

Klinische Prüfungen von Medizinprodukten

Medizinprodukteentwicklung unter der Medical Device Regulation aus
Sicht einer Überwachungsbehörde

Klinische Prüfung von Medizinprodukten

Anwendbares Recht

- VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5.04.2017 –MDR-
- Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz) vom 28.04.2020 zuletzt geändert am 28.06.2022 –MPDG-
- DIN EN ISO 14155:2020 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis
- Berufsordnung –Ärzte-
- Deklaration von Helsinki

Klinische Prüfung von Medizinprodukten

Definition

- **systematische** Untersuchung, bei der einer oder mehrere menschliche **Prüfungsteilnehmer** einbezogen sind und die zwecks Bewertung der **Sicherheit** oder **Leistung** eines Produkts durchgeführt wird
(Art. 2 Nr. 45 MDR)
- systematische Prüfung an einem oder mehreren *Prüfungsteilnehmern*, die vorgenommen wird, um die *klinische Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit* oder **Sicherheit** eines *Medizinprodukts* zu bewerten
(DIN EN ISO 14155 Nr. 3.9)

➔ **Nach MDR nur wenn zur Bewertung der Sicherheit oder Leistung!**

Klinische Prüfung von Medizinprodukten

Erfordernis

- „klinische Bewertung“ bezeichnet einen systematischen und geplanten Prozess zur **kontinuierlichen Generierung, Sammlung, Analyse und Bewertung der klinischen Daten** zu einem Produkt, mit dem Sicherheit und Leistung, einschließlich des klinischen Nutzens, des Produkts bei vom Hersteller vorgesehener Verwendung überprüft wird. (Art 2. Nr. 44 MDR)
- Die klinische Bewertung und die dazugehörigen Unterlagen sind **während des gesamten Lebenszyklus** des Produkts anhand der klinischen Daten zu aktualisieren. (Art. 61 Abs. 11 MDR)

➔ Vor (Art 62 MDR) und nach dem Inverkehrbringen (Art 74 MDR)

Klinische Prüfung von Medizinprodukten

Einteilung nach MDR

Klinische Prüfung nach MDR (Beurteilung Sicherheit und Leistung)

**„Klinische Prüfung zum Zwecke der Konformitätsbewertung“
klinischen Daten sind für das
Konformitätsbewertungsverfahren bestimmt**

**„Sonstige klinische Prüfung“
klinischen Daten sind nicht für
Konformitätsbewertungsverfahren
bestimmt.**

Ohne CE-Kennzeichnung

Mit CE -Kennzeichnung

Mit CE oder ohne CE-Kennzeichnung

Zur Feststellung der Leistung,
des Nutzens oder der
Sicherheit

Klinische Nachbeobachtung,
innerhalb der
Zweckbestimmung

KP dient der Beantwortung
wissenschaftlicher oder anderer
Fragestellungen

Art. 62 MDR

Art. 74 MDR

Art. 82 MDR

Klinische Prüfung vor dem Inverkehrbringen

Übersicht

- Art. 62 MDR
- Meldung bei der Behörde unterscheiden sich je nach Klasse
Klasse I und IIa nicht invasiv → Anzeige bei der BoB (§ 31 (1) MPDG)
Klasse IIa invasiv, IIb und III → Genehmigung durch BoB (§ 31 (2) MPDG)
- Benötigt eine zustimmende Stellungnahme einer Ethikkommission
- Anforderungen der Art. 62-81 und der Anhang XV MDR , §§ 20-46 und §§ 62-67 MPDG sind einzuhalten.
- Die gute klinische Praxis muss eingehalten werden (Anh. XV Kap. I Nr. 2.7 MDR)
- Kommunikation mit Behörden bis EUDAMED funktioniert über DMIDS

Klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen

Übersicht

- Art. 74 MDR
- PMCF
- Voraussetzungen für den Beginn und die Durchführung unterscheiden sich je nach dem ob es zusätzliche belastende oder invasive Verfahren für den Prüfungsteilnehmer gibt
- Kommunikation mit Behörden bis EUDAMED funktioniert über DMIDS

