

# Klinische Prüfung gemäß MDR

# Änderungen im Behördenverfahren

Dr. Stefan Strasser

**LISAvienna Regulatory Konferenz für Medizinprodukte und In-vitro Diagnostika**

**AGES MEA INS/CLTR**

# Disclaimer

*Der Inhalt dieser Präsentation spiegelt das persönliche Wissen, die Erfahrung und Sicht des Autors wider.*

*Dies entspricht nicht notwendigerweise der Auffassung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungs-sicherheit (AGES), der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) oder der Europäischen Kommission (EC).*

*Jede Auslassung oder Verkürzung der regulatorischen Anforderungen innerhalb dieser Präsentation entbindet keine natürliche oder juristische Person ihrer gesetzlichen Verpflichtungen in vollem Umfang den geltenden gesetzlichen Anforderungen zu entsprechen.*

# Geltungsbeginn der Verordnung (Art. 123)

Regulation is coming...

Die Verordnung 2017/745 ist in Kraft und gilt ab dem

**26. Mai 2021.**

Das gilt auch für die Klinische Prüfung (Art. 62 bis 82)

und ist **nicht** von der Funktionalität von EUDAMED abhängig.

Artikel 123 Abs.3 lit.d besagt nur, dass **für den Informationsaustausch** die Bestimmungen der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG weiter gelten.

**Technisch ersetzen nationale Systeme EUDAMED,  
formal und inhaltlich gilt die MDR.**

# Übergangsregelungen (Art. 120 Abs.11)

## Ein klarer Schnitt

- Klinische Prüfungen gemäß den Direktiven können bis zum Stichtag eingereicht werden und laufen danach normal weiter.

**Keine Verpflichtung zum Umstieg oder zur Beendigung.**

- Klinische Prüfungen können nach dem Stichtag nur mehr gemäß Verordnung eingereicht werden.

**Es gibt keinen Zeitraum, wo beides möglich ist.**

- Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) unterliegen für alle Klinischen Prüfungen ab dem Stichtag den Regeln der MDR.

**Nur mehr Meldung bei vermutetem kausalen Zusammenhang.**

- Für Leistungsbewertungsprüfungen von IVDs ändert sich im Verfahren vorerst nichts.  
**Die IVDR gilt erst ab dem 26. Mai 2022.**

# Arbeiten ohne EUDAMED

## Arbeiten ohne System?

- Das EUDAMED Modul der Klinischen Prüfung (CI/PS) soll u.a.
  - die einmalige Kennnummer gemäß Artikel 70 Abs.1 generieren
  - Eingangspunkt für alle Einreichungen und Meldungen zur Klinischen Prüfung sein
  - dem Informationsaustausch der Mitgliedsstaaten dienen
  - den Abschlussbericht und die Zusammenfassung enthalten
  - Meldungen von SAEs und Produktmängeln enthalten
- **Solange EUDAMED nicht funktionsfähig ist, übernimmt das nationale System.**
  - Elektronische Einreichung mittels BASG Antragsformular (MDR konform)
  - Bearbeitung von Verfahren und Meldungen in PHAROS oder anderen Systemen
  - „Delta“ zwischen nationalen Systemen und EUDAMED und genaue Verpflichtungen der Mitgliedsstaaten noch nicht geklärt (Aufgabe der MDCG)

# Ziele für einen nationalen Prozess

## Sicht der Fachabteilung

- **Rechtskonformer Prozess** zum Geltungsbeginn der Verordnung
- Weiterhin Wahrung der
  - **Sicherheit** der TeilnehmerInnen und ihrer Rechte
  - **Qualität** und Belastbarkeit/Reproduzierbarkeit der erhobenen Daten
  - **Transparenz** von Entscheidungen und Ergebnissen
- Weiterhin Gewährleistung einer **ethischen Bewertung für alle Studien** im Medizinproduktebereich
- **Erhaltung** bisher bewährter nationaler Regelungen und Praxis
- **Anpassungen**, wo von den Stakeholdern Änderungsbedarf kommuniziert wurde
- **Sicherung und Stärkung des Forschungsstandorts** Österreich

# Vision für den BASG Prozess

Unmögliches erledigen wir sofort, Wunder dauern etwas länger...

