

# MDR-gemäße Klinische Bewertung von Medizinprodukten

---

Prof. Dr. H.P. Zenner<sup>1</sup>  
Geschäftsbereich CRO – Contract Research Organization  
H.P. Zenner Medical GmbH&CoKG  
Tübingen und München<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Der Autor dankt Prof. Dr. jur. Gassner für die juristische Durchsicht am 21. 01. 2018

<sup>2</sup> HPZenner Clinical, CRO der H.P.Zenner Medical GmbH&CoKG, Bismarckstr. 66, 72072 Tübingen, 07071-49645, office@hpzenner.com, www.hpzenner.com

## ZUSAMMENFASSUNG

### Verschärfte klinische Anforderungen der neuen Medizinprodukteverordnung von 2017 in sechs Bereichen

Die bisherigen klinischen Verfahrensweisen für die CE-Zertifizierung gemäß deutschem MPG und den europäischen Richtlinien (Directives) MDD/AIMDD/IVD laufen 2020 bzw. 2022 (IVDs) aus. Von maßgeblicher Bedeutung für Medizinproduktehersteller und die Zulassung als auch die Rezertifizierung ihrer Produkte (außer in vitro-Diagnostika) ist die mit dem 26.5.2017 in Kraft getretene neue EU-Medizinprodukte-Verordnung (Regulation; EU-MDR, 2017/745xx). Für in vitro-Diagnostika gilt die IVDR vom 5.4.2017. Mit Blick auf die Klinische Bewertung finden sich die Hauptunterschiede zwischen der EU-Richtlinie 93/42/EWG und der EU-Verordnung 2017/745 in sechs Bereichen:

1. Erhöhte Anforderungen an die klinische Sicherheit und den Nachweis der klinischen Leistung
2. Klassifizierung
3. klinische Bewertung ggfls. einschl. klinischer Prüfungen
4. klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen (klinische PMS)
5. Klinische Dokumentation und Berichtswesen
6. Einführung des Scrutiny-Verfahrens

### Klassifizierung von Medizinprodukten

Im Zuge der MDR ändert sich die bisherige Zuordnung einiger Medizinprodukte zu einer Klasse im Vergleich zum 2020 auslaufenden, bisherigen Verfahren nach MDD, AIMDD. So fällt Einzel-Software kaum noch in die Klasse I, sondern die meiste Software fällt in Klasse IIa oder höher. Systeme, insbesondere invasive Regelsysteme, und Implantate, die bisher zur Klasse IIb gehörten, können in die Klasse III fallen. Desweiteren betroffen sein können Nanomaterial-Produkte, Produkte zur Einführung in Körperöffnungen sowie Produkte zur Verabreichung von Arzneimitteln durch Inhalation, mittels Einführung durch eine Körperöffnung oder mittels Hautauftrag. An Produkte mit Anwendung tierischer oder menschlicher Gewebe oder Arzneimittel (z.B. Insulin) werden höhere Anforderungen gestellt.

Als Folge müssen Hersteller von nach MDD, AIMDD bereits in den Verkehr gebrachten Produkten rechtzeitig die neuen Klassifizierungsregeln prüfen und ihre technische Dokumentation einschl. klinischer Bewertung (möglicherweise einschl. einer klinischen Prüfung) entsprechend aktualisieren. Bei Medizinprodukten der Klassen IIa, IIb und III kann eine systematische klinische Neu-Bewertung notwendig werden. Dabei müssen die neue Vorschrift zur Gleichwertigkeit von Produkten ebenso berücksichtigt werden wie die Optionen, unter denen eine klinische Prüfung entfallen kann. Wird dies unterlassen, kann die CE-Zertifizierung wegfallen.

### EU-MDR-gemäße klinische Bewertung durch den Clinical Evaluator

Um einen Nutzen für Patienten zu entfalten, müssen Medizinprodukte wirksam sein, und zwar mit zureichender klinischer Effektstärke. Zugleich sollen sie Patienten einem geringstmöglichen Risiko aussetzen. Neben technischer Sicherheit und Leistungsfähigkeit müssen die Hersteller von Medizinprodukten also auch klinische Wirksamkeit und Effektstärke, Belastung und Risiken sowie die Vertretbarkeit des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses durch eine klinische Bewertung ihrer Produkte belegen können. Um eine klinische Bewertung durchführen zu können, kann eine klinische Prüfung an Patienten erforderlich sein.

Nach der neuen EU-MDR erfolgt dieser Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines Medizinproduktes und des Patientenschutzes grundsätzlich durch einen Clinical Evaluator, und zwar mittels einer fachärztlichen klinischen Bewertung von Medizinprodukten. Häufiger als zuvor ist eine klinische Prüfung gemäß EN ISO 14155 erforderlich. Zugleich muss der Hersteller einen klinischen Entwicklungsplan vorlegen. Ein Verzicht auf klinische Daten für eine klinische Bewertung ist nur für unkritische Produkte vorgesehen.

### Post Market Surveillance (PMS) und Vigilanz

Gemäß EU-MDR Anhang XIV Teil B ist die klinische Weiterverfolgung nach der Markteinführung in Form von einer PMS (Post Market Surveillance, Art. 83-86) bzw. von Vigilanz (Art. 87-92) ein fortlaufender Prozess zur Aktualisierung der klinischen Bewertung mit z.T. verkürzten Meldefristen und unverzüglicher Meldung meldepflichtiger Vorkommnisse. Dies gilt insbesondere für Medizinprodukte der Klasse III und für implantierbare Geräte, für die gemäß EU-MDR von 2017 strengere klinische Anforderungen an die PMS gelten.