KP nach dem Inverkehrbringen mit zusätzlichen Belastungen

Anforderungen nach der MDR

- Voraussetzungen für den Beginn mit zusätzlichen belastenden oder invasiven Verfahren
➔ Anzeige bei der BoB und (Art. 74 S. 1 MDR) und zustimmende Stellungnahme der Ethik-Kommission (EK) (Art. 64 (4) b MDR).
- Anforderungen an die Durchführung aus der MDR
 - Art 62 (4) Buchstaben
 - b (keine ablehnende Stellungnahme einer EK)
 - c (SP oder sein Vertreter in der EU)
 - d (Schutzbedürftige angemessen geschützt (Art. 64-68 MDR))
 - e (Nutzen für Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken und Nachteile)
 - f (Einwilligung nach Aufklärung)
 - g (Prüfungsteilnehmer hat Kontaktdaten eine Informationsstelle erhalten)
 - h (körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz seiner personenbezogenen Daten bleiben gewahrt)
 - i (möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und sonstigen Risiken)
 - j (qualifizierter Prüfer)
 - k (keine Beeinflussung der Prüfungsteilnehmer)
 - Art. 75 (Anzeigen von Änderungen während der KP)
 - Art. 76 (Korrekturmaßnahmen durch die Behörden)
 - Art. 77 (Informationspflichten des Sponsors)
 - Art. 80 (5) Meldungen Vorkommnissen und Produktmängel
 - einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XV.
- Die gute klinische Praxis ist einzuhalten (Anh. XV Kap. I Nr. 2.7 MDR)

KP nach dem Inverkehrbringen mit zusätzlichen Belastungen Anforderungen (zusätzlich oder präzisierend) an die Durchführung nach MPDG

- § 25 Vertreter
- § 26 Versicherung
- § 27 Verbot der Durchführung bei untergebrachten Personen
- § 28 Einwilligung in die Teilnahme
- § 29 Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten
- § 30 Prüfer, Hauptprüfer Leiter
- § 62 Pflichten des Prüfers oder des Hauptprüfers
- § 65 Verarbeitung und Pseudonymisierung personenbezogener Daten
- § 66 Eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen
- § 70 Kontaktstelle

KP nach dem Inverkehrbringen ohne zusätzlichen Belastungen

Übersicht

- Entsprechen den „alten“ klinischen Prüfungen nach § 23b MPG
- Voraussetzungen für den Beginn ohne zusätzlichen belastende oder invasive Verfahren
→ keine nach MDR und MPDG, aber ethische Beratung nach Berufsordnung.
- **Anforderungen an die Durchführung werden in Europa unterschiedlich ausgelegt!**
Art. 74 (1) letzter Satz MDR:

„Für klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gelten Art. 62 (4) b bis k und m, die Art. 75 bis 77 und Art. 80 (5) sowie die einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XV.“

→ Gilt für alle KP nach dem Inverkehrbringen oder

→ Gilt nur für KP nach dem Inverkehrbringen mit zusätzlichen Belastungen

Sonstige klinische Prüfungen

Übersicht

- Art. 82 MDR
- Definition nach § 3 Nr. 4 MPDG:
 - Klinische Prüfung, die
 - nicht Teil eines systematischen und geplanten Prozesses zur Produktentwicklung oder der Produktbeobachtung eines gegenwärtigen oder künftigen Herstellers ist,
 - nicht mit dem Ziel durchgeführt wird, die Konformität eines Produktes mit den Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 nachzuweisen,
 - der Beantwortung wissenschaftlicher oder anderer Fragestellungen dient und
 - außerhalb eines klinischen Entwicklungsplans nach Anhang XIV Teil A Ziffer 1 Buchstabe a der Verordnung (EU) 2017/745 erfolgt;
- Voraussetzungen für den Beginn und die Durchführung unterscheiden sich je nach dem ob es zusätzliche belastende oder invasive Verfahren für den Prüfungsteilnehmer gibt (§ 47 (2) MPDG)
- Die gute klinische Praxis sollte eingehalten werden.