## Stufe 1: EUDAMED noch nicht funktional - jetzt

- **Bearbeitung der Verfahren im nationalen System**
- 2-Stufen-Prozess mit Ethikkommissionen – Votum Teil der ordnungsgemäßen Meldung
- Keine Teilnahme am koordinierten Bewertungsverfahren (Artikel 78)

## Stufe 2: EUDAMED noch nicht funktional – bis 2022?

- Bearbeitung der Verfahren im nationalen System
- **Aufbau eines gemeinsamen Prozesses mit Ethikkommissionen ähnlich der CTR**
- Keine Teilnahme am koordinierten Bewertungsverfahren (Artikel 78)

## Stufe 3: EUDAMED funktional – ab 2022 bis 2027?

- Bearbeitung der Verfahren im nationalen System und in EUDAMED
- Gemeinsamer Prozess mit Ethikkommissionen ähnlich der CTR
- **Freiwillige Teilnahme am koordinierten Bewertungsverfahren (Artikel 78)**

# Schnittstellen zum EK Prozess

## Ethikkommissionen bleiben unerlässliche Partner

- Verpflichtendes Ethikvotum für alle Klinischen Prüfungen.
- Verpflichtendes Ethikvotum für alle wesentlichen Änderungen.
- SAE Meldungen und Produktmängel auch an die Ethikkommission (sofern im Inland).
- Ethikkommission erhält alle für die Beurteilung erforderlichen Unterlagen.
- Ethikkommission prüft speziell
  - die Eignung des Prüfers sowie Personal und Einrichtungen der Prüfstelle
  - den Prüfplan, speziell auf Rechtfertigung, Wissenschaftlichkeit und Nutzen/Risiko
  - das Verfahren zur Rekrutierung sowie zur Aufklärung und Einwilligung
  - Versicherung, Datenschutz und Umgang mit biologischen Proben
- **Das Bundesamt überprüft das Vorliegen des positiven Ethikvotums im Rahmen der Validierung. Ohne positives Ethikvotum kein Verfahrensstart!**



# Klinische Prüfungen nach Artikel 82

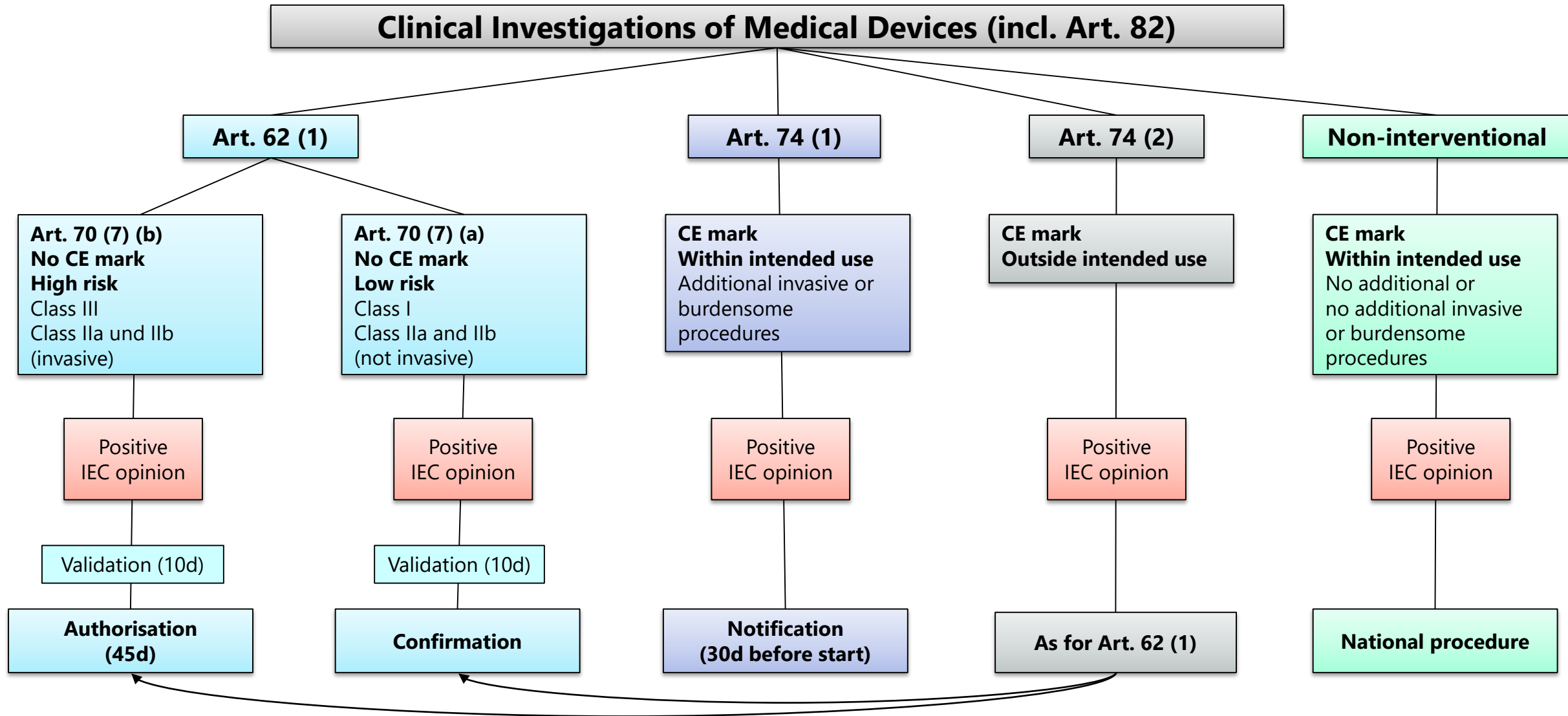
## Kein Zwei-Klassen-System bei Sicherheit und Qualität

