

Bericht aus der UG 6 an den Nationalen Arbeitskreis zur Implementierung der MDR und der IVDR (NAKI)

I. Allgemeines zur UG 6

1. Die UG 6 ist die zahlenmäßig größte Untergruppe des NAKI, was nicht zuletzt ihrem Doppelthema (klinische Bewertung und klinische Prüfung) geschuldet ist. Die UG 6 ist daher auch breit gefächert zusammengesetzt:
 - Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen (AKmedEK)
 - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
 - Bundesärztekammer (BÄK)
 - Behörden: BMBF, ZLG, Landesbehörden, BfArM, DIMDI, PEI,
 - Benannte Stellen: Interessengemeinschaft der Benannten Stellen für Medizinprodukte in Deutschland (IG-NB) / Verband der TÜV e.V. (VdTÜV)
 - Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
 - GKV-Spitzenverband
 - Industrie vertreten durch die Verbände: BVMed, BPI, BAH, VDGH, VDDI, Spectaris, ZVEI
 - KKS-Netzwerk-Koordinierungszentren für Klinische Studien e.V. (KKS Netzwerk)
 - Medizinischer Fakultätentag (MFT)
 - IQWiG
2. Bisher hat die UG 6 **dreimal getagt**. Weitere Sitzungen sind derzeit noch nicht geplant, werden jedoch bei Bedarf anberaumt.
3. Auf der ersten Sitzung wurden im Wesentlichen die **Aufgaben der UG 6** umrissen und diskutiert:
 - Themenkomplex: Klinische Prüfung/Leistungsstudien:
 - Diskussion und Entwicklung von Konzepten zur möglichen Ausgestaltung nationaler Regelungsaufträge bzw. – Optionen
 - Identifizierung von Auslegungsfragen
 - Themenkomplex: Klinische Bewertung
 - Identifizierung von Auslegungsfragen und Bedarf an Leitlinien
 - Netzwerk von nationalen Experten

II. Themenkomplex: klinische Prüfung /Leistungsstudien

1. Die Verordnungen regeln wissenschaftliche und ethische Anforderungen an die Zulässigkeit und die Durchführung von klinischen Prüfungen/Leistungsstudien. So wird das Genehmigungsverfahren bei der Behörde EU-weit einheitlich geregelt (ähnlich wie in MPG/MPKPV), während die von den Verordnungen verlangte **Beteiligung von Ethikkommission durch nationales Recht geregelt werden muss**.

Die MDR legt zudem auch grundlegende Anforderungen für „**sonstige klinische Prüfungen von Medizinprodukten**“ fest und sieht ferner vor, dass **weitergehende Anforderungen von den nationalen Gesetzgebern der Mitgliedstaaten (MS) festzulegen sind** (Artikel 82 MDR). Mit diesen beiden Gesetzgebungsaufgaben sowie mit sonstigen nationalen Regelungsmöglichkeiten hat sich die UG 6 beschäftigt.

2. Sonstige klinische Prüfungen im Sinne von Artikel 82 MDR

2.1. Zunächst war die Frage zu klären, **was sonstige klinische Prüfungen** im Sinne des Art. 82 **sind**. Die UG 6 kam zu folgendem Ergebnis:

- Sonstige klinische Prüfungen im Sinne von Artikel 82 MDR sind solche, die nicht Teil eines systematischen und geplanten Prozesses zur Produktentwicklung und/oder der Produktbeobachtung eines (potentiellen) Herstellers sind und die nicht mit dem Ziel durchgeführt werden, die Konformität eines Produkts mit den Anforderungen der MDR nachzuweisen.
Sie dienen der Beantwortung wissenschaftlicher (oder anderer) Fragestellungen und erfolgen außerhalb eines klinischen Entwicklungsplans.
- Artikel 82 MDR findet auch Anwendung auf klinische Prüfungen, die mit CE gekennzeichneten Medizinprodukten im Rahmen der vom CE-Kennzeichen erfassten Zweckbestimmung, aber nicht als Teil der klinischen Bewertung für Konformitätsbewertungszwecke oder zur Produktbeobachtung durchgeführt werden.
- Somit können unter Artikel 82 MDR fallen
 - wissenschaftliche Erforschung/Erprobungen von neuentwickelten Geräten, Apparaturen oder von technisch abgeänderten (marktüblichen) Medizinprodukten,
 - wissenschaftliche Erforschung/Erprobung einer neuen Zweckbestimmung von CE gekennzeichneten Medizinprodukten
 - wissenschaftlich ausgerichtete klinische Prüfungen von CE gekennzeichneten Medizinprodukten im Rahmen der vom CE-Kennzeichen umfassten Zweckbestimmung, wenn dabei Prüfungsteilnehmer über die normalen Verwendungsbedingungen hinaus zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden.