### Dokumentation und Berichtswesen

Das Berichtswesen umfasst die Ergebnisse der Klinischen Bewertung, ggfls. einschließlich der Dokumente für die klinische Prüfung, sowie wie zusätzliche Berichte und Pläne wie den klinischen Entwicklungsplan und die Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP). Zudem stellt die Leitlinie MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 Anforderungen an die klinische Bewertung. Auch kann die klinische Bewertung in ihrem Zusammenspiel mit dem Risikomanagement geprüft werden. Hinzu kommen die Dokumente der klinischen PMS, und zwar insbesondere die Dokumente Post Market Clinical Follow-up (PMCF), Post Market Surveillance Plan/Report (PMS), Periodic Safety Update Report (PSUR) und Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP). Im Rahmen des Post-Market Clinical Follow-Up für Klasse III und implantierbare

Geräte müssen die Safety/Clinical Evaluation/Performance Summary Reports mindestens jährlich aktualisiert werden.

### Das neue Scrutiny-Verfahren

Das neue Scrutiny-Verfahren dient u.a. der verschärften Prüfung der klinischen Bewertung bei einem Teil der implantierbaren Klasse-III-Produkte beziehungsweise der aktiven Klasse-IIb-Produkte. In diesem Zusammenhang sind das Konsultationsverfahren (Art. 54) und das eigentliche Scrutiny (Kontrollmechanismus gem. Art. 55) zu unterscheiden.

### Fristen

Die neue EU-MDR gilt ab 26. Mai 2020. Spätestens mit dem 26. Mai 2020 müssen Hersteller also z.B. zum erstmaligen Inverkehrbringen von Medizinprodukten ein EU-Zertifikat (Konformitätserklärung) nach der neuen MDR vorlegen, wenn das Verfahren an einen Notified Body gebunden ist. Bereits auf dem Markt zugelassene Produkte müssen spätestens 5 Jahre nach Geltungsbeginn der MDR an die MDR angepasst werden. Für ab 26.5.2017 nach MDD/AIMDD/MPG zugelassene Produkte verkürzt sich dieser Zeitraum auf vier Jahre.

Liegt keine neue EU-Konformitätserklärung vor, weil beispielsweise die klinische Bewertung in der technischen Dokumentation unvollständig ist, ist keine CE-Zertifizierung möglich

## REGULATORISCHE SPHÄRE

### Regelungen zur klinischen Bewertung

Hinzu kommen klinisch zu erfüllende Vorschriften für ein Inverkehrbringen eines Medizinproduktes. Wesentlich für die bisherige, 2020 freilich auslaufenden klinischen Verfahrensweisen für die CE-Zertifizierung sind das deutsche MPG und die europäischen Richtlinien (Directives) MDD/AIMDD.

Von maßgeblicher Bedeutung für Medizinproduktehersteller und die Zertifizierung als auch die Rezertifizierung ihrer Produkte (außer in vitro-Diagnostika) ist die mit dem 25. Mai 2017 in Kraft getretene neue EU-Medizinprodukte-Verordnung (Regulation; EU-MDR, 2017/745/EU). Neben umfänglichen Erweiterungen fasst die neue MDR die alten MDD/AIMDD zusammen. Anders als die bisherige Richtlinie ist die neue EU-Verordnung in den EU-Staaten unmittelbar gültig. Eine zusätzliche nationale Anpassung des Medizinproduktegesetzes (MPG) ist möglich.

Für in vitro-Diagnostika gilt eine separate EU-Verordnung, und zwar die IVDR<sup>3</sup> vom 5.4.2017. Die bisherige IVD wird ersetzt.

Die neue MDR und das daraus resultierende Zertifizierungsverfahren sind wesentlich vielschichtiger als die bisherige Verfahrensweise nach MDD/AIMDD/MPG. Die MDR enthält im Vergleich zur MDD hundert zusätzliche Artikel. Die Zahl der Anhänge wurde erhöht. Hinzu kommen 43 weitere Rechtsakte, deren Erarbeitung noch nicht abgeschlossen ist.

Andererseits finden sich in vielen Bereichen keine wesentlichen Unterschiede. Trotz detaillierterer Formulierungen resultieren häufig keine neuen Anforderungen.

### Fristen

Die neue EU-MDR gilt ab 26. Mai 2020. Spätestens mit dem 26. Mai 2020 müssen Hersteller also z.B. zum erstmaligen Inverkehrbringen von Medizinprodukten ein EU-Zertifikat (Komformitätserklärung) nach der neuen MDR

vorlegen. Bereits auf dem Markt zugelassene Produkte müssen spätestens 5 Jahre nach Geltungsbeginn der MDR an die MDR angepasst werden. Für ab dem zweitem Quartal 2020 nach MDD/AIMDD/MPG zugelassene Produkte verkürzt sich dieser Zeitraum auf vier Jahre. Liegt keine neue EU-Komformitätserklärung vor, weil beispielsweise die klinische Bewertung in der technischen Dokumentation unvollständig ist, kann das EU-Zertifikat versagt werden.

### Klassifizierung von Medizinprodukten

Herkömmlicherweise wird jedes Medizinprodukt einer Klasse zugeteilt. Dies geschieht abhängig von Gefährdungspotenzial, Anwendungsart und Zulassungsanforderungen. Die Klasseneinteilung erfolgte im bisherigen Verfahren nach MDD, AIMDD.

Im Falle einer CE-Erst-Zertifizierung nach EU-Verordnung 2017/745 (EU-MDR) erfolgt die Zuordnung des Medizinprodukts (ggfls. auch von Produkten ohne medizinischen Verwendungszweck) zu einer Klasse nach 22 Klassifizierungskriterien ( im Anhang VIII „Klassifizierungsregeln“ ). Der Anhang VIII der EU-Verordnung 2017/745 sieht zudem eine abweichende Klasseneinteilung vor. Im Zuge der MDR ändert sich die bisherige Zuordnung einiger Medizinprodukte zu einer Klasse im Vergleich zum 2020 auslaufenden, bisherigen Verfahren nach MDD, AIMDD.

