. 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) dar. Entsprechende Wirkstoffe und Anwendungen sind in der Richtlinie des G-BA über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung gelistet. Die in Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie gelisteten Arzneimittel können in den genannten nicht zugelassenen Anwendungsgebieten unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nichtinterventionellen Studien untersucht werden.“

Die Beobachtung von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use führt somit grundsätzlich zur Einordnung des Vorhabens in eine klinische Prüfung gem. Art. 2 Abs. 2 Nr. 2 EU-VO 536/2014, soweit nicht die soeben beschriebene Ausnahme vorliegt.

Als Konsequenz sollte also präzise geprüft werden, ob die im Rahmen des Registers aufgezeichnete Arzneimittelgabe und etwaige Toxizität sich innerhalb oder außerhalb der Zulassung bewegen, um eine einfachere Bewertung der regulatorischen Einordnung im Rahmen von Auswertungen zu erreichen.

Fazit:

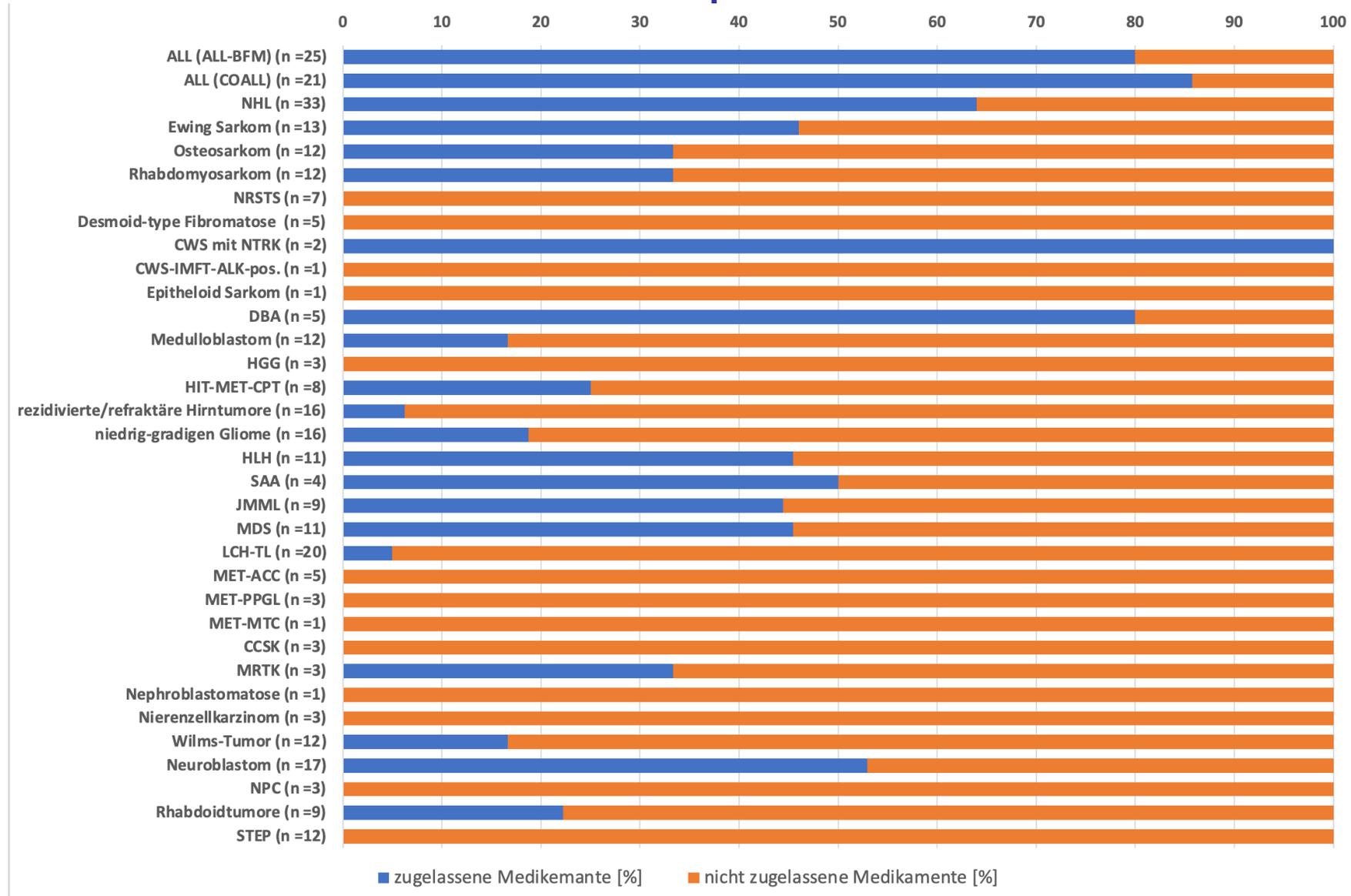
- Keine Datenerhebung zu Wirksamkeit oder Nebenwirkungen in Registern
- NIS würden dies in gewissem Rahmen erlauben
- Voraussetzung für NIS: AM für Indikation und Altersgruppe zugelassen oder in Anlage VI A gelistet