Sonstige KP mit zusätzlichen Belastungen

Anforderungen nach MDR

- Prüfprodukte mit CE und zusätzlicher Belastung oder ohne CE unabhängig ob zusätzliche Belastungen!!
- Voraussetzungen für den Beginn mit zusätzlichen belastende oder invasive Verfahren
➔ Anzeige bei der BoB und zustimmende Stellungnahme der Ethik-Kommission (EK) und (§ 47 (2) MPDG)
- Anforderungen an die Durchführung aus der MDR
 - Art. 62 (2) Sponsor oder Vertreter in der EU
 - Art. 62 (3)
 - Schutz der Rechte, der Sicherheit, der Würde und des Wohls der Prüfungsteilnehmer ist gewährleistet und hat Vorrang vor allen sonstigen Interessen;
 - gewonnene klinischen Daten sind wissenschaftlich fundiert, zuverlässig und solide
 - Art 62 (4) Buchstaben
 - c (SP oder sein Vertreter in der EU)
 - d (Schutzbedürftige angemessen geschützt (Art. 64-68 MDR))
 - f (Einwilligung nach Aufklärung)
 - h (körperliche u. geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz personenbezogenen Daten bleiben gewahrt)
 - l (Prüfprodukt entspricht den Sicherheits- und Leistungsanforderungen mit Ausnahme der zu prüfenden Punkte)
 - Art. 62 (6) (qualifizierter Prüfer)
- Kommunikation mit Behörden und EK über DMIDS

Sonstige KP mit zusätzlichen Belastungen

Anforderungen (zusätzlich oder präzisierend) an die Durchführung nach MPDG

- § 25 Vertreter
- § 26 Versicherung
- § 27 Verbot der Durchführung bei untergebrachten Personen
- § 28 Einwilligung in die Teilnahme
- § 29 Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten
- § 30 Prüfer, Hauptprüfer Leiter
- § 47 Anforderungen (u.a. Räumlichkeiten)
- §§ 54 – 59 Änderungen
- § 61 Verbot der Fortsetzung
- § 62 Pflichten des Prüfers oder des Hauptprüfers
- § 63 Meldepflichten des Prüfers oder Hauptprüfers
- § 64 Meldungen des Sponsors
- § 65 Verarbeitung und Pseudonymisierung personenbezogener Daten
- § 66 Eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen

Sonstige KP mit CE ohne zusätzlichen Belastungen

- Prüfprodukte mit CE
- Entsprechen zum Teil den „alten“ klinischen Prüfungen nach § 23b MPG
- Voraussetzungen für den Beginn ohne zusätzlichen belastende oder invasive Verfahren
→ keine nach MDR und MPDG, aber ethische Beratung nach Berufsordnung (§ 47 (3) MPDG)
- **Anforderungen an die Durchführung werden in Europa unterschiedlich ausgelegt!**

Art. 82 (1) MDR:

„Klinische Prüfungen, die nicht zu einem der in Artikel 62 Absatz 1 genannten Zwecke durchgeführt werden, müssen den Bestimmungen des Artikels 62 Absätze 2 und 3, Absatz 4 Buchstaben b, c, d, f, h und l und Absatz 6 genügen.“

→ Gilt für alle sonstigen KP oder

→ Gilt nur für sonstige KP ohne CE oder mit zusätzlichen Belastungen

Einteilung nach MDR mit Anforderungen

| Klinische Prüfung nach MDR (Beurteilung Sicherheit und Leistung) | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|
| „Klinische Prüfung zum Zwecke der Konformitätsbewertung“ klinischen Daten sind für das Konformitätsbewertung bestimmt | | | „Sonstige klinische Prüfung“ klinischen Daten sind nicht für Konformitätsbewertung bestimmt. | | |
| Art. 62 MDR | | Art. 74 MDR | | Art. 82 MDR | |
| Zur Feststellung der Leistung, des Nutzens oder der Sicherheit | | Klinische Nachbeobachtung, innerhalb der Zweckbestimmung | | KP dient der Beantwortung wissenschaftlicher oder anderer Fragestellungen | |
| Klasse I o. IIa nicht-invasiv | Klasse IIa invasiv, IIb oder III | keine zusätzlichen Verfahren | Mit zusätzlichen Verfahren | keine zusätzlichen Verfahren und PP mit CE | Mit zusätzlichen Verfahren und/oder PP ohne CE |
| Anzeige BoB Stellungnahme EK § 31 (1) MPDG | Genehmigung BoB Stellungnahme EK § 31 (2) MPDG | ----- Ethische Beratung Berufsordnung (Art. 74 S. 2 MDR !!) | Anzeige BoB Stellungnahme EK Art. 74 S. 1 MDR | ----- Ethische Beratung Berufsordnung § 47 (3) MPDG | Anzeige BoB Stellungnahme EK § 47 (2) MPDG |

