

Klinische Prüfungen für Medizinprodukte nach der MDR

Nebojsa Serafimovic B.Sc.

BASG/AGES MEA, Institut Überwachung, Abteilung Klinische Prüfung

LISVienna Regulatory Konferenz: Klinische Prüfung 12.10.2021

Disclaimer

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

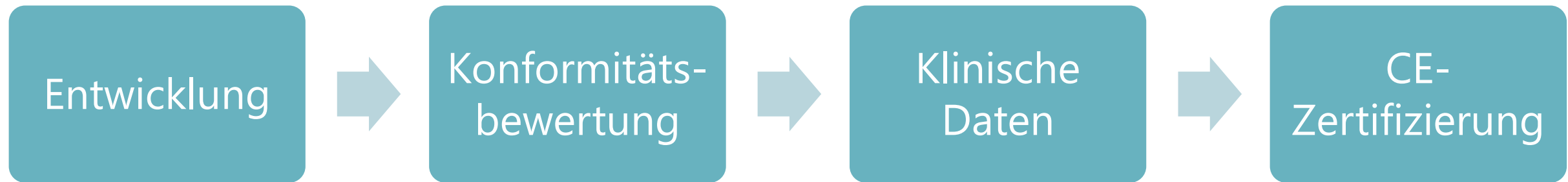
Dies entspricht nicht notwendigerweise der Auffassung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) oder der Europäischen Kommission (EC).

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.

Inhalte

- Medizinprodukt – CE-Kennzeichen – klinische Daten
- Klinische Bewertung – Klinische Prüfung
- Neuerungen durch die Verordnung
- Wann braucht es eine klinische Prüfung
- Klassifizierung von klinischen Prüfungen
- Meldeverfahren
- Dossier – Klinischer Prüfplan, Handbuch des Prüfers
- Erforderliche Meldungen während einer klinischen Prüfung
- EUDAMED
- CIE – Clinical Investigation and Evaluation Working Group

Klinische Daten als Teil der CE-Zertifizierung



- Bestätigung der Erfüllung der einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen
- Klinischer Nachweis entsprechend den Merkmalen des Produktes
- Klinische Bewertung nach Artikel 61 und Anhang XIV Teil A

Klinische Bewertung mit klinischer Prüfung

- Klinische Bewertung nach genau definiertem und methodisch fundiertem Verfahren
- eine kritische Bewertung der Ergebnisse aller verfügbaren klinischen Prüfungen
- wobei gebührend berücksichtigt wird, ob die Prüfungen gemäß
 - den Artikeln 62 bis 80
 - gemäß nach Artikel 81 erlassenen Rechtsakten
 - und gemäß Anhang XV durchgeführt wurden



Definition in der Verordnung

Klinische Prüfung



bezeichnet eine systematische Untersuchung,
bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer einbezogen sind und
die zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Produkts durchgeführt wird;

Änderungen durch die Verordnung



Anforderungen an klinische
Prüfungen DIR vs. VO



Zur Genehmigung einer klinischen
Prüfung vorzulegende Unterlagen



Mehr Erfordernis von klinischen
Daten für die CE-Zertifizierung

Vorgaben klinische Prüfungen durchzuführen

- Klinische Prüfungen verpflichtend für:
 - Implantierbare Produkte
 - Produkte der Klasse III

- Ausnahmen:
 - Änderung eines vom selben Hersteller in Verkehr gebrachten Produkts
 - Gleichartigkeit nach Anhang XIV Abschnitt 3 + Bestätigung durch Benannte Stelle
 - Die klinische Bewertung des in Verkehr gebrachten Produkts reicht aus
 - PMCF-Studien erforderlich



Ausnahme durch Gleichartigkeit

- Klinische Prüfung nicht erforderlich falls
- Produkt gleichartig mit einem in Verkehr gebrachten Produkt
- Zusätzliche Anforderungen:
 - Vertrag für uneingeschränkten Zugang zu technischer Dokumentation
 - Klinische Bewertung wurde nach den Vorgaben der MDR durchgeführt
 - Nachweiserbringung



