

1. Februar 2018

Untergruppe 6 (Klinische Bewertung – Klinische Prüfung) des NAKI

„Fragen und Antworten Katalog“ zu den Regelungen der EU Verordnung 2017/745 (MDR) und der EU Verordnung 2017/746 (IVDR) über klinische Prüfungen von Medizinprodukten und zu Leistungsstudien von IVD

Disclaimer:

Die Inhalte dieses Dokuments dienen zur allgemeinen Information und stellen keine Rechtsberatung dar. Sie spiegeln lediglich die bisherigen Resultate der Diskussionen in der Untergruppe 6 (klinische Prüfung – klinische Bewertung) des Nationalen Arbeitskreises zur Implementierung der MDR/IVDR (NAKI) dar. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der UG 6, Autoren und Rezensenten dieses Dokuments lehnen jedwede Haftung für falsche oder unvollständige Inhalte ab.

Glossar:

- AIMDD = Richtlinie 90/385/EWG
- MDD = Richtlinie 93/42/EWG
- MDR = Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte
- IVDR = Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika

Dokumentenhistorie:

Version	Publikation	Anmerkung
V1.0	9. Februar 2018	Originalveröffentlichung

Fragen zur klinischen Bewertung nach der MDR		
1	Frage:	Art. 61 Absatz 1 2. Unterabsatz MDR Gehören die Merkmale „lange im Markt, long standing technology, state-of-the-art“ auch zu den genannten Merkmalen des Produktes, um den Umfang der klinischen Bewertung zu bestimmen? Wie kann sich dies reduzierend auf den Umfang der erforderlichen klinischen Daten auswirken?
	Antwort:	Artikel 61 Abs. 1 2. UA MDR bestimmt, dass „der Umfang des klinischen Nachweises den Merkmalen des Produkts und seiner Zweckbestimmung angemessen sein“ muss. Die in der Frage genannten Aspekte entbinden bei Klasse III Produkten und Implantaten nicht von der Notwendigkeit, die klinische Bewertung auf

		<p>Ergebnisse klinischer Studien zu stützen, sofern nicht einer der in Art. 61 Absätze 4 bis 6 MDR genannten Ausnahmetatbestände vorliegt.</p> <p>Zu diesen Ausnahmetatbeständen gehört die sog. <i>Grandfathering-Regelung</i> in Art. 61 Abs. 6 MDR. Verlangt wird darin aber auch, dass für die schon nach der MDD /AIMD in den Verkehr gebrachten Produkte die klinische Bewertung auf <u>ausreichende klinische Daten</u> gestützt wird.</p> <p>Weiteres dazu unten unter Frage 3.</p>
2	Frage	<p>Art. 61 Absatz 4 MDR</p> <p>Artikel 61 Abs. 4 MDR sieht vor, dass die klinische Bewertung für Klasse III und implantierbare Produkte auf Ergebnisse aus klinischen Prüfungen mit dem jeweiligen Produkt selbst zu stützen ist. Gilt dies auch für Produkte, die gemäß den in Anhang XIV 3. MDR genannten Kriterien gleichartig mit einem marktfähigen Produkt eines anderen Herstellers sind?</p>
	Antwort:	<p>Ja, es sei denn, alle Voraussetzungen des Ausnahmetatbestandes von Art. 61 Abs. 5 MDR sind erfüllt. Danach ist jedoch unter anderem der uneingeschränkte und durchgehende Zugang zur technischen Dokumentation des anderen Herstellers gefordert. Der Ausnahmetatbestand hat daher wenig praktische Bedeutung.</p> <p>Dessen ungeachtet können für die klinische Bewertung dennoch weitgehend auch publizierte klinische Daten für gemäß Anhang XIV 3. MDR gleichartige Produkte genutzt werden. Die erforderliche klinische Prüfung kann auf solche Aspekte beschränkt werden, die davon nicht abgedeckt sind, oder kann darauf ausgerichtet sein, die Vergleichbarkeit der klinischen Sicherheit und Leistung des eigenen Produkts mit dem gleichartigen Produkt zu zeigen.</p>
3	Frage:	<p>Art. 61 Absatz 6 Buchstabe a) MDR</p> <p>Nach Art. 61 Abs. 6 Buchstabe a) MDR gilt die Anforderung, klinische Prüfungen durchzuführen, nicht für Klasse III und implantierbare Produkte, die bereits gemäß der MDD oder AIMD rechtmäßig am Markt waren, sofern sich deren klinische Bewertung auf ausreichende klinische Daten stützt und verfügbare einschlägige produktspezifische Spezifikationen für die klinische Bewertung dieser Art von Produkten eingehalten werden.</p> <p>Was ist die Definition von „ausreichende klinische Daten“?</p>