Probleme aus der Praxis

- Antragsverfahren sind zu schwierig; die Antragszahlen sinken
- Anwendbarkeit der „Guten klinischen Praxis“
- Gesetzesauslegung Art. 74 (1) letzter Satz, Art. 82 (1) erster Satz
- Abgrenzung klinische Prüfungen
 - PMCF vs. Sonstige klinische Prüfung
 - klinische Prüfung vs. Grundlagenforschung

Probleme aus der Praxis

Antragsverfahren sind zu schwierig; die Antragszahlen sinken

| | bis 23.11.22 | bis 23.11.22 genehmigt | % 2022 | 2021 | 2021 genehmigt | % 2021 | 2020 | 2019 | 2018 |
|---|--------------|---------------------------|--------|------|-------------------|--------|------|------|------|
| Art. 70 Abs. 7a MDR § 31 Abs. 1 [21] | 11 | 9 | 81 | 7 | 1 | 14 | | | |
| Art. 70 Abs. 7b MDR § 31 Abs. 2 [22] | 22 | 10 | 45 | 10 | 1 | 10 | | | |
| Art. 74 Abs.1 MDR [23] | 11 | 7 | 64 | 4 | 2 | 50 | | | |
| Art. 82 MDR [24] | 12 | 6 | 50 | 7 | 0 | 0 | | | |
| Art 66 Abs. 7a IVDR § 31 a Abs. 1 | 5 | 2 | 40 | | | | | | |
| Art 66 Abs. 7b IVDR § 31 a Abs. 2 | 3 | 2 | 67 | | | | | | |
| Genehmigung | 3 | | | 30 | 23 | | 31 | 35 | 40 |
| Befreiung | 7 | | | 45 | 38 | | 35 | 27 | 28 |
| Summen | 74 | | | 105 | | | 66 | 62 | 68 |

Legende: Blau Medizinprodukte MDR. Orange IVD (dunkel IVDR, hell MPG). Gelb MP und IVD

Probleme aus der Praxis

Antragsverfahren sind zu schwierig; die Antragszahlen sinken

Interpretation der Daten für Medizinprodukte

- Unter MPG waren die Antragszahlen vor MDR stabil um 65 pro Jahr
- Vor Inkrafttreten der MPD stiegen die Antragzahlen für MP leicht an
- Nach MDR wurden
 - 2021 28 Anträge gestellt, aber 4 genehmigt
 - 2022 56 Anträge gestellt und 32 genehmigt

→ Die Antragszahl sowie die Genehmigungsrate steigen an und haben fast das MPG-Niveau

Probleme aus der Praxis

Anwendbarkeit der „Guten klinischen Praxis“

Die DIN EN ISO 14155 stellt die gute klinische Praxis für Medizinprodukte dar.

GCP findet keine Anwendung

Für klinische Prüfungen nach Art. 62 und Art. 74 MPDG wird die Anwendung in Anhang XV Kapitel I Nr. 2.7 (Einweisung und Schulung bezüglich der „bewährte klinische Praxis“) vorgeschrieben

Für die Anwendung bei sonstigen klinischen Prüfungen fehlt eine gesetzliche Grundlage

→ Die gute klinische Praxis (DIN EN ISO 14155) sollte bei jeder klinischen Prüfung angewendet werden (u.a. Datenqualität und Patientensicherheit)

Probleme aus der Praxis

Gesetzesauslegung Art. 74 (1) letzter Satz sowie Art. 82 (1) erster Satz MDR

Art. 74 (1) letzter Satz MDR:

Für klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gelten Art. 62 (4) b bis k und m, die Art. 75 bis 77 und Art. 80 (5) sowie die einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XV.

- Gilt nur für KP nach dem Inverkehrbringen mit zusätzlichen Belastungen oder
- Gilt für alle KP nach dem Inverkehrbringen

Art. 82 (1) MDR:

Klinische Prüfungen, die nicht zu einem der in Art. 62 (1) genannten Zwecke durchgeführt werden, müssen den Bestimmungen des Art. 62 (2) und (3), Absatz 4 b, c, d, f, h und l und (6) genügen.