Ausnahme für Legacy Products & spez. Produkte

Anforderung an klinische Prüfungen für implantierbare und Klasse III Produkte gelten nicht für:

- Produkte die gemäß den Richtlinien rechtmäßig in Verkehr gebracht/in Betrieb genommen wurden und deren klinische Bewertung
 - sich auf ausreichend klinische Daten stützt
 - den Gemeinsamen Spezifikationen entspricht

- Nahtmaterial, Klammern, Zahnfüllungen, Zahnspangen, Zahnkronen, Schrauben, Keile, Zahn- bzw. Knochenplatten, Drähte, Stifte, Klemmen oder Verbindungsstücke
 - ausreichend klinische Daten
 - Einhaltung der Gemeinsamen Spezifikationen



Klassifizierung der Klinischen Prüfung

■ Artikel 62

- Klinische Prüfungen zum Nachweis der Konformität von Produkten.

■ Artikel 74

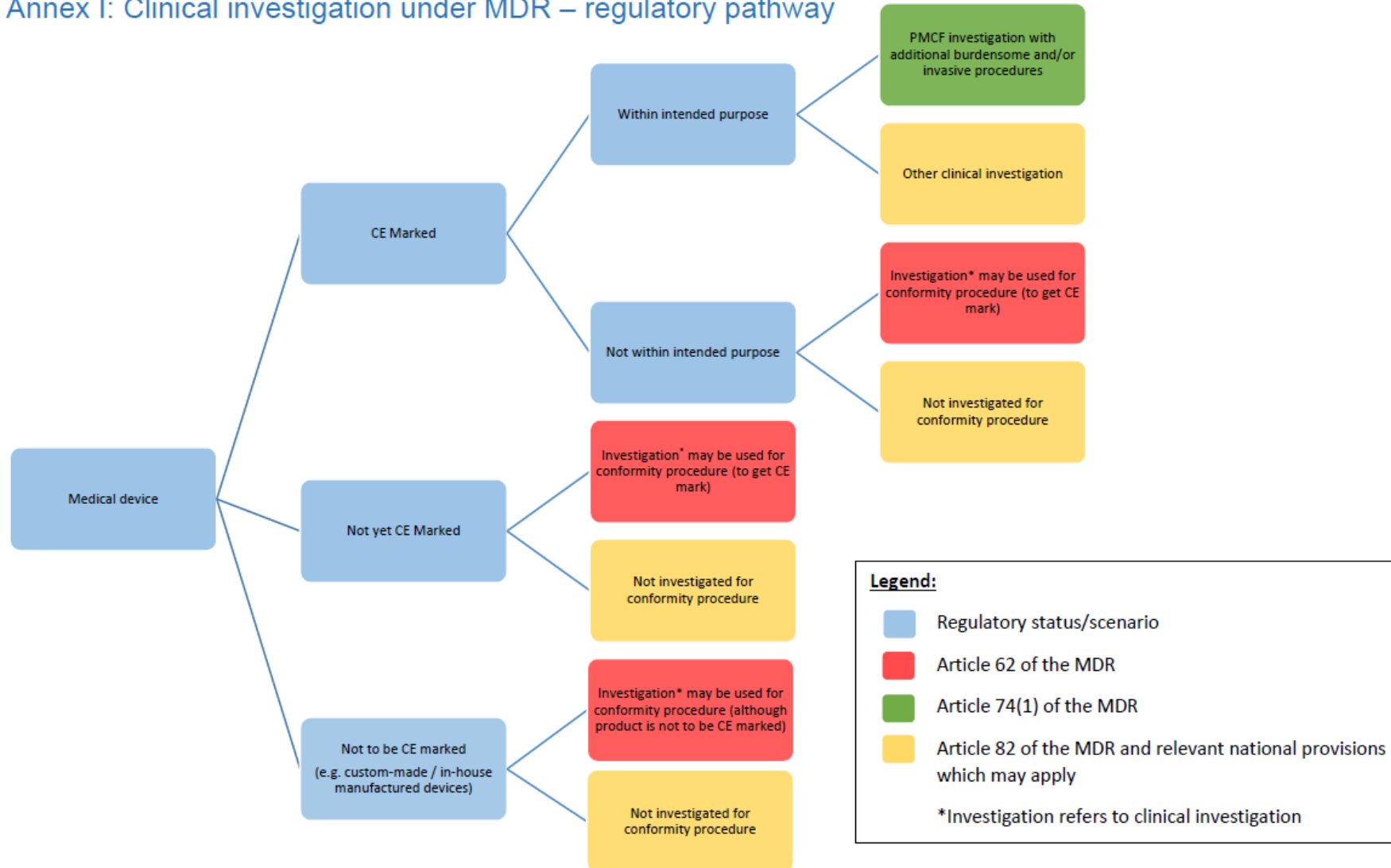
- PMCF-Studien – Klinische Prüfungen mit einem bereits CE markierten Prüfprodukt und studienbezogenen Maßnahmen (invasiv oder belasten).