Zwei neue MDR-Klassifizierungsregeln für aktive Medizinprodukte seien besonders erwähnt: Nach Regel 11<sup>4</sup> fällt Einzel-Software kaum noch in die Klasse I, die meiste Software fällt mindestens in Klasse IIa oder höher, und zwar insbesondere wenn die Software den Tod oder eine andauernde Beeinträchtigung der Gesundheit mit verursachen kann. Ab Klasse IIa ist ein Notified Body zu beteiligen. Nach Regel 22 müssen eine Reihe von Systemen (z.B. closed loop-Steuerungen: invasive Regelsysteme, d.h. aktive therapeutische Produkte mit integrierter oder eingebauter diagnostischer Funktion) und Implantaten (z.B. Gelenk- und Wirbelsäulenimplantate), die bisher zur Klasse IIb gehörten, nun die höheren Anforderungen der Klasse III erfüllen. Desweiteren betroffen sind alle Produkte, die Nanomaterial enthalten oder daraus

<sup>3</sup> Die IVDR trat am 2.5. 2017 in Kraft

<sup>4</sup> Einzelheiten finden sich im gesonderten Kapitel Software.

bestehen (Regel 19), Produkte zur Einführung in Körperöffnungen, zur Verabreichung von Arzneimitteln durch Inhalation (mit Ausnahme chirurgisch-invasiver Produkte; Regel 20), Produkte, die Stoffe oder Stoffkombinationen enthalten, die durch eine Körperöffnung in den menschlichen Körper eingeführt oder auf die Haut aufgetragen werden und vom Körper aufgenommen oder lokal im Körper verteilt werden (Regel 21).

An Produkte mit Anwendung tierischer oder menschlicher Gewebe oder Arzneimittel (z.B. Insulin) werden höhere Anforderungen gestellt.

Gemäß neuer MDR müssen Hersteller von nach MDD, AIMDD bereits in den Verkehr gebrachten Produkten rechtzeitig die neuen Klassifizierungsregeln prüfen und ihre technische Dokumentation einschl. klinischer Bewertung (möglicherweise einschl. einer klinischen Prüfung) entsprechend aktualisieren. Bei Medizinprodukten der Klassen IIa, IIb und III kann eine systematische klinische Neu-Bewertung notwendig werden. Dabei müssen sie die neue Vorschrift der Verordnung zur Gleichwertigkeit von Produkten ebenso berücksichtigen wie die Optionen, unter denen eine klinische Prüfung berechtigterweise entfallen kann. Wird dies unterlassen, kann ist das CE-Zertifikat ungültig.

### Klinische Bewertung nach EU-MDR

Nach der neuen EU-MDR erfolgt der Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines Medizinproduktes und des Patientenschutzes grundsätzlich mittels einer fachärztlichen klinischen Bewertung von Medizinprodukten. Häufiger als zuvor ist eine klinische Prüfung erforderlich. Die MDR stellt ausführlich dar, wie klinische Bewertungen und klinische Prüfungen durchzuführen sind. Diese klinische Bewertung von Medizinprodukten ist Teil der technischen Dokumentation des Medizinproduktes. Zugleich muss der Hersteller einen klinischen Entwicklungsplan, einschließlich eines Planes für die klinische Nachbeobachtung für die Zeit nach dem Inverkehrbringen vorlegen.

Eine explizite Regelung für unkritische Produkte, die einen Verzicht auf eine klinische Bewertung ermöglicht, existiert nicht. Ein Verzicht auf klinische Daten für eine klinische Bewertung ist in der Regel nur für absolut unkritische Produkte wie Schrauben, Keile, Platten und Instrumente vorgesehen.

Neben der EU-MDR gibt es weitere Vorschriften und Normen, die Anforderungen an eine klinische Bewertung von Medizinprodukten stellen. Dazu zählen die hergebrachten MEDDEV-Leitlinien zur Einhaltung der alten Richtlinien.

Weiterhin können nicht nur die Hersteller, sondern auch die Zulieferer, Importeure, Distributoren und Vertriebsorganisationen (Economic Operators) mit einbezogen werden. Als Ausnahme gelten Economic Operators von Zubehör wie Schrauben, Keile, Platten und Instrumente.

Werden Vergleichsprodukte zur klinischen Bewertung herangezogen, dann müssen die Vergleichsprodukte technisch, biologisch und klinisch gleichwertig sein. Wie bei der alten MEDDEV 2.7/1 darf es keine klinisch relevanten Unterschiede geben. Die Hersteller müssen die Gleichwertigkeit dadurch nachweisen, dass sie die Daten des Vergleichsprodukts zur Verfügung stellen. Klasse III und implantierbare Geräte können sich nur noch auf Vergleichbarkeitsdaten berufen, wenn der Hersteller die (Fremd-) Geräte, die für den Vergleich herangezogen werden, beispielsweise besitzt und damit die notwendigen Daten zu generieren in der Lage ist. In der Regel freilich benötigt er einen vertraglich geregelten Zugang zu allen Daten und Prüfergebnissen des (Fremd-) Produktes.

Klinische Studien mit Medizinprodukten müssen gemäß EN ISO 14155<sup>5</sup> „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – gute klinische Praxis“ sowie weiterer Vorschriften geplant und durchgeführt werden<sup>6</sup>.

---

<sup>5</sup> Die ISO 14155 ist inzwischen nur noch eine Norm, die die alte ISO 14155-1 und ISO 14155-2 konsolidiert. Die ISO 14155 gilt nicht für In-vitro Diagnostika.

<sup>6</sup> Hier gelten weitere Vorschriften wie die

- VO über klinische Prüfung vom Medizinprodukten
- Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV).

Hingegen entfallen nach MDR

- §§20ff. des Medizinproduktegesetzes,
- Medizinprodukte klinische Prüfverordnung MPKPV

## Dokumentation und Berichtswesen

Das Berichtswesen umfasst die Ergebnisse der Klinischen Bewertung ggfls. einschließlich der Dokumente für die klinische Prüfung Studienprotokoll, Investgator's Bruchure, Patienteninformation und informiertes Einverständnis sowie wie zusätzliche Berichte und Pläne wie den klinischen Entwicklungsplan und die Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP). Auch die MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 stellt Anforderungen dar. Auch kann die klinische Bewertung in ihrem Zusammenspiel mit dem Risikomanagement<sup>7</sup> geprüft werden. Hinzu kommen die Dokumente der klinischen PMS.