2.2. Nachdem der Anwendungsbereich von Artikel 82 MDR geklärt worden war, konnte diskutiert werden, **welche zusätzlich zu den bereits in Artikel 82 Abs. 1 MDR genannten Anforderungen für sonstige klinische Prüfungen national vorgeschrieben werden sollten**.

Ergebnis: Für sonstige klinische Prüfungen sollte ergänzend zu Artikel 82 Abs. 1 MDR durch nationales Recht bestimmt werden, dass

- die vorhersehbaren Risiken und Nachteile der Prüfungsteilnehmer gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit ärztlich vertretbar sind,
- die Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt ist,
- die Verantwortung für die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer ein Arzt - bei für die Zahnheilkunde bestimmten Medizinprodukten ein Zahnarzt - mit geeigneter Qualifikation trägt,
- die Prüfeinrichtung und deren Räumlichkeiten für die klinische Prüfung geeignet sind,

- die Probanden angemessen versichert sind.
- 2.3. Viele Teilnehmerinnen und Teilnehmer merkten an, dass der Ausschluss von Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt werden, sich nachteilig für diese Personen auswirken könnte, weil sie dadurch von neuen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschlossen bleiben. Es bestand allerdings Einigkeit, dass diese Problematik nicht auf den Medizinproduktesektor beschränkt ist und daher nicht isoliert und aus Anlass der Umsetzung der MDR und IVDR gelöst werden kann.
 - 2.4. Die Frage der **Probandenversicherung** wurde eingehend diskutiert. Trotz einiger Bedenken hinsichtlich der Umsetzbarkeit bestand weitgehende Einigkeit, dass eine solche auch für sonstige klinische Prüfungen im Sinne von Artikel 82 MDR vorhanden sein sollte. Es wurde die Ansicht geäußert, dass die Versicherungspflicht nach Möglichkeit risikoadaptiert ausgestaltet werden sollte. Beobachtungsstudien ohne zusätzliche invasive oder belastende Untersuchungen innerhalb der vom CE-Kennzeichen umfassten Zweckbestimmung wurden nicht als versicherungspflichtig angesehen, da dort die Produkthaftpflichtversicherung der Hersteller ausreichenden Schutz biete.
 - 2.5. Erörtert wurde ferner die **Frage der Genehmigungspflicht** sonstiger klinischer Prüfungen im Sinne von Artikel 82 MDR. Als Alternative zu einer Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (BOB) bietet sich ein DIMDI-gestütztes Anzeigeverfahren bei der zuständigen Überwachungsbehörde an. Die geäußerten Meinungen tendierten in der Mehrzahl dazu, auch für diese klinischen Prüfungen eine Genehmigung durch die BOB vorzusehen. Mit Blick auf Artikel 74 Abs. 1 MDR wurde allerdings auch für sonstige klinische Prüfungen von CE gekennzeichneten Medizinprodukten im Rahmen der zertifizierten Zweckbestimmung ein Anzeigeverfahren als ausreichend angesehen. Der BPI sprach sich dagegen deutlich für ein Anzeigeverfahren in allen Fallvarianten aus. Eine umfassende Beleuchtung und Abwägung aller Vor- und Nachteile sowohl eines Anzeigeverfahrens als eines behördlichen Genehmigungsverfahrens für akademische Studien konnte in diesem Rahmen jedoch nicht geleistet werden.

3. Verfahren zur Beteiligung der Ethikkommission bei klinischen Prüfungen nach Art. 62 ff MDR und Leistungsstudien nach Art. 57 ff IVDR

- 3.1. Es wurden verschiedene Regelungsmöglichkeiten vorgestellt und diskutiert, insbesondere wurde auch diskutiert, das bisherige Konzept von federführender EK und beteiligten EK möglichst beizubehalten.
- 3.2. Folgende Verfahrensgestaltungen standen im Raum:
 - Sequentielles Verfahren: Verfahren bei der EK muss abgeschlossen sein, bevor der Antrag bei der BOB eingereicht wird (EU-rechtlich aufgrund von Anhang XV 4.2 möglich)
 - paralleles Verfahren bei Behörde und Ethikkommission
 - Verfahren wie im AMG (aufgrund der Unterschiede zw. MDR/IVDR und CTR nach erster Einschätzung des BMG eher nicht möglich, eine nähere Erörterung eines solchen Verfahrens, insbesondere auch Blick auf seine Zweckmäßigkeit, erfolgte in der UG 6 jedoch nicht)