■ Artikel 82

- Klinische Prüfungen die national geregelt werden.
In AT und anderen Mitgliedstaaten werden diese ähnlich wie Artikel 62 Verfahren gehandhabt.

Klassifizierungsgrafik – Klinische Prüfung (CIE)

Annex I: Clinical investigation under MDR – regulatory pathway

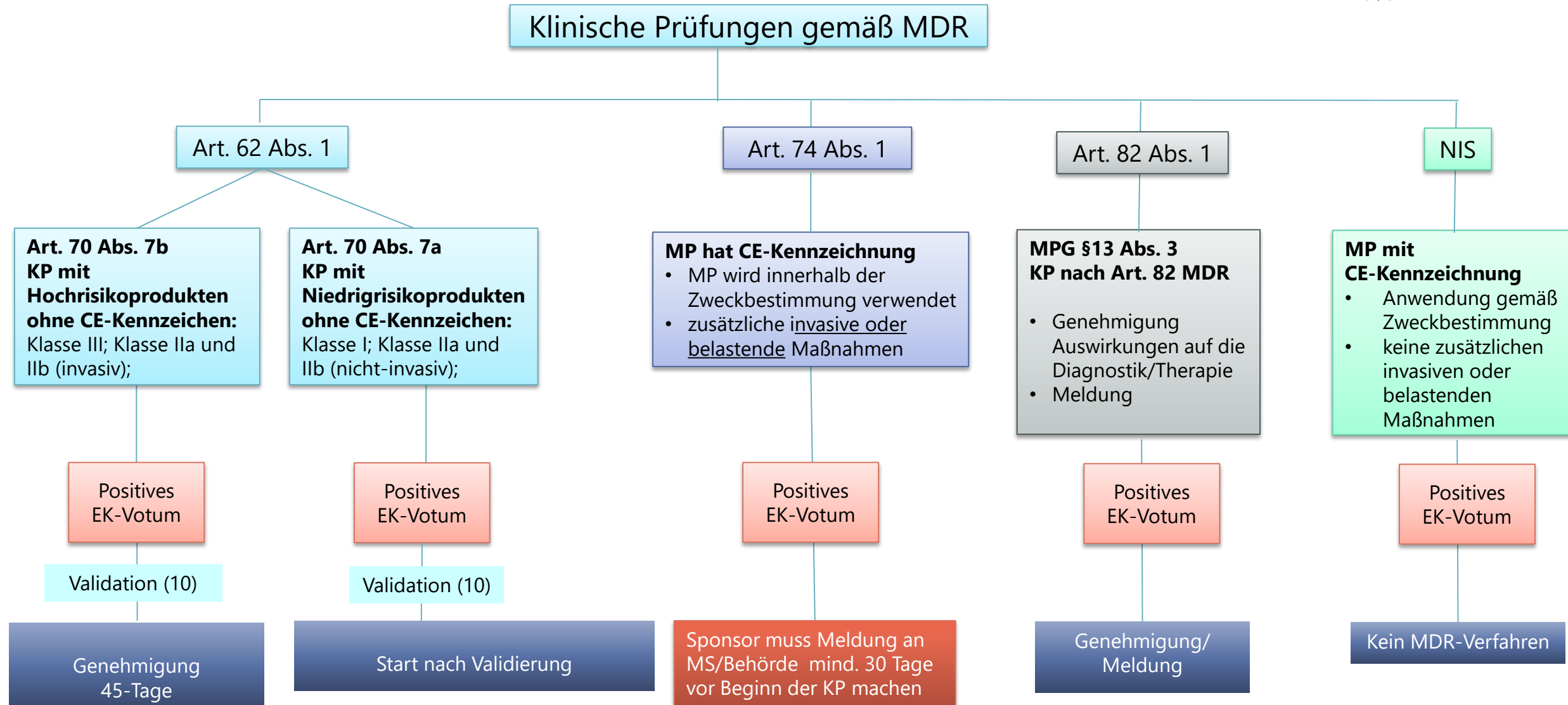


- **Artikel 70 Abs. 7 (a)**
 - Validierung nach Artikel 62 und Anhang XV, Kapitel II
 - Bestätigung der ordnungsgemäßen Meldung

- **Artikel 70 Abs. 7 (b)**
 - Zusätzliche inhaltliche Begutachtung nach Artikel 71
 - Genehmigung mittels Bescheid

- **Artikel 74 (1)**
 - Meldung 30 Tage vor Initiierung an die Behörde
 - Zeitgerechte Eingangsbestätigung

Meldeverfahren der Klinischen Prüfung nach MDR

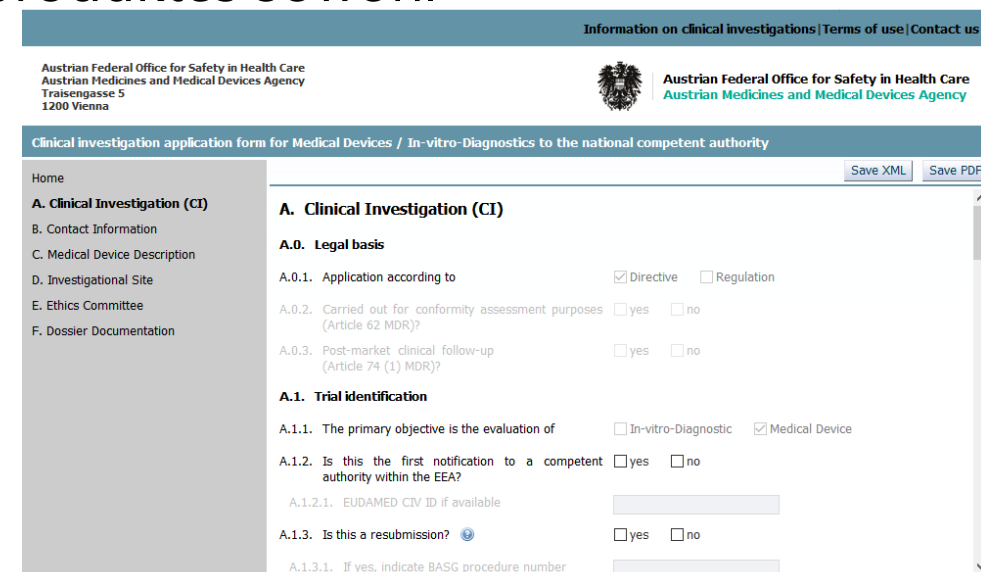


Klinische Prüfungen nach Artikel 82

- Die Bestimmungen des österreichischen Medizinproduktegesetzes verlangen
 - Klinische Prüfungen gemäß Art. 82 die Auswirkungen auf die Diagnostik und/oder Therapie eines Prüfungsteilnehmers haben, sind zu genehmigen
 - Alle anderen klinischen Prüfungen gemäß Art. 82 sind vor ihrem Beginn zu melden
 - Anhang XV, Kapitel II 1.5 und 2.1-2.8, 3.1.1 entfallen
- Anforderung an Klinische Prüfungen „nicht für Zwecke der Konformitätsbewertung“ (Artikel 82) werden mit Klinischen Prüfungen „zum Zwecke der Konformitätsbewertung“ (Artikel 62) harmonisiert klassifiziert und begutachtet um
 - Sicherheit der TeilnehmerInnen und Qualität der Daten
 - Hohes Sicherheitsrisiko für „Frühe Entwicklungsphasen“ und „Prototypen“
 - Transparenz unabhängig von Datennutzung (Überprüfbarkeit für Benannte Stellen)
- Anforderungen in der Begutachtung richten sich nach der Phase der Entwicklung (Artikel 62 Abs. 4 lit I)