		Liegt eine Konformitätsvermutung vor, wenn diese Produkte bereits länger (>5 Jahre) auf dem Markt sind und einen positiven Vigilanz-Report vorweisen können. Müssen Lücken im Design-File durch neue Studien für die CE-Markierung nachgereicht/aufgesetzt werden? Kann dies durch Post-Market-Studien/Prozesse/Literatur erfolgen?
	Antwort:	<p>Eine allgemein gültige und allumfassende Antwort auf diese Frage gibt es nicht, denn was „ausreichende klinische Daten“ sind, lässt sich nicht abstrakt bestimmen, sondern nur im konkreten Einzelfall bzw. produktspezifisch. Wünschenswert ist daher, dass produktspezifische Bewertungsmaßstäbe, EU weit harmonisiert in Gestalt von Leitlinien (oder GS), entwickelt werden. Daran könnten sich alle Akteure im System (Hersteller, Benannte Stellen, Behörde) orientieren.</p> <p>Für die klinische Bewertung im Rahmen des Art. 61 Abs. 6 MDR können neben Literaturdaten auch Erkenntnisse aus der Nachmarktbeobachtung (z.B. Vigilanzdaten) sowie Ergebnisse aus PMCF-Studien herangezogen werden. In wieweit solche Daten ausreichen, um die Leistung, die klinische Sicherheit sowie den klinischen Nutzen des jeweiligen Produkts zu belegen, hängt von deren Qualität und Aussagekraft ab. Die Dauer der Vermarktung ist für sich allein genommen kein Ersatz für fehlende klinische Daten. Bei lückenhafter klinischer Datenlage müssen klinische Prüfungen durchgeführt werden, wobei die Anforderungen an den Umfang und das Design der Prüfungen von Art und Ausmaß der noch offenen klinischen Fragestellungen abhängen.</p>

4	Frage:	<p>Art 61 Absatz 11, Anhang I 3. Absatz 2, Anhang I 17.2.2., Anhang IX 1.</p> <p>Welche Definitionen der Anfangs- und Endpunkte des Lebenszyklus des Produktes gibt es? Es gibt hier mehrere mögliche Festlegungen des Zeitpunkts, z.B.: Beginn bei der Fixierung einer Produktidee, Erstellung eines Prototypen, Beginn der Produktentwicklung, bzw. am anderen Ende durch das Ende des Vertriebs, Ende des Service, Entsorgung des letzten Produktes im Gebrauch. Je nach Produkt kann es dem Wirtschaftsakteur unmöglich sein, diese Zeitpunkte zu bestimmen, da die dazu erforderlichen Informationen nicht vorhanden oder ihm nicht zugänglich sind (z.B. für chirurgische Instrumente wie Scheren oder Zangen). Kann der Wirtschaftsakteur dies frei festlegen oder ist er in seiner Entscheidung begrenzt?</p>

	Antwort:	Was die klinische Bewertung anbelangt, so lässt sich aus Anhang XIV Teil A Ziffer 1 a) letzter Spiegelstrich schließen, dass in diesem Kontext der <u>Beginn</u> bei ersten explorativen Studien/ Produktideen liegt. Das <u>Ende</u> dürfte von der Art des Produkts abhängen und kann bei Implantaten sehr lang sein. Als Faustformel könnte gelten: Als Ende des Lebenszyklus gilt mindestens das Ende der in den Anhängen der MDR festgelegten Frist für die Aufbewahrung der Dokumentation.
5	Frage:	Anhang XIV 6.2 Buchstabe e) MDR Bei der klinischen Bewertung kann sich der Hersteller nur auf Daten für gleichartige Produkte beziehen. Das müsste auch in der Nachmarktbeobachtung gelten. Hier wird aber verlangt, dass auch Erkenntnisse zu ähnlichen Produkten einzubeziehen sind. Dies erscheint ein Widerspruch zu sein.
	Antwort:	Die Verpflichtung im Rahmen der Nachmarktbeobachtung (PMS) nicht nur gleichartige, sondern auch ähnliche Produkte im Blick zu behalten und der Frage nachzugehen, ob bei diesen aufgetretene Probleme auch bei dem eigenen Produkt möglich sein könnten, ist sinnvoll und wurde bewusst aufgenommen. Ein Widerspruch zu der Beschränkung der Bezugnahme auf klinische Daten gleichartiger Produkte bei der klinischen Bewertung als Teil der Konformitätsbewertung ergibt sich daraus nicht. Der Gesetzgeber unterscheidet hier zwischen der klinischen Bewertung, die auf den Nachweis der klinischen Sicherheit und Leistung sowie des klinischen Nutzens eines Produkts ausgerichtet ist und die sich daher nur auf klinische Daten für das jeweilige Produkt oder für ein mit diesem gleichartiges Produkt stützen kann und der Nachmarktbeobachtung, die der Sammlung von weiteren Erkenntnissen dient und daher umfassend ausgerichtet sein sollte. Mit der Nachmarktbeobachtung sollen Erkenntnisse aus langzeitiger Anwendung und dabei insbesondere auch über vor dem Marktzugang nicht erkennbare Risiken gewonnen werden. Unter diesem Gesichtspunkt ist es wichtig, auch Daten und Erkenntnisse in die Betrachtung einzubeziehen , die von ähnlichen Produkten stammen, und der Frage nachzugehen, inwieweit diese möglicherweise auch für die Bewertung der Sicherheit und Leistung des eigenen Produkts von Bedeutung sein könnten.
		Fragen zum klinischen Nachweis und zu Leistungsstudien nach der IVDR
6	Frage:	Art. 58 Absatz 1 Buchstabe a) IVDR