## Klinische PMS

**Post Market Surveillance.** Die klinische Weiterverfolgung nach der Markteinführung (PMS = Post Market Surveillance) ist ein fortlaufender Prozess zur Aktualisierung der klinischen Bewertung (Anhang XIV Teil B). Dies gilt insbesondere für Medizinprodukte der Klasse III und für implantierbare Geräte, für die gemäß EU-MDR von 2017 strengere klinische Anforderungen an die PMS gelten. Zur klinischem PMS gehören

- Post Market Clinical Follow-up (PMCF)
- sonstige Studien
- Vigilanzsystem/Meldung von Vorkommnissen (BfArM)
- Kundenkontakte
- Literaturbeobachtung
- Bewertung und Maßnahmen evtl. Off-Label-Uses
- Kontinuierliche Überprüfung und Aktualisierung der Klinischen Bewertung

Zusätzliche Berichte und Pläne gem. MDR umfassen Post Market Surveillance Plan/Report (PMS), Periodic Safety Update Report (PSUR) und Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP). Im Rahmen des Post-Market Clinical Follow-Up für Klasse III und implantierbare Geräte müssen die Safety/Clinical Evaluation/Performance Summary Reports mindestens jährlich aktualisiert werden.

**Meldepflicht.** Hinzu kommt die Meldepflicht von schwerwiegenden Vorkommnissen. Sie sollten im Rahmen des Vigilanzverfahrens unverzüglich erfasst werden. Vorkommnis bezeichnet eine Fehlfunktion oder Verschlechterung der Eigenschaften oder Leistung eines bereits auf dem Markt bereitgestellten Produkts, einschließlich Anwendungsfehlern aufgrund ergonomischer Merkmale, sowie eine Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Informationen oder eine unerwünschte Nebenwirkung (Kap. I Art 2 Nr. 64 MDR). Schwerwiegendes Vorkommnis (Kap. I Art 2 Nr. 65 MDR) bezeichnet ein Vorkommnis, das direkt oder indirekt eine der nachstehenden Folgen hatte, hätte haben können oder haben könnte:

- a) den Tod eines Patienten, Anwenders oder einer anderen Person,
- b) die vorübergehende oder dauerhafte schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, Anwenders oder anderer Personen,
- c) eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit.

Das BfArM bewertet das Risiko des Vorkommnisses. Zugleich ergreift der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem BfArM korrektive Maßnahmen zur Beseitigung des bestehenden Risikos.

Die Hersteller sind außerdem verpflichtet Trends zu melden. Darunter sind erwartete unerwünschte Nebenwirkungen zu verstehen, die häufig auftreten oder deren Schweregrad gestiegen ist. (Art. 88 Abs. 1 MDR). Weiterhin sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) im Rahmen einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung zu melden (MPSV § 3 Abs. 5).

## Schonfristen von 2020 bis 2024 für Medizinprodukte mit Altzertifikaten

Mit dem Inkrafttreten der MDR begann die in der Verordnung vorgesehene Übergangsfrist von drei Jahren, innerhalb derer sich Hersteller wahlweise noch nach altem Recht oder bereits nach neuem Recht zertifizieren lassen können. Altzertifikate können bis unmittelbar vor dem 26.5.2020

---

<sup>7</sup> Ist die klinische Bewertung kongruent mit den Aussagen in der Risikomanagementakte?



verlängert werden. Sie verlieren jedoch spätestens am 27.5.2024 ihre Gültigkeit.

## KLASSIFIZIERUNG DES MEDIZINPRODUKTES

### Auswirkungen der Klassifizierung auf den Aufwand der Klinischen Bewertung

Die Klassifizierung hat maßgebliche Auswirkungen auf Notwendigkeit und Ausmaß einer möglicherweise gesetzlich vorgeschriebenen klinischen Bewertung bis hin zur klinischen Prüfung und zur klinischen PMS.

### Alte und neue Klassifizierungsregeln

In der MDD sind 18 Regeln zu finden, welche sich in Regeln für nicht invasive, invasive und aktive Produkte sowie besondere Regeln gliedern. Danach wird jedes Medizinprodukt gemäß MDD, AIMDD je nach Gefährdungspotenzial, Anwendungsart und Zulassungsanforderungen einer von vier Klassen zugeteilt. Hinzu kommen aktive Implantate.

Im Falle einer CE-Erst-Zulassung nach EU-Verordnung 2017/745 (EU-MDR) sowie bei einer Rezertifizierung nach der EU-MDR erfolgt die Zuordnung des Medizinprodukts (ggfls. auch von Produkten ohne medizinischen Verwendungszweck<sup>8</sup>) nach 22 Klassifizierungskriterien ( im Anhang VIII „Klassifizierungsregeln“ ).

### Änderungen der Klassifizierung mit Auswirkungen auf die klinische Bewertung von Medizinprodukten durch die neue EU-MDR von 2017

Im Falle einer CE-Zulassung (spätestens 2020) oder Rezertifizierung nach EU-MDR (spätestens 2024) ändert sich die Zuordnung einiger Medizinprodukte

---

<sup>8</sup> Gem. EU-Verordnung 2017/745 (EU-MDR) können insgesamt 6 Produktgruppen freiwillig mit einem CE-Zeichen versehen werden, und zwar gemäß Anhang XVI Gruppen von "Produkten ohne medizinischen Verwendungszweck". Voraussetzung dafür ist, sie erfüllen die anwendbaren Anforderungskriterien der EU-MDR.

zu einer Klasse im Vergleich zum 2020 auslaufenden, bisherigen Verfahren nach MDD, AIMDD. Zwei neue Klassifizierungsregeln im Bereich der aktiven Medizinprodukte seien besonders erwähnt:

Nach Regel 11 fällt Einzel-Software nur noch selten in die Klasse I, die meiste Software, und zwar solche Software, die Informationen liefert, um Entscheidungen für diagnostische oder therapeutische Zwecke treffen zu können, fällt mindestens in Klasse IIa oder höher, und zwar insbesondere wenn die Software den Tod oder eine andauernde Beeinträchtigung der Gesundheit mit verursachen kann. Ab Klasse IIa ist ein Notified Body zu beteiligen.