In die Diskussion wurden vielfältige Gesichtspunkte eingebracht, die im Rahmen der Entscheidung für ein bestimmtes Verfahren zu berücksichtigen sind: Einbindung des Verfahrens bei der Ethikkommission in das EUDAMED –Verfahren, Dauer des Verfahrens, angemessene Bearbeitungsfristen für die Ethikkommissionen, mögliche Synergieeffekte und mögliche „Bearbeitungsschleifen“ bei Prüfplanänderungen infolge von Nachforderungen der Ethikkommission bzw. BOB bei paralleler Bearbeitung sowie Rechtsschutzfragen. Unter den geäußerten Meinungen sehen **BMG, BOBs und Länder** Vorteile im sequentiellen Verfahren, während **Vertreter der Industrieverbände** dem sequentiellen Verfahren ablehnend gegenüberstehen.

4. Möglichkeit der Ausweitung der Genehmigungspflicht

4.1. Nach der **MDR** sind klinische Prüfungen von Medizinprodukten der Klasse I und nicht **invasiven Medizinprodukten der Klassen IIa und IIb nicht genehmigungspflichtig**, sondern können - bei nicht ablehnender Stellungnahme der Ethikkommission - nach validierter Einreichung bei der Behörde begonnen werden, sofern nicht **nationales Recht** etwas anderes vorsieht.

UG 6 diskutierte, ob die Genehmigungspflicht ausgeweitet werden soll. Als **Ergebnis** kristallisierte sich heraus, **dass die Regelungen in der MPKPV beibehalten werden sollten**, d.h. klinische Prüfungen von nicht invasiven Produkten der Klasse IIb der Genehmigungspflicht unterliegen sollten.

4.2. Nach der **IVDR** ist **keine Genehmigung** erforderlich, wenn mit der **chirurgisch invasiven Probenahme kein erhebliches klinisches Risiko** für den Prüfungsteilnehmer verbunden ist, sofern nicht **nationales Recht** etwas anderes vorsieht.

Im **Ergebnis** dieser Diskussion ist die UG 6 der Ansicht, dass national **keine strengere Regelung** getroffen werden sollte. Wenn möglich und europarechtlich zulässig, sollte der nationale Regelungsspielraum genutzt werden, um zumindest partiell zu bestimmen, was unter „*erhebliches klinisches Risiko*“ zu verstehen ist.

5. Öffnungsklauseln der IVDR in Bezug auf gruppennützige Leistungsstudien mit minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern

5.1. Die IVDR lässt - anders als die MDR - gruppennützige Leistungsstudien von IVD bei Minderjährigen und Nichteinwilligungsfähigen zu, gestattet aber dem nationalen Gesetzgeber strengere Regelungen (Öffnungsklauseln in Art. 60 Abs. 3, Art. 61 Abs. 2 IVDR).

5.2. Ob davon Gebrauch gemacht werden soll, wurde mit folgenden Ergebnissen erörtert:

- **Minderjährige:** Nein, denn es bestehe Bedarf an der Möglichkeit derartige Studien durchzuführen. (Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Mehrzahl der Leistungsstudien mit überschüssigem Probenmaterial durchgeführt wird.)
- **Nichteinwilligungsfähige:** Ein generelles Verbot wurde in der UG 6 mehrheitlich nicht befürwortet. BMG wies auf die neue AMG - Regelung hin, der schwierige und langwierige parlamentarische Debatten vorausgegangen sind und die in der Diskussion im Rahmen der IVDR zu berücksichtigen wären.