Antragstellung beim BASG

- Positives Ethikvotum bei der Einreichung erforderlich
- Anträge werden ausschließlich nach der MDR Bewertet
- Das Formular ermöglicht die Klassifizierung des Prüfproduktes sowohl nach MDD als auch nach MDR
- Klassifizierung unter welchen Artikel die KP fällt und
- Welches Genehmigungsverfahren Anwendung findet



The screenshot shows the 'Clinical investigation application form for Medical Devices / In-vitro-Diagnostics to the national competent authority'. The form is divided into sections A through F. Section A, 'Clinical Investigation (CI)', is expanded and shows sub-sections A.0 (Legal basis) and A.1 (Trial identification). A.0.1 'Application according to' has checkboxes for 'Directive' (checked) and 'Regulation'. A.0.2 'Carried out for conformity assessment purposes (Article 62 MDR)?' has checkboxes for 'yes' and 'no'. A.0.3 'Post-market clinical follow-up (Article 74 (1) MDR)?' has checkboxes for 'yes' and 'no'. A.1.1 'The primary objective is the evaluation of' has checkboxes for 'In-vitro-Diagnostic' and 'Medical Device' (checked). A.1.2 'Is this the first notification to a competent authority within the EEA?' has checkboxes for 'yes' and 'no'. A.1.2.1 'EUDAMED CIV ID if available' has a text input field. A.1.3 'Is this a resubmission?' has checkboxes for 'yes' and 'no'. A.1.3.1 'If yes, indicate BASG procedure number' has a text input field. The form also includes a sidebar with navigation links (Home, A. Clinical Investigation (CI), B. Contact Information, C. Medical Device Description, D. Investigational Site, E. Ethics Committee, F. Dossier Documentation) and a top bar with 'Information on clinical investigations | Terms of use | Contact us' and 'Austrian Federal Office for Safety in Health Care Austrian Medicines and Medical Devices Agency Traisengasse 5 1200 Vienna'.

Schnittstellen zum Ethikkommissions-Prozess

- 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!**

Bewertung durch die Mitgliedstaaten

- Die Mitgliedstaaten prüfen
 - Restrisiken nach Risikominimierung gemessen am Nutzen
 - Nachweis der Konformität der Prüfprodukte
 - Umfasst den Nachweis einer technischen und biologischen Sicherheitsprüfung und einer vorklinischen Bewertung
 - Risikominimierung nach harmonisierten Normen (Begründung)
 - Installation, Inbetriebnahme, Instandhaltung
 - Statistik
 - Anhang XV

- EN ISO 14155:2020



Klinischer Prüfplan (CIP)

- Begründung, Ziele, Konzeption, Methodik, Überwachung, Durchführung, Aufzeichnung und Methode der Analyse
- Einmalige Kennnummer der klinischen Prüfung (SIN)
- Sponsor, rechtlicher Vertreter
- Hauptprüfer (Prüfarzt) für jedes Prüfzentrum, koordinierender Prüfer, Zentrum
- Kennzeichnung und Beschreibung des Produkts
- Risiken und klinischer Nutzen
- Ziele und Hypothesen
- Komparatoren und anderen Produkten oder medizinische Behandlungen
- Erklärung über die Einhaltung der anerkannten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen und der Grundsätze der guten klinischen Praxis im Bereich der klinischen Prüfungen mit Produkten sowie der geltenden Rechtsvorschriften.