- Gilt nur für sonstige KP ohne CE oder mit zusätzlichen Belastungen oder
- Gilt für alle sonstigen KP

KP nach dem Inverkehrbringen ohne zusätzlichen Belastungen

Anforderungen nach MDR soweit Art. 74 (1) letzter Satz gilt

Anforderungen an die Durchführung aus der MDR

- Art 62 (4) Buchstaben
 - b (keine ablehnende Stellungnahme einer EK)
 - c (SP oder sein Vertreter in der EU)
 - d (Schutzbedürftige angemessen geschützt (Art. 64-68 MDR))
 - e (Nutzen für Prüfungsteilnehmer o. für öffentliche Gesundheit rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken und Nachteile)
 - f (Einwilligung nach Aufklärung)
 - g (Prüfungsteilnehmer hat Kontaktdaten eine Informationsstelle erhalten)
 - h (körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz der personenbezogenen Daten bleiben gewahrt)
 - i (möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und sonstigen Risiken)
 - j (qualifizierter Prüfer)
 - k (keine Beeinflussung der Prüfungsteilnehmer)
- nicht einschlägig da keine Anzeige bei Behörde (Art. 75, Art. 76 Art. 77)
- Art. 80 (5) Meldungen Vorkommnissen und Produktmängel
- einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XV.
- Die gute klinische Praxis ist einzuhalten (Anh. XV Kap. I Nr. 2.7 MDR)
- ➔ **Die Anforderungen sind allgemeiner Standard und werden somit für alle klinischen Prüfungen angewendet!**

Sonstige KP mit CE und ohne zusätzlichen Belastungen

Anforderung nach MDR soweit Art. 82 (1) gilt

- Anforderungen an die Durchführung aus der MDR
 - Art. 62 (2) Sponsor oder Vertreter in der EU
 - Art. 62 (3)
 - Schutz der Rechte, der Sicherheit, der Würde und des Wohls der Prüfungsteilnehmer ist gewährleistet und hat Vorrang vor allen sonstigen Interessen;
 - gewonnenen klinischen Daten sind wissenschaftlich fundiert, zuverlässig und solide
 - Art 62 (4) Buchstaben
 - b (keine ablehnende Stellungnahme einer EK)
 - c (SP oder sein Vertreter in der EU)
 - d (Schutzbedürftige angemessen geschützt (Art. 64-68 MDR))
 - f (Einwilligung nach Aufklärung)
 - h (körperliche u. geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz personenbezogener Daten bleiben gewahrt)
 - l (Prüfprodukt entspricht den Sicherheits- und Leistungsanforderungen mit Ausnahme der zu prüfenden Punkte)
 - Art. 62 (6) (qualifizierter Prüfer)

➔ Die Anforderungen sind allgemeiner Standard und werden somit für alle klinischen Prüfungen angewendet!

Probleme aus der Praxis

Abgrenzung klinische Prüfungen (PMCF vs. Sonstige)

PMCF nach Art. 74 MDR

Zu Konformitätsbewertungszwecken gemäß Art. 61 Abs. 11 MDR

Dienen der „Überprüfung“ gemäß Art. 62 Abs. 1 MDR

Der Hersteller hat einen Nachbeobachtungsplan (Anhang XIX Teil B Nr. 5 MDR) zu erstellen und das Produkt nach dem Inverkehrbringen auch klinischen Prüfungen zu unterziehen

→ Klinische Prüfungen die nicht der Überprüfung im Sinne des Art. 62 (1) MDR dienen bzw. im Rahmen des Nachbeobachtungsplans durchgeführt werden sind KEINE PMCF!

Es könnte sich um eine Sonstige klinische Prüfung handeln

Probleme aus der Praxis

Abgrenzung klinische Prüfungen (Grundlagenforschung vs. Klinische Prüfung)

Definition Grundlagenforschung

- Medizinprodukte Recht => nicht definiert
- Duden => zweckfreie, nicht auf unmittelbare praktische Anwendung hin betriebene Forschung, die sich mit den Grundlagen einer Wissenschaft o.Ä. beschäftigt

Grundlagenforschung

- Nicht im Rahmen einer Produktentwicklung (z.B. Erprobung von Prototypen)
- Z.B. Erforschung von Zusammenhängen von Parametern zu Erkrankungen (Weist ein Stoff im Blut auf eine (bestimmte) Krankheit hin)
- Z.B. Erforschung von Zusammenhängen einer Anwendung zu Erkrankung (Hilft Wärme bei Krämpfen)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Petra Roos-Pfeuffer
Regierungspräsidium Kassel
Tel.: 0561 106 4811
Email: petra.roos-pfeuffer@rpks.hessen.de