Nach Regel 22 müssen eine Reihe von Systemen (z.B. closed loop-Steuerungen, invasive Regelsysteme, d.h. aktive therapeutische Produkte mit integrierter oder eingebauter diagnostischer Funktion) und Implantaten (z.B. Gelenk- und Wirbelsäulenimplantate)<sup>9</sup>, die bisher in Klasse IIb eingestuft waren, nun die Anforderungen von Klasse III Produkten erfüllen.

---

<sup>9</sup> Man muss derzeit davon ausgehen, dass **Prothesen für alle Gelenke** im Körper künftig in Klasse III fallen. Eine klare Definition, ob bestimmte Gelenke ausgeschlossen werden, gibt es nicht. Die MDR erweitert das Spektrum an Gelenkimplantaten, die bereits 2005 mit der Richtlinie 2005/50/EG höherklassifiziert wurden, erheblich. Laut Regel 8 fallen auch Teilprothesen und Implantate weiterer Gelenke in Klasse III. Für Hersteller kann es eine Hilfe sein, sich vorab Gedanken zu machen, ob ihre Produkte ein im klinischen Sinn **definiertes Gelenk** betreffen, z. B. die Hand- und Fußwurzelknochen oder das Kiefergelenk.

**Ersatz der Bandscheibe und implantierbare Produkte, die mit der Wirbelsäule in Berührung kommen.** Diese werden der Klasse III zugeordnet. Die Formulierung „implantierbare Produkte im Kontakt mit der Wirbelsäule“ wirft jedoch Fragen auf. Streng genommen könnten darunter zum Beispiel auch Knochenzemente für die Wirbelkörperaufrichtung fallen; diese sind auch in den Ausnahmen nicht ausgeschlossen.

Als **Ausnahme** ist Zubehör wie Schrauben, Keile, Platten und Instrumente genannt. Es ist noch nicht eindeutig definiert, wie ein Stab- bzw. Schraubensystem zu klassifizieren und was unter einem Keil in der Wirbelsäulen Chirurgie zu verstehen ist. Daher sind weitere Veröffentlichungen nötig, um die Grenzen dieser Regel und ihrer Ausnahmen abzustecken.

Desweiteren betroffen sind alle Produkte, die Nanomaterial enthalten oder daraus bestehen (Regel 19), Produkte zur Einführung in Körperöffnungen, zur Inhalation von Arzneimitteln (mit Ausnahme chirurgisch-invasiver Produkte, Regel 20), Produkte zur Einführung von Stoffen oder Stoffkombinationen durch eine Körperöffnung in den menschlichen Körper oder zum Auftrag auf die Haut und die dann vom Körper aufgenommen oder lokal im Körper verteilt werden (Regel 21).

An Produkte mit Anwendung tierischer oder menschlicher Gewebe oder Arzneimittel (z.B. Insulin) werden höhere Anforderungen gestellt.

### **Klassifizierung und klinische Bewertung können auch für Economic Operators des Herstellers notwendig sein**

Weiterhin können nicht nur Endherstellern, sondern auch die Zulieferern, Importeuren, Distributoren und Vertriebsorganisationen (economic operators, Wirtschaftsakteure) vom Notified Body die Prüfung und damit in die Klinische Bewertung auferlegt werden. Ausnahmen sind economic operators von Zubehör wie Schrauben, Keile, Platten und Instrument

## **VORGESCHRIEBENER KLINISCHER ENTWICKLUNGSPLAN**

Für die klinische Bewertung von Medizinprodukten ist es nach der EU-MDR neu, dass die Hersteller einen klinischen Entwicklungsplan ggfls. einschließlich eines Planes für die klinische Nachbeobachtung vorlegen müssen.

Dadurch enthält das Pflichtenheft neben normativen und technischen Anforderungen an das neue Produkt auch die klinische Planung für die Beweisführung für klinische Sicherheit, geringstmögliche Belastung und effektiven Nutzen.

## **BEWERTUNG DER KLINISCHEN AUSLEGUNG PRÄKLINISCHER TESTS**

Die Planung und Durchführung eines wesentlichen Teils der präklinischen Tests des zukünftigen Medizinproduktes wird naturgemäß von der späteren klinischen Nutzung mitbeeinflusst. Daher prüft die Benannte Stelle bei der Prüfung der Technischen Dokumentation eines Medizinprodukts grundsätzlich auch die klinische Auslegung der präklinischen Testungen.

## **VORGESCHRIEBENE KLINISCHE BEWERTUNG DES MEDIZINPRODUKTS**

### **Einführung**

Die neuen EU-Verordnungen haben die Anforderungen für die Beweislast der Sicherheit und Wirksamkeit mittels klinischer Bewertung und ggfls. eigener klinischer Prüfung signifikant erhöht. Nach der neuen EU-MDR erfolgt der Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines Medizinproduktes und des Patientenschutzes ausnahmslos mittels einer fachärztlichen klinischen Bewertung. Die klinische Bewertung von Medizinprodukten ist Teil der technischen Dokumentation eines jeden Medizinprodukts.

Für einen Teil der Medizinprodukte umfasst die klinische Bewertung auch eine aufwändige klinische Prüfung. In vielen Fällen gelingt jedoch die klinische Bewertung ohne klinische Prüfung.

Ein Verzicht auf klinische Daten für eine klinische Bewertung ist in der Regel nur für absolut unkritische Produkte wie Schrauben, Keile, Platten und Instrumente vorgesehen.

Die Bewertung umfasst den Nachweis der behaupteten klinischen Funktion einschließlich des



Ausmaßes der klinischen Effektstärke und der damit verbundenen Wirksamkeit am Patienten.

Benannte Stellen können auch weitere Claims des Herstellers in ihre Prüfung mit einbeziehen, die dann ebenfalls klinisch zu beweisen sein können. Hinzu kommt die Analyse von Risiken und Belastung.

Weitere klinische Aspekte können beispielsweise Hygieneanforderungen bis zur Sterilisierbarkeit, Biokompatibilität, Dichtigkeit, Festigkeit oder auch die Messgenauigkeit eines Produkts umfassen. Hinzu kommen können Fragen der Kombinierbarkeit mit anderen Produkten einschließlich Fremdprodukten und die Prüfung der Sicherheits- und Gebrauchsanweisung sowie von Schulungsprozeduren auf Vollständigkeit und Verständlichkeit für medizinische Fachkräfte.

Die Bewertung wird abgeschlossen durch die Prüfung der Vertretbarkeit des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses. Bei dieser abschließenden Abwägung von Risiko, Belastung und Nutzen muss der Nutzen deutlich überwiegen.

### Verfahren ohne Klinische Prüfung

Eine Nutzen-Risiken-Analyse und -Bewertung beruht auf der Sammlung und Prüfung von Daten und Literatur. Dabei basiert die klinische Bewertung grundsätzlich auf klinischen Daten<sup>10</sup>. Diese Daten müssen bereits existieren. Notwendige Daten und Literaturauswahl werden von der Frage mitbestimmt, ob das Medizinprodukt neuartig oder mit einer bereits vorbestehenden Technologie vergleichbar ist.

Für vorhandene Daten erfolgt die klinische Bewertung v.a. anhand von Daten aus anerkannten Literaturdatenbanken, von FDA- und von BfArM-Meldungen oder von Daten von Mitbewerbern. Wie bereits im alten MEDDEV 2.7/1 gefordert, müssen Vergleichsprodukte technisch, biologisch und klinisch in einem Ausmaß gleichwertig sein, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede gibt.

---

<sup>10</sup> Bei den Anforderungen an die klinische Bewertung von Medizinprodukten ist nach EU-MDR neu, dass die Hersteller einen klinischen Entwicklungsplan, einschließlich eines Planes für die klinische Nachbeobachtung für die Zeit nach dem Inverkehrbringen erstellen müssen.

Dazu müssen die Hersteller die Daten des Vergleichsprodukts zur Verfügung stellen. Bei Klasse III- und implantierbaren Geräten muss der Hersteller dazu beispielsweise die (Fremd-) Geräte besitzen und mit deren Hilfe die notwendigen Daten generieren. Alternativ benötigt er einen vertraglich geregelten Zugang zu den Daten und Prüfergebnissen des Fremdherstellers. Andernfalls muss das Unternehmen eigene klinische Ergebnisse vorlegen.

### Gap-Analyse

Vorhandene Lücken müssen aufgedeckt und geschlossen werden. Möglicherweise werden dadurch klinische Studien oder Anwendungsbeobachtungen erforderlich.

### Klinische Prüfung von Medizinprodukten

Liegen keine ausreichenden klinischen Nachweise vor, um die geforderte klinische Sicherheit und Leistung eines Produkts zu beweisen, müssen klinische Prüfungen durchgeführt werden. Neuartige Produkte, implantierbare Medizinprodukte und Produkte der Klasse III müssen grundsätzlich eine klinische Prüfung durchlaufen. Im Einzelfall freilich kann darauf verzichtet werden, und zwar wenn bestehende klinische Daten ausreichen. Eine klinische Prüfung ist ausnahmslos durchzuführen bei

- Neuer Indikation
- Neuer anatomischer Region des Körpers
- Änderungen eines in den Verkehr gebrachten Produkts mit möglicherweise maßgeblichem Einfluss auf Sicherheit oder Wirksamkeit
- Maßgeblicher Verlängerung der Anwendungszeit
- Unzureichender Literaturlage zu Wirksamkeit und Risiken

Klinische Studien mit Medizinprodukten müssen gemäß EN ISO 14155 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – gute klinische Praxis“ sowie weiterer Vorschriften geplant und durchgeführt werden<sup>11</sup>. Die Anforderungen der EN

---

<sup>11</sup>Hier gelten weitere Vorschriften wie die

ISO 14155 sind mit der ICH-GCP für klinische Studien mit Arzneimitteln vergleichbar. Weitere einzuhaltende Regelungen finden sich in der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) und in der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV).

Die Durchführung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und IVD benötigt nach § 20 Abs. 1 MPG eine Genehmigung durch die zuständige BoB BfArM/PEI und die zustimmende Bewertung durch die zuständige öffentlich-rechtliche EK z.B. bei Ärztekammern oder Universitätsklinika. Anträge sind über DIMDI zu stellen.

### Besonderheiten der Klinischen Bewertung von stand alone-Software

Stand-alone Software ist im Gegensatz zur integrierten Software eines Medizinproduktes (die mit dem Medizinprodukt gemeinsam klinisch bewertet wird) dadurch charakterisiert, dass sie in der Regel nur zwei wesentliche Schnittstellen hat

- (Graphische GUI) Benutzer-Produkt-Schnittstelle
- Produkt-Produkt- (Daten-) Schnittstelle

Nach Klassifizierungs-Regel 11 fällt Einzel-Software zukünftig kaum noch in die Klasse I, die meiste Software, und zwar solche Software, die Informationen liefert, um Entscheidungen für diagnostische oder therapeutische Zwecke treffen zu können, fällt mindestens in Klasse IIa oder höher<sup>12</sup>. Ab Klasse IIa ist ein Notified Body zu

- 
- VO über klinische Prüfung vom Medizinprodukten
  - Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV).

Hingegen entfallen nach MDR

- §§20ff. des Medizinproduktegesetzes  
Medizinprodukte klinische Prüfverordnung MPKPV

<sup>12</sup> Wenn die Software den Tod oder eine andauernde Beeinträchtigung der Gesundheit mit verursachen kann (d.h. unabhängig von der tatsächlichen Häufigkeit) wird die Software in Klasse III eingestuft<sup>12</sup>. Letzteres kann viele Einzel-Software-Hersteller betreffen. In der IEC 62304 wurde diese Einstufung korrigiert, in der MDR jedoch nicht.

beteiligen.

### Beurteilung des Schutzes von Anwendern und Dritten

Anders als das Arzneimittelrecht schützt das Medizinprodukterecht zudem nicht nur den Patienten, sondern auch Anwender und Dritte. Der Schutzbereich ist also weiter gesteckt, was einen höheren Aufwand bei der klinischen Risikobewertung von Medizinprodukten bedeuten kann.

### Die Klinische Bewertung hat besondere Auswirkungen auf das Risikomanagement

Die Ergebnisse der klinischen Bewertung beeinflussen wesentlich das Risikomanagement. Erst die klinische Bewertung kann die in der Risikomanagementakte dargestellten Annahmen zum Nutzen und damit zur Akzeptanz eines bestimmten Nutzen-Risiko-Verhältnisses bestätigen. Die klinische Bewertung muss auch die Annahmen in der Risikomanagementakte zu den Risiken bestätigen. Auch die Ergebnisse der Weiterverfolgung nach CE-Zulassung müssen in der klinischen Bewertung und beim Risikomanagement berücksichtigt werden.

## VERZICHT AUF EINE KLINISCHE BEWERTUNG

Ein Verzicht auf eine klinische Bewertung ist nicht möglich. Für absolut unkritische Produkte ist der Verzicht auf klinische Daten vorgesehen (MDR, Anhang X, Absatz 1.1d). Diese Ausnahme ist mit Nachweisen der Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen allein durch technische Leistungsbewertung, Produktprüfungen und präklinische Bewertung zu begründen und berücksichtigt die Besonderheiten der Wechselwirkung zwischen Körper und Produkt, die bezweckte klinische Leistung und die Angaben des Herstellers.

## DOKUMENTATION UND SCRUTINY-VERFAHREN

### Dokumentation

Neben der medizinischen Qualität der klinischen Bewertung muss auch deren Dokumentation und Nachvollziehbarkeit im Rahmen aufwendiger Berichte und Pläne gewährleistet sein. Das Berichtswesen umfasst die Ergebnisse der klinischen Bewertung ggfls. einschließlich der Dokumente für die klinische Prüfung Studienprotokoll, Investigator's Bruchure, Patienteninformation und informiertes Einverständnis sowie wie zusätzliche Berichte und Pläne wie den klinischen Entwicklungsplan und die Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP). Auch die MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 stellt Anforderungen dar. Auch kann die klinische Bewertung in ihrem Zusammenspiel mit dem Risikomanagement<sup>13</sup> geprüft werden. Hinzu kommen die Dokumente der klinischen PMS

abgeben, (nicht jedoch bei Rezertifizierungen oder bei bloßen Modifikationen) einen CEAR, der u.a. auf der klinischen Bewertung fußt. Der CEAR geht an die Medical Device Coordination Group (MDCG), ein Expertengremium der Europäische Kommission, welches innerhalb von maximal 21 Tagen entscheidet, ob von ihm eine wissenschaftliche Stellungnahme zum CEAR vorgelegt wird oder nicht.

Falls zutreffend, muss das Gremium die wissenschaftliche Stellungnahme zum CEAR innerhalb von 60 Tagen vorlegen. Die Benannte Stelle muss die wissenschaftliche Stellungnahme bei ihrer Entscheidung berücksichtigen und ggfls. das Zertifikat nur mit Einschränkungen oder unter Auflagen erteilen. Wird die Stellungnahme nicht innerhalb der Frist fertiggestellt, kann die Benannte Stelle das Zertifizierungsverfahren ohne Änderungen fortsetzen.

### Scrutiny-Verfahren

Für die Benannte Stelle wird die Aufsicht durch die zuständigen Behörden intensiviert, so dass Dokumentationsaufwand und Rechtfertigungsdruck für die Benannten Stellen steigen.

Dazu gehört auch das neue Scrutiny-Verfahren, dessen Schwerpunkt auf der Prüfung der vorgelegten klinische Bewertung liegt. Dazu erstellt der Notified Body bei implantierbaren Klasse-III-Produkte beziehungsweise aktiven Klasse-IIb-Produkten, die Arzneimittel an den Körper

---

<sup>13</sup> Ist die klinische Bewertung kongruent mit den Aussagen in der Risikomanagementakte?

## MEDIZINISCHE AUFGABEN BEI DER MARKTZULASSUNG

Die Marktzulassung erfolgt mittels Konformitätsbewertungsverfahren mit nachfolgender CE-Kennzeichnung. Nach der neuen EU-MDR spielt die Klinische Bewertung dabei eine wesentlich wichtigere Rolle als bisher, denn ein Verzicht auf eine klinische Bewertung ist in der Regel nur für absolut unkritische Produkte vorgesehen. Insbesondere für Medizinprodukte der Klasse III und für implantierbare Geräte gelten gemäß EU-MDR von 2017 deutlich strengere klinische Anforderungen an die Konformitätsbewertung. Diese wird für den klinischen Teil durch unabhängige Fachärzte der Benannten Stelle vorgenommen.

Die neue EU-MDR muss ab dem 26. Mai 2020 angewendet werden. Spätestens ab dem 26. Mai 2020 müssen Hersteller beim erstmaligen Inverkehrbringen von Medizinprodukten ein EG-Zertifikat nach der neuen MDR vorlegen können.

## VORGESCHRIEBENE KLINISCHE PMS ZUR MARKTÜBERWACHUNG

### Kontinuierliche klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen

Nach der Markteinführung des Medizinproduktes ist nach der neuen MDR (Anhang XIV Teil B) ein Post-Market-Clinical-Follow-Up durchzuführen, um Nutzen und Risiken kontinuierlich zu prüfen. Es geht v.a. um mögliche Langzeit-Risiken, die im Rahmen der klinischen Pre-Market-Evaluation nicht festgestellt wurden. Die Ergebnisse der Weiterverfolgung müssen in der ständigen Aktualisierung der klinischen Bewertung und beim Risikomanagement berücksichtigt werden. Die klinische Bewertung ist damit ein fortlaufender Prozess, der durch vom Notified

Body regelmäßig zu prüfende Pläne und Berichte wiederholt dokumentiert werden muss

Dazu müssen die Hersteller zur laufenden Bewertung potenzieller Sicherheitsrisiken klinische Daten sammeln. Der Hersteller richtet ein strukturiertes System der Langzeitbeobachtung (cPMS = Clinical Post Market Surveillance) ein, das Ergebnisse klinischer Studien, Register, Kontrollen oder Stichprobenprüfungen umfasst.

### Klinische Dokumentation

Die Dokumentation umfasst wesentliche Neuerungen durch die MDR, und zwar zusätzliche Berichte und Pläne wie Post Market Surveillance Plan/Report (PMS), Post Market Clinical Follow-up Report (PMCF), Periodic Safety

Update Report (PSUR), Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP).

Bei definierten Produktgruppen müssen die Hersteller die Safety/Clinical Evaluation/Performance Summary Reports über die Sicherheit und Leistung ihrer Produkte jährlich einreichen. Dies gilt insbesondere für Medizinprodukte der Klasse III und für implantierbare Geräte, für die gemäß EU-MDR von 2017 bezüglich der klinischen PMS strengere klinische Anforderungen gelten.

### Meldepflichtige Vorkommnisse

Bestimmte Vorkommnisse während der PMS (und auch während klinischer Studien) sind meldepflichtig. Die Meldung erfolgt über das elektronische System für Vigilanz und Überwachung nach dem Inverkehrbringen (z.Zt. DIMDI) an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Ein meldepflichtiges Vorkommnis ist definiert als eine Funktionsstörung, ein Ausfall, eine Änderung der Merkmale oder der Leistung, eine unsachgemäße Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung eines Medizinproduktes, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte. Das BfArM bewertet das Risiko des Vorkommnisses. Zugleich führt der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem BfArM korrektive

Maßnahmen zur Beseitigung des bestehenden Risikos durch.

Die Hersteller sind außerdem verpflichtet Trends zu melden. Darunter sind erwartete unerwünschte Nebenwirkungen zu verstehen, die häufig auftreten oder deren Schweregrad gestiegen ist. (Art. 88 Abs. 1 MDR). Weiterhin sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) im Rahmen einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung zu melden (MPSV § 3 Abs. 5).

### Überwachung von Hersteller und Medizinprodukten während des Produktlebenszyklus

Die neue Medizinprodukteverordnung erweitert die Befugnisse der Benannten Stellen bezüglich der klinischen Überwachung nach dem Inverkehrbringen. Unangekündigte Audits, Stichproben- und Produktprüfungen stärken das Durchführungsverfahren der EU und tragen dazu bei, das Risiko, das von unsicheren Medizinprodukten ausgeht, zu verringern.

## NOTWENDIGE MEDIZINISCHE BEWERTUNG FÜR DIE REZERTIZIERUNG

### Die CE-Kennzeichnung wird zeitlich befristet

Nach der Erst-Zertifizierung finden jährliche Wiederholungsaudits der Benannten Stelle statt. Darüber hinaus müssen Medizinprodukte spätestens 5 Jahre nach der Vergabe des CE-Zeichens durch die Zulassungsstellen (Benannte Stellen) rezertifiziert werden und erhalten nach erfolgreichem Audit eine neue Konformitätsbescheinigung. Über Ausnahmen wird derzeit verhandelt.

Nach den bisherigen MDD/AIMDD-Richtlinien sind Re-Zertifizierungen durch die Benannten Stellen nur noch bis zum Ende der Übergangszeit am 26. Mai 2020 möglich. Spätestens ab dem 26. Mai 2020 müssen Hersteller bei der Rezertifizierung von Medizinprodukten ein EG-Zertifikat nach der neuen MDR vorlegen können. Weiterhin haben die Hersteller die Möglichkeit, ihre Altzertifikate unmittelbar vor dem 26. Mai 2020 zu verlängern. Diese gelten dann maximal bis Mitte 2024 weiter.

Nach der neuen EU-MDR erfolgt der Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines Medizinproduktes und des Patientenschutzes bei der Rezertifizierung ausnahmslos mittels einer fachärztlichen klinischen Bewertung. Ein Verzicht auf eine klinische Bewertung ist in der Regel nur für absolut unkritische Produkte wie Schrauben, Keile, Platten und Instrumente vorgesehen.

Die Bewertung wird abgeschlossen durch die Prüfung der Vertretbarkeit des

Nutzen-/Risiko-Verhältnisses. Bei dieser abschließenden Abwägung von Risiko, Belastung und Nutzen muss der Nutzen deutlich überwiegen.

Die Nutzen-Risiken-Analyse und -Bewertung beruht auf der Sammlung und Prüfung von Daten und Literatur. Dabei basiert die klinische Bewertung grundsätzlich auf klinischen Daten aus anerkannten Literaturdatenbanken, von FDA- und von BfArM-Meldungen<sup>14</sup>, eigenen Daten aus der PMS oder von Daten von Mitbewerbern.

### Gap-Analyse

Vorhandene Lücken müssen möglicherweise durch rechtzeitige klinische Anwendungsbeobachtungen geschlossen werden, die Monate bis Jahre in Anspruch nehmen können.

---

<sup>14</sup> BfArM-Meldungen, Meldungen der FDA über Probleme (MAUDE Datenbank), Ergebnisse klinischer Studien z.B. in PubMed, und zwar nur noch klinische Daten aus veröffentlichten "peer-reviewed"-Beiträgen, Rückmeldungen aus dem Feld.