Zulassungsstatus von AM für Standardtherapien der GPOH

1	GPOH Studien- gruppe	Diagnose	Therapie primär (1)/ bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung (2)/ Drittlinie (3)/ allo-HSCT (4) bzw. auto-HSCT (5)	Wirkstoff	Applikationsweg	Quelle: Fachinformation des Arzneimittels	Tumorentität als Anwendungsgebiet?		bei zugelassenen Indikationen		Kinder/Jugendliche Anwendungs- Fachinformatio
					iv (1), oral (2), intrathekal/ventrikulär (4)		für Erwachsene	für Kinder	Dosierungsempfehlungen für Kinder	Altersbeschränkungen	
2	ALL-BFM	ALL	1	6-Mercaptopurin		Mercaptopurin Holsten 50 mg Tabletten	Ja	ja	ja	keine	ja
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

- Studiengruppe
- Diagnose
- Therapie primär, Rezidiv, Drittlinie, allo oder auto-HSCT
- Wirkstoff
- Applikationsweg (iv, oral, intrathekal/intraventrikulär)
- Quelle (Fachinformation)
- Tumorentität als Anwendungsgebiet: Zulassung Erwachsene? Kinder?
- Bei zugelassenen Indikationen: Dosisempfehlung für Kinder? Altersbeschränkung?
- Kinder/Jugendliche explizit im Anwendungsgebiet in der Fachinformation erwähnt?
- Literatur und Referenzen
- Fazit
- Offene Fragen und Kommentare

Zulassungsstatus oder Listung in Anlage VI A von AM für Standardtherapien der GPOH



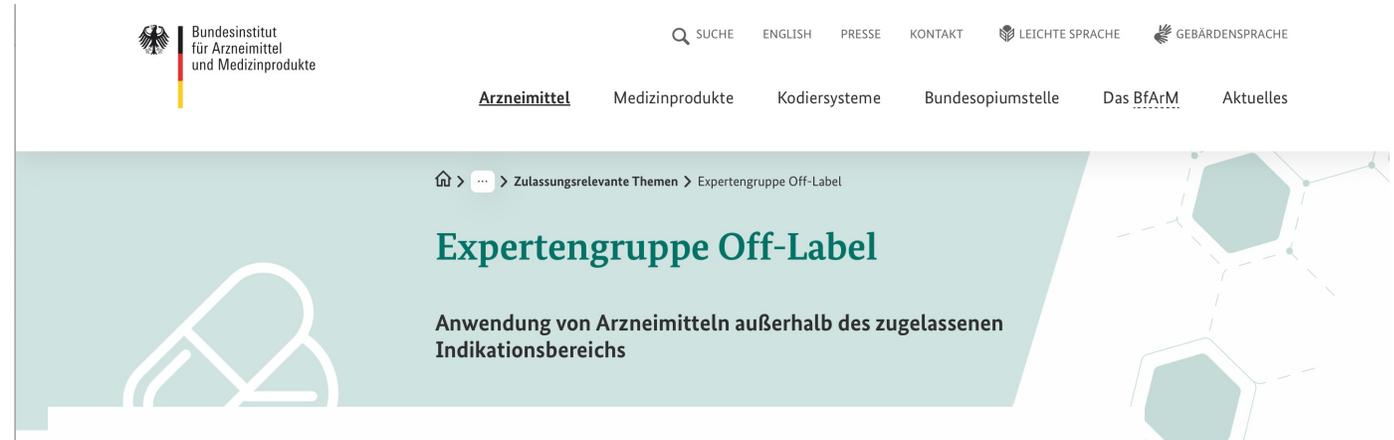
Abgrenzung zwischen Registern und klinischen Studien