- Anforderung an Klinische Prüfungen „nicht für Zwecke der Konformitätsbewertung“ (Artikel 82) werden mit Klinischen Prüfungen „zum Zwecke der Konformitätsbewertung“ (Artikel 62) konsistent harmonisiert.

### Warum?

- Unterscheidung ist fachlich nicht möglich.
- Einhaltung einer Deklaration bei Studienbeginn ist nach Studienende nicht überprüfbar.
- Gewährleistung der Sicherheit der TeilnehmerInnen und der Qualität der Daten gilt unabhängig.
- „Frühe Entwicklungsphasen“ und „Prototypen“ sind besonders gefährlich.
- Transparenz sollte ebenfalls unabhängig gelten (Überprüfbarkeit für Benannte Stellen).

# Verfahren der Klinischen Prüfung - Überblick



# Verfahren nach Artikel 70 Abs.7 lit.a

## Studien mit Produkten mit mittleren und niedrigem Risiko

- Gilt für Klinische Prüfung mit Prüfprodukten der Klasse I oder nicht-invasiven Produkten der Klassen IIa und IIb
- **Prüfungsinhalt**
  - Fällt die Studie in den Geltungsbereich der Verordnung?
  - Ist der Antrag vollständig gemäß Artikel 62 und Anhang XV, Kapitel II?
- **Verfahrensablauf:**
  - Elektronische Einreichung über PHAROS (Eingangsbestätigung)
  - Validierung: BASG: 10 (+5) Tage → Sponsor: 10 (+20) Tage → BASG: 5 (+5) Tage
  - Sponsorseitige Änderung setzt Fristen zurück, Verfristung (Sponsor) führt zur Ablehnung
- **Verfahrensabschluss als Meldeverfahren:**
  - Bestätigung der ordnungsgemäßen Meldung (BASG Schreiben) oder negativer Bescheid

# Verfahren nach Artikel 70 Abs.7 lit.b

## Studien mit Hochrisikoprodukten

- Gilt für Klinische Prüfung mit Prüfprodukten der Klasse III oder invasiven Produkten der Klassen IIa und IIb
- **Prüfungsinhalt**
  - Wie Artikel 70 Abs.7 lit.a
  - Inhaltliche Bewertung gemäß Artikel 71
- **Verfahrensablauf:**
  - Wie Artikel 70 Abs.7 lit.a
  - 45 (+20) Tage für inhaltliche Bewertung, Clock-Stop für Anforderung zusätzlicher Information
  - Fristversäumnis oder nicht ausreichende Beantwortung führt zur Ablehnung.
- **Verfahrensabschluss als Genehmigungsverfahren:**
  - Bescheid des Bundesamts (positiv oder negativ)

# Verfahren nach Artikel 74 Abs.1

## Studien nach dem Inverkehrbringen

- Produkt hat CE-Kennzeichnung
- Anwendung innerhalb der Zweckbestimmung
- Studienbezogene Maßnahmen sind invasiv oder belastend.
- **Prüfungsinhalt**
  - Kriterien des Artikel 74 Abs.1 → Selbstdeklaration (BASG Formular) und Ethikvotum  
→ ähnlich der Klinischen Prüfung §40 Abs.5 MPG bzw. der NIS nach §2a Abs.3 AMG
- **Verfahrensablauf:**
  - Unterrichtung mindestens 30 Tage vor Beginn
- **Verfahrensabschluss als „Unterrichtung“:**
  - Eingangsbestätigung (System) oder negativer Bescheid

# Nicht-Interventionelle Studien

## Was die Verordnung nicht regelt...

- Produkt hat CE-Kennzeichnung
- Anwendung innerhalb der Zweckbestimmung
- **Studienbezogene Maßnahmen sind nicht invasiv oder belastend (oder es gibt keine)**
  
- Der Gesetzesentwurf soll eine **Verordnungsermächtigung für eine NIS Meldepflicht** analog der NIS gemäß AMG enthalten.
- **Ethikvotum** soll verpflichtend sein (so wie jetzt bei §40 Abs.5 MPG).
- Verfahren wäre ein **Unterrichtungsverfahren** ähnlich dem Artikel 74 Abs.1 der MDR.
- Für die Vigilanz gelten die Vorgaben der **Marktvigilanz**.
- Transparenz könnte über ein nationales Register des BASG erreicht werden.