- Klinische und nichtklinische Daten zum Prüfprodukt
- Kennzeichnung und Beschreibung des Produkts
- Handhabungsbestimmungen und Schulungen
- Vorklinische Bewertung
- Klinische Daten
- Nutzen-Risiko Bewertung + Risikomanagement
- Arzneimitteln, Gewebe/Zellen menschlichen oder tierischen Ursprungs
- Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen
- Klinische Verfahren und Abweichungen von der klinischen Praxis

Nationale und europäische Prozesse

Stufe 1

2021/2022

EUDAMED nicht funktional

- Nationales System
- 2-Stufen-System mit nationalen Ethikkommissionen
- Keine Teilnahme am koordinierten Bewertungsverfahren (Artikel 78)



Stufe 2

2022/2023

EUDAMED nicht funktional

- Nationales System
- Aufbau gemeinsamer Prozess mit Ethikkommissionen
- Keine Teilnahme am koordinierten Bewertungsverfahren (Artikel 78)



Stufe 3

Ab 2023/2024

EUDAMED funktional

- EUDAMED und nationales System
- Gemeinsamer Prozess mit Ethikkommission
- Freiwillige Teilnahme am koordinierten Bewertungsverfahren (Artikel 78)

Substantielle Änderungsanträge

- 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

- Verfahrensablauf
 - Antragsformular, Ethikvotum, Zusammenfassung, Track Change
 - 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

Andere Meldungen



Nicht Artikel 75

- **Nicht substantielle Änderungen**
- Keine Meldung vorgesehen (z.B. administrativ)
- Prüfung der Kriterien
- Gebühr



Artikel 76

- **Korrekturmaßnahmen**
- Bei Nichteinhaltung der MDR-Vorgaben
- Genehmigung für die Klinische Prüfung widerrufen
- Aussetzen oder abbrechen
- Änderung der Aspekte der KP



Artikel 77

- **Aussetzung oder Abbruch der Klinischen Prüfung**
- Meldefrist 15 Tage
- Meldefrist 24 Stunden bei Aussetzung aus Sicherheitsgründen
- Prüfung auf Notwendigkeit von Korrekturmaßnahmen



Artikel 77

- **Beendigung und Abschlussbericht**
- Meldung innerhalb von 15 Tagen
- Abschlussbericht ein Jahr nach Beendigung oder drei Monate nach Abbruch



Artikel 80

- **Sicherheitsmeldungen**
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – möglicher kausaler Zusammenhang
- Produktmängel
- Klinische Prüfungen nach Artikel 74 (1) folgen Vigilanzbestimmungen

Übergangsregelungen

DIR

- Klinische Prüfungen gemäß den Direktiven laufen normal weiter.
Keine Verpflichtung zum Umstieg oder zur Beendigung

VO

- Klinische Prüfungen können nur mehr gemäß Verordnung eingereicht werden

SAE

- Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) unterliegen für alle Klinischen Prüfungen den Regeln der MDR.
- **Nur mehr Meldung bei vermutetem kausalen Zusammenhang**

LBP

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

EUDAMED

- IT System zur Implementierung der Verordnungen
- **C**linical **I**nvestigations and **P**erformance **S**tudies Modul
- Registrierung, Einreichung, Genehmigung, Koordinierung, Transparenz



EUDAMED – CI/PS Modul

Funktionen des EUDAMED (CI/PS)-Moduls der Klinischen Prüfung

- Einmalige Kennnummer gemäß Artikel 70 Abs.1 generieren
- Tool für alle Einreichungen und Meldungen zu Klinischen Prüfungen
- Informationsaustausch zwischen den Mitgliedsstaaten
- Abschlussbericht und Zusammenfassung abrufbar
- Meldungen von SAEs und Produktmängeln