III. Themenkomplex klinische Bewertung

1. Umsetzungs- und Auslegungsfragen

- 1.1. Im Vordergrund der Erörterungen stand hier insbesondere **Artikel 61 Abs. 4 MDR**, welcher vorsieht, dass die klinische Bewertung für Klasse III - und implantierbare Produkte auf Ergebnisse aus klinischen Prüfungen mit dem jeweiligen Produkt selbst zu stützen ist. Diese Vorgabe sehen **Hersteller von generischen Produkten** als große Herausforderung an, weil für diese Produkte kein realistisch nutzbarer Ausnahmetatbestand existiert (Artikel 61 Abs. 5 MDR erfordert den uneingeschränkten und durchgehenden Zugang zur technischen Dokumentation des anderen Herstellers). Auch Auslegungsspielräume enthält die Verordnung an dieser Stelle nicht. Demzufolge war zu konstatieren, dass auch für Produkte, die gemäß den Äquivalenzkriterien des Anhangs XIV gleichartig mit einem anderen marktfähigen Produkt sind, Ergebnisse eigener klinischer Prüfungen für die klinische Bewertung erforderlich sind. Das schließt aber nicht aus, dass weitgehend klinische Daten, die aus der Literatur stammen, für die klinische Bewertung genutzt werden und sich die klinische Prüfung nur auf solche Aspekte beschränkt, die davon nicht abgedeckt sind, oder darauf ausgerichtet ist, die Vergleichbarkeit der Sicherheit und Leistung des eigenen Produkts mit dem bereits am Markt befindlichen zu zeigen.
- 1.2. Ein weiteres Thema war, **was unter ausreichenden klinischen Daten im Sinne von Art. 61 Abs. 6 Buchst. a) MDR zu verstehen ist**. Danach gilt die Anforderung, klinische Prüfungen durchzuführen, nicht für Klasse III - und implantierbare Produkte, die bereits nach den bisherigen Medizinprodukterichtlinien am Markt waren, sofern sich deren klinische Bewertung auf ausreichende klinische Daten stützt. Eine allgemein gültige und allumfassende Antwort auf die Frage konnte naturgemäß nicht gefunden werden. Abgesehen davon, dass es sich um ein Thema handelt, das sowohl die Untergruppe 3 (Herstellerepflichten) als auch in die Untergruppe 2 (Benannte Stellen) fällt, war die Gruppe der Ansicht, dass es sich dabei um eine Fragestellung handelt, die möglichst spezifisch und EU-weit einheitlich in Form von Leitlinien oder Gemeinsamen Spezifikationen beantwortet werden sollte. Vereinbart wurde, dass Industrie und Benannte Stellen den prioritären Bedarf für solche produktspezifischen Leitlinien mitteilen. Seitens der Benannten Stellen wurden bisher Herzklappe, interventioneller Führungsdraht, Gelenkendoprothesen und Osteosynthese-Schraube als Produkte genannt, für die exemplarisch bestimmt werden sollte, welche klinischen Daten als ausreichende angesehen werden. Unabhängig davon bestand Einigkeit in der Untergruppe, dass neben Literaturdaten auch Erkenntnisse aus der Nachmarktbeobachtung (z.B. Vigilanzdaten) sowie Ergebnisse aus PMCF-Studien für die klinische Bewertung im Rahmen des Art. 61 Abs. 6 MDR herangezogen werden können. Die Dauer der Vermarktung (z.B. länger als fünf Jahre) allein stelle dagegen keinen Ersatz für klinische Daten dar.

2. Netzwerk von nationalen Experten

- 2.1. Mit der MDR werden die Anforderungen an die klinische Bewertung konkretisiert und verschärft. Für IVD wird das Konzept des klinischen Nachweises neu eingeführt. Die Benannten Stellen werden verpflichtet, die klinische Bewertung des Herstellers genauer als bisher zu prüfen und unterliegen selbst in Bezug auf die Erfüllung dieser Aufgabe der Begutachtung durch ihre Benennungsbehörde. Für bestimmte Hochrisikoprodukte müssen sie in Bezug auf die klinische Bewertung die von der Kommission nach Maßgabe der Verordnung

eingesetzten Expertengremien konsultieren. Die Expertengremien sollen ferner die Hersteller von bestimmten Hochrisikoprodukten auf Antrag bei der Produktentwicklung beraten und an der Erstellung von Leitlinien und Gemeinsamen Spezifikationen mitwirken. Vor diesem Hintergrund ist dem BMG daran gelegen, ein Netzwerk nationaler Experten zu entwickeln, auf die zur Erfüllung der vielfältigen Aufgaben zurückgegriffen werden kann und die Aufrufen der Kommission zur Besetzung der Expertengremien nach Art. 106 MDR nachkommen könnten.

- 2.2. Aus dem Kreis der Teilnehmer der Untergruppe, insbesondere von dem Vertreter der AWMF, wurden BMG zahlreiche Experten benannt.