# Substantielle Änderungsanträge (Artikel 75)

## Änderungen machen meistens Arbeit

- Änderungen, die wahrscheinlich wesentliche Auswirkungen auf
  - die Sicherheit, die Gesundheit oder die Rechte der Prüfungsteilnehmer oder
  - die Belastbarkeit oder Zuverlässigkeit der gewonnenen klinischen Daten haben
- Best-practices dazu fehlen (MDCG oder CIE); aktuell wendet das BASG CT-1 an.
- **Jede wesentliche Änderung sollte nach Artikel 71 geprüft werden!**
- **Verfahrensablauf:**
  - Nicht-Untersagung innerhalb von 38 (45) Tagen
  - Keine Validierung und kein Clock-Stop vorgesehen → nationale „Mini“-Validierung und Clock-Stop gemäß AVG
- **Verfahrensabschluss als „Unterrichtung“:**
  - Bestätigung, dass keine Einwände vorliegen (BASG Schreiben) oder negativer Bescheid.

# Sonstige Meldungen

## Was sonst noch so kommen kann...

- Aussetzung oder Abbruch = **15 Tage** oder  
Aussetzung oder Abbruch aus Sicherheitsgründen = **24 Stunden**
  - Eingangsbestätigung (System)
  - Prüfung auf Notwendigkeit von Korrekturmaßnahmen
  
- Sonstige Änderungen (nicht Artikel 75)
  - Keine Meldung vorgesehen
  - Eingangsbestätigung (System)
  - Prüfung, ob doch Kriterien des Artikels 75 vorliegen
  - Gebühr!



# Korrekturmaßnahmen nach Artikel 76

## Wir können auch aktiv werden!

- Hat das BASG berechnigte Gründe für die Annahme, dass die Anforderungen der MDR nicht eingehalten werden, kann es
  - die **Genehmigung für die klinische Prüfung widerrufen**
  - die **klinische Prüfung aussetzen oder abbrechen**
  - den Sponsor auffordern, **jedweden Aspekt der klinischen Prüfung zu ändern**
- **Beschcidverfahren (jetzt §44b MPG idgF)**
  - Stellungnahme des Sponsors oder Prüfers (außer bei Gefahr im Verzug) innerhalb von **sieben Tagen**.
- **Mitteilung via EUDAMED** (oder Alternativsystem) über
  - Aussetzung oder Ablehnung
  - Abbruch
  - Zurückziehung vor Genehmigung

# Sicherheitsmeldungen (Artikel 80)

## Mehr Klarheit in der Datenflut?

- Der Sponsor führt vollständige Aufzeichnungen über alle folgenden Elemente:
  - **alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse**
  - jeden Produktmangel, „der zu einem SAE hätte führen können“
  - unerwünschte Ereignisse, die im Prüfplan als entscheidend definiert sind
- Der Sponsor meldet unverzüglich allen an der Prüfung beteiligten Mitgliedstaaten
  - **jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis mit „möglichen Kausalzusammenhang zu Prüfprodukt, Komparator oder Prüfverfahren“**
  - jeden Produktmangel, „der zu einem SAE hätte führen können“
- Gilt auch für Ereignisse in Drittstaaten.
- **BASG Prozess: Eingangsbestätigung (System), Entscheidung über Artikel 76**
- Für klinische Prüfungen nach Artikel 74 Abs.1 gelten stattdessen die Vigilanz-Bestimmungen der Artikel 87 bis 90 und der nach Artikel 91 erlassenen Rechtsakte!

# Beendigung und Abschlussbericht

Es ist erst aus, wenn's aus ist...

- Meldung des **nationalen Endes** innerhalb von **15 Tagen**
- Meldung des **globalen Endes** innerhalb von **15 Tagen**
  
- **Abschlussbericht**
  - ein Jahr nach Beendigung oder drei Monate nach Abbruch
  - späteres (beliebiges) Datum muss im Prüfplan begründet werden
  - Inhalt ist grob geregelt in Anhang XV Kapitel I Abschnitt 2.8 und Kapitel III Abschnitt 7, Kommission wird entsprechende Leitlinien erstellen
- Zusammenfassung in einer für den Anwender leicht verständlichen Sprache
- Veröffentlichung spätestens ein Jahr nach Eingabe (bei Abbruch sofort)
  
- **BASG Prozess: Eingangsbestätigung (System)**



**Danke für die Aufmerksamkeit!**

Fragen?



Austrian  
Federal Office for  
Safety in Health Care  
**BASG**

**Dr. Stefan Strasser**

Abteilungsleiter Klinische Prüfung

**BASG -**

**Austrian Federal Office for Safety in Health Care**

Traisengasse 5

1200 Vienna

+43 (0) 50555 - 36827

stefan.strasser@ages.at

**[www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at)**