Nutzung nationaler Systeme bis EUDAMED funktionsfähig ist

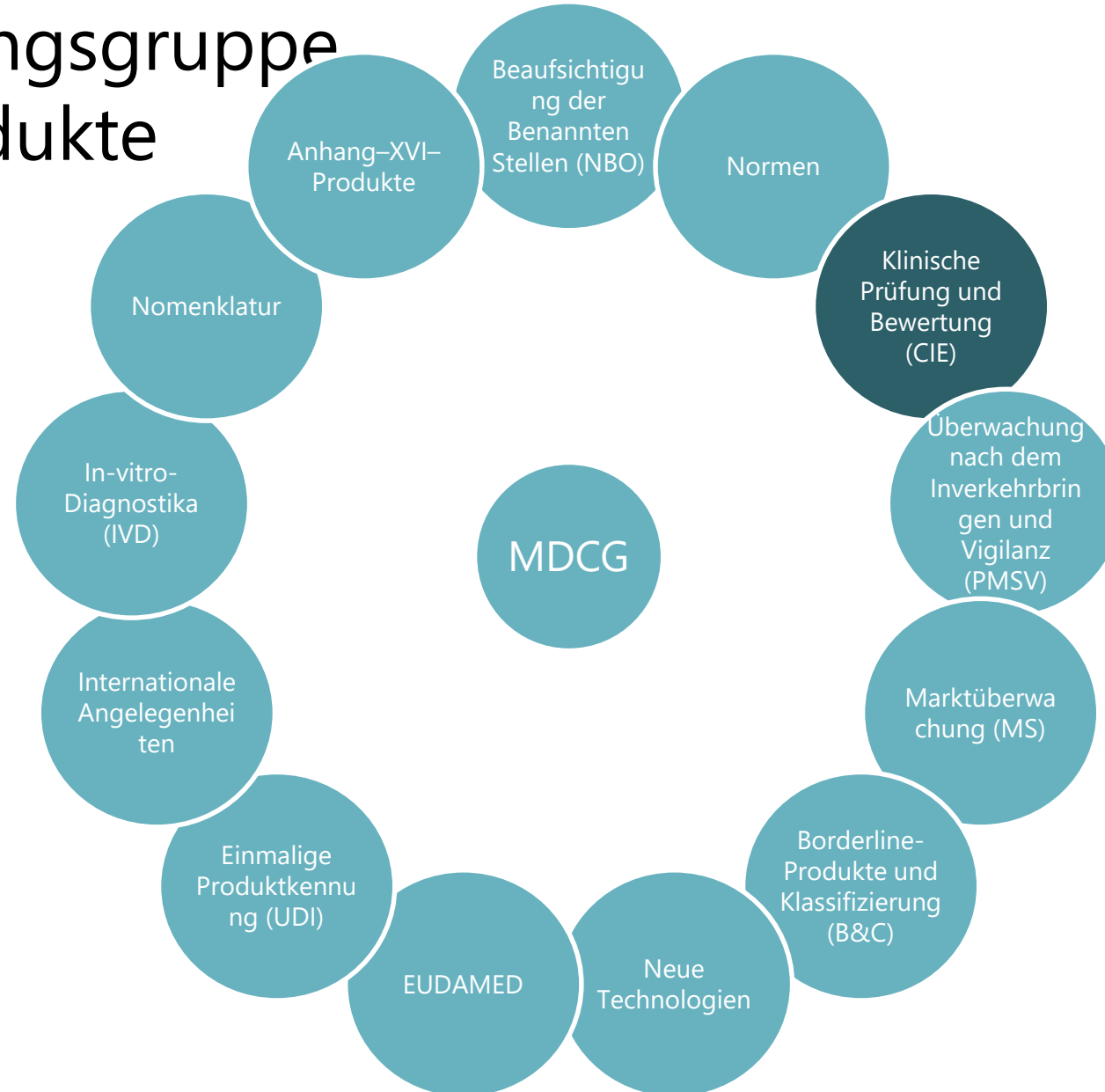
- Einreichung mittels BASG-Antragsformular
- Bearbeitung von Verfahren und Meldungen in PHAROS oder anderen Systemen
- Einmalige Kennnummer durch EUDAMED 2 (CIV-ID)
- Funktionsunterschiede zwischen nationalen Systemen und EUDAMED bzw. Verpflichtungen der Mitgliedsstaaten - durch MDCG behandelt

Registrierung in EUDAMED

- Sponsor (SP) Registrierung in EUDAMED
 - SP Registrierung ist Teil des "Actor module"
- Nach der Registrierung kann der Sponsor sofort
 - einen CI/PS Antrag stellen
 - eine PMCF/PMPF oder ein SAE melden
 - CA muss bestätigen, dass die Registrierungsinformationen des SP in Ordnung sind
- Jede Akteurenrolle bedarf einer separaten Registrierung
 - Die Möglichkeit diese zu verlinken ist nicht für das MVP vorgesehen, jedoch in weiterer Folge
 - Akteuren können aus dem "Actor module" übernommen werden

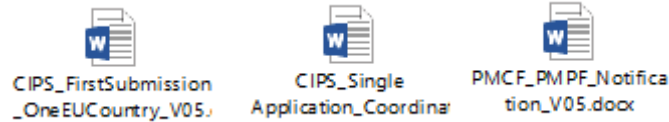


Arbeitsgruppen der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte



CIE Work Programme & Work Packages

- Formulare zur Übermittlung an die Mitgliedstaaten



- Antragsformular Klinische Prüfung
 - Formular Änderungsantrag
 - Meldeformular SAE – Makros in Excel
 - Antragsformular Leistungsstudie(?)
- Unterstützung bei der EUDAMED-Entwicklung



Verfügbare Guidelines

❖ Clinical investigation and evaluation

Reference	Title	Publication
MDCG 2021-20  	Instructions for generating CIV-ID for MDR Clinical Investigations	July 2021
MDCG 2021-8  	Clinical investigation application/notification documents	May 2021
MDCG 2021-6  	Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation	April 2021
MDCG 2020-13   - Word version  	Clinical evaluation assessment report template	July 2020
MDCG 2020-10/2   MDCG 2020-10/1  	Guidance on safety reporting in clinical investigations Appendix: Clinical investigation summary safety report form	May 2020 May 2020
MDCG 2020-8  	Guidance on PMCF evaluation report template	April 2020
MDCG 2020-7  	Guidance on PMCF plan template	April 2020
MDCG 2020-6  	Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices	April 2020
MDCG 2020-5  	Guidance on clinical evaluation – Equivalence	April 2020
MDCG 2019-9  	Summary of safety and clinical performance	August 2019

Take home message

- Klinische Daten sind für eine erfolgreiche CE-Zertifizierung erforderlich
- Die Klassifizierungsregeln und Meldemodalitäten für klinische Prüfungen
- Meldepflichten durch die MDR und wo gemeldet werden muss

Amtsblatt L 117
der Europäischen Union



60. Jahrgang
Ausgabe in deutscher Sprache Rechtsvorschriften 5. Mai 2017

Inhalt

I Gesetzgebungsakte

VERORDNUNGEN

* Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (*) 1

* Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission (*) 176

(*) Text von Bedeutung für den EWR.

DE

Bei Rechtsakten, deren Titel in kleinerer Schrift gedruckt sind, handelt es sich um Rechtsakte der laufenden Verwaltung im Bereich der Agrarpolitik, die normalerweise nur eine begrenzte Geltungsdauer haben.
Rechtsakte, deren Titel in fetter Schrift gedruckt sind und denen ein Zwischensatz vorangestellt ist, sind sonstige Rechtsakte.



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen?



Austrian
Federal Office for
Safety in Health Care
BASG

Nebojsa Serafimovic, B.Sc.

Clinical Trials

BASG -

Austrian Federal Office for Safety in Health Care

Traisengasse 5

1200 Vienna

+43 (0) 5 0555 36449

nebojsa.serafimovic@ages.at

www.basg.gv.at

Links

- Verordnung (EU) 2017/745 (MDR)
 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=DE>
- Medizinproduktegesetz BGBl. I Nr. 122/2021
 - <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20011580>
- BASG, Leitfaden - Klinische Prüfung/Leistungsbewertungsprüfung
 - <https://www.basg.gv.at/medizinprodukte/klinische-pruefung-von-medizinprodukten/>
- BASG, Einreichung einer klinischen Prüfung / Leistungsbewertungsprüfung
 - <https://www.basg.gv.at/index.php?id=414>
- Guidance - MDCG endorsed documents and other guidance
 - https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
- Unsplash
 - <https://unsplash.com/photos/tGYrlchfObE>