Anlage VI A und Expertengruppe Off Label Use des BfArM

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel- Richtlinie



Verordnungsfähigkeit von zugelassenen
Arzneimitteln in nicht zugelassenen
Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)



Methodenpapier

Die früheren Expertengruppen Off-Label haben ein Methodenpapier erarbeitet, welches als Vorlage für die Bewertungen bzw. zur Extraktion von Therapiestudien zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über den Off-Label Gebrauch von zugelassenen Arzneimitteln verwendet wird.

Fazit:

- Keine Datenerhebung zu Wirksamkeit oder Nebenwirkungen in Registern
- NIS würden dies in gewissem Rahmen erlauben
- Voraussetzung für NIS: AM für Indikation und Altersgruppe zugelassen oder in Anlage VI A gelistet
- weit überwiegende Zahl der GPOH-Standardtherapien nicht als NIS umsetzbar
- deutliche Reduktion nur Nutzbarkeit der GPOH-“Register“ für Evidenzgenerierung und Qualitätssicherung der Patientenversorgung



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG



Bundesministerium
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

Leitfaden zur Abgrenzung klinische Studie – nichtinterventionelle Studie – sonstige Studie

- An den Prüfungsteilnehmern werden **keine** diagnostischen oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.
- Die Prüfpräparate müssen folgende Voraussetzungen erfüllen:
 - Die Prüfpräparate sind in Österreich zugelassen und werden nicht verändert.
 - Die Verwendung der Prüfpräparate stellt eine in Österreich evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Präparate untermauert ist. Diese evidenzbasierte Verwendung ist durch die (etwa nach Universitätsrecht oder KAKuG) zuständigen Ethikkommissionen zu prüfen.

Bedeutung von krankheitsbezogenen Registern in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie für die Evidenzgenerierung außerhalb klinischer Studien

Vorteile und Leistungen

- Regeln der GPOH und etablierte Infrastruktur der GPOH
- GBA Beschluss „Kinderonkologie“
- hoch entwickelte und stabile Infrastruktur
(Diagnostik, Dokumentation, Prüfzentrenqualifikation, Nachsorge etc.)
- Dokumentation (Patientencharakteristika, Diagnostik, Therapie, Outcome)
über RDE System MARVIN (GPOH einheitlich)
- kontinuierliche und populationsbasierte Rekrutierung (mind. Deutschland)

- etablierte und bzgl. Wirkung und Nebenwirkung bekannte Standardtherapie
- Studiengruppenleitung umfasst Registerleitung und Leitung klinischer Studien/Prüfungen
- Kenntnis über „medical needs“ und internationale Kooperationen mit festen Partnern
- etablierte Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität (z.B. zentrales Monitoring etc.)
- Generierung von RWD
- zahlreiche erfolgreiche translationale Forschungsprojekte
- Datenabgleich (Fälle) mit Kinderkrebsregister
- Langzeit Follow-up über Kinderkrebsregister

Bedeutung von krankheitsbezogenen Registern in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie für die Evidenzgenerierung außerhalb klinischer Studien

Herausforderungen bzw. Forderungen

- Klärung der Abgrenzung von Registern und klinischen Studien/Prüfungen im Sinne der Patienten
- Zulassungsstatus von Medikamenten der klinischen Praxis
- Definition der „klinischen Praxis“
- Finanzierung der Registerstruktur (zentral und in den teilnehmenden Zentren)
- Implementierungsprozedere
 - Aufwand durch Verfahren in bis zu 49 EK und 50-60 Verwaltungen
 - uneinheitliche Anforderungen und Bewertung
 - fehlende „Rechts-“ Sicherheit

Bedeutung von krankheitsbezogenen Registern in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

Vielen Dank!