

Medtec Online-Leitfaden

Regulatorische Einordnung von klinischen Studien mit Medizinprodukten

Eine Orientierungshilfe für Hersteller, Anwender, Prüfstellen, Forschungs- und Gesundheitseinrichtungen, Ethik-Kommissionen und Aufsichtsbehörden

Version 0.9 vom 22.06.2023



Impressum

innoVance GmbH

– Konsortialpartner Nationales Community-Portal Medtec Online im Auftrag des BMBF –
Kurfürstendamm 45, 10719 Berlin

www.innovance.de oder innovance.medteconline.de

Kontakt: info@innovance.de

Realisation im Austausch mit Vertreterinnen und Vertretern von:

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

www.bmbf.de

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

www.bundesgesundheitsministerium.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

www.bfarm.de

Fachexpertengruppe Klinische Prüfung der Länder (FEG 03)

www.zlg.de/medizinprodukte/gremien/fegs/feg-03-kurzportrait/

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der BRD e. V. (AKEK)

www.akek.de

Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS /ZKS)

www.kks-netzwerk.de

Stand

22.06.2023

Bildnachweis

Titel: innoVance GmbH, Berlin; unter Verwendung von stock.adobe.com:

imdproduction/Lysenko.A/Anastasia/alekseyvanin/roni)

Prüfschemata in Kap. 4 und 5: innoVance GmbH, Berlin

Dokumentation

O. Bujok, W. Menke, E. Wellenhofer, C. Wolf. Regulatorische Einordnung klinischer Studien mit Medizinprodukten. Medtec Online-Leitfaden 1, Vers. 0.9 (2023). Kontakt: info@innovance.de

Die Veröffentlichung erfolgt mit Genehmigung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Dienstleistungsauftrags „Neukonzeption, Realisierung und Betrieb der Nationalen Informationsplattform Medizintechnik“ (Ref. Nr. 615 MT 71663 5/1)

Urheberrechte

Die Inhalte dieses Leitfadens und seiner Anhänge sind urheberrechtlich geschützt. Er dient der persönlichen Nutzung, eine Vervielfältigung ist nicht zulässig.

Wichtiger Anwendungshinweis

Dieser Leitfaden beinhaltet Informationen, die zur ersten Orientierung in der Thematik dienen. Trotz höchster Sorgfalt bei der Erstellung des Leitfadens kann keine Gewähr für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität der bereitgestellten Informationen übernommen werden.

Die Fallbeispiele sind fiktiv und zur klaren Darstellung vereinfacht. Sämtliche dargestellten Informationen sind allgemeiner Art und stellen keine Rechtsberatung dar. Die Bewertung konkreter Einzelfälle bleibt Ihren jeweiligen Experten für regulatorische und rechtliche Fragestellungen vorbehalten. Bitte kontaktieren Sie diese mit Ihren jeweiligen Fragestellungen.

Weitere Hinweise

Dieser Leitfaden ist in der jeweils aktuellen Fassung als PDF-Datei in deutscher Sprache auf den folgenden Webseiten verfügbar bzw. wird verfügbar gemacht:

1. [Nationales Community-Portal Medtec Online](#)
2. [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte \(BfArM\)](#)

Der Leitfaden und die Arbeitshilfen im Anhang sind als lebende Dokumente konzipiert und werden im Austausch mit der Fachcommunity kontinuierlich weiterentwickelt.

Der Austausch zum Thema und zum Leitfaden erfolgt im gleichnamigen [Online-Projekt](#) auf dem Nationalen Community-Portal Medtec Online, für das sich Interessierte aus der Fachöffentlichkeit unter medteconline.de registrieren können.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Danksagung

Das Autorenteam dankt den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Fokusgruppe „Klinische Machbarkeitsstudien“ im Rahmen des Strategischen BMBF-Dialogs „Klinische Studien mit Medizinprodukten“ für die engagierte Diskussion der Thematik und das gemeinsame Erarbeiten der Prüfschemata. Weitere Details zu den Ergebnissen dieser Fokusgruppe finden sich im gleichnamigen Medtec Online-Report, der im [Online-Begleitforum](#) zum Strategischen BMBF-Dialog zur Verfügung gestellt wird.

In Bezug auf den Leitfaden gilt der besondere Dank des Autorenteams den folgenden Personen für die kritische Durchsicht diverser Vorversionen und die Diskussion in Detailfragen:

Frau Dr. rer. nat. Martina Jung, Abteilung Medizinprodukte, Fachgebiet Klinische Prüfung, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Frau Petra Roos-Pfeuffer, Dezernat Fachzentrum für Produktsicherheit und Gefahrstoffe, Regierungspräsidium Kassel

Herr Dr. med. Ulf Schriever, Abteilung Medizinprodukte, Fachgebiet Klinische Prüfung, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Erläuterungen zur Verwendung von Icons	7
1 Vorbemerkung zum Leitfaden	8
2 Anwendungsbereich und regulatorischer Rahmen.....	9
2.1 Anwendungsbereich des Leitfadens	9
2.2 Berücksichtigung von Borderline-Produkten	10
2.3 Abgrenzung gegenüber anderen Rechtsrahmen	10
2.3.1 Abgrenzung Medizinprodukte – In-vitro-Diagnostika nach IVDR.....	11
2.3.2 Abgrenzung Medizinprodukte – Arzneimittel.....	11
2.3.3 Abgrenzung Medizinprodukte-Software – Allgemeine Software.....	12
3 Regulatorische und begriffliche Grundlagen	14
4 Qualifizierung als klinische Prüfung im Sinne der MDR.....	17
Prüfschema zur regulatorischen Qualifizierung als klinische Prüfung	19
5