		Was ist die Auslegung von "chirurgisch-invasiver Probennahme"? Fällt darunter auch die Entnahme einer zusätzlichen, nicht erheblichen Menge anlässlich einer nicht studienbedingten Blutentnahme?
	Antwort:	Nach Art. 58 Abs. 1 Buchstabe a) IVDR spricht von „ <i>Probenahme mittels chirurgisch-invasiver Verfahren ausschließlich zum Zweck der Leistungsstudie.</i> “ Dieser Wortlaut <u>könnte</u> die Auslegung zulassen, dass die Entnahme zusätzlicher Mengen bei einer unabhängig von der Leistungsstudie vorgenommenen Blutentnahme nicht von der Vorschrift erfasst ist.
7	Frage:	Art. 58 Absatz 1 Buchstabe a) IVDR Fallen Probenahmen, die zwar invasiv sind, aber ein vernachlässigbares Risiko für den Prüfungsteilnehmer (z.B. venöse Blutentnahme in geringen Mengen ohne Risiko für den Patienten oder auch Stich am Finger oder Ohrläppchen) auch unter diese Vorschrift?
	Antwort:	Ja, denn Art. 58 Abs. 1 IVDR kennt das Kriterium „vernachlässigbares Risiko“ nicht, wohl aber spricht Art. 66 Abs. 7 Buchstabe a) IVDR von der Probenahme, die „kein erhebliches klinisches Risiko“ für Prüfungsteilnehmer darstellt. Leistungsstudien, bei denen die chirurgisch invasive Probenahme kein erhebliches klinisches Risiko für den Prüfungsteilnehmer darstellt, bedürfen keiner expliziten Genehmigung der Behörde, sondern können unmittelbar nach dem Datum der Validierung des Antrages bei der Behörde begonnen werden, sofern die zuständige nationale Ethikkommission keine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat und sofern nationales Recht nichts anderes vorschreibt.
8	Frage	Anhang XIII, Teil A 1.2.2, 1.2.3 und 2.1 IVDR Vor dem Hintergrund der Formulierungen in 2.1 ist eine transparente Abgrenzung zwischen analytischen und klinischen Leistungsstudien und den damit einhergehenden Bedingungen wünschenswert.
	Antwort	Die in der IVDR enthaltenen Aussagen lassen eine Abgrenzung von analytischen und klinischen Leistungsstudien zu. In der Mehrzahl aller Fälle kann für bekannte Marker auf eine klinische Leistungsstudie (aber nicht auf eine analytische LS) verzichtet werden, wenn die wissenschaftliche Validität gemäß der

		Definition in Art. 2 Nr. 38 (Zusammenhang eines Analyten mit einem bestimmten klinischen oder physiologischen Zustand) nachgewiesen ist.
9	Frage	Anhang XIII Teil A 2.3.2 Buchstabe u), Anhang XIV Teil 4.4 „Einwilligung nach Aufklärung“ Klarstellungen darüber, inwieweit die Verpflichtung zur Erhebung und Archivierung der „Einwilligung nach Aufklärung“ vom Sponsor auf den Prüfer vertraglich übertragen werden können. Wenn für Leistungsstudien Proben von kommerziellen Anbietern gekauft werden, muss dann für jede Probe eine Einwilligung vorgelegt werden?
	Antwort	Die genannten Vorgaben verlangen nicht, dass der Sponsor selbst die Aufklärung zur Erlangung der Einwilligung bei den Prüfungsteilnehmern vornimmt, sondern nur, dass er das Verfahren im Prüfplan vorgibt und die Aufklärungsunterlagen beifügt sowie im Rahmen des Monitorings die Einhaltung der Vorgaben regelmäßig prüft. Die Einwilligung muss nur derjenigen haben, der die Proben zum Zweck der weiteren Verwendung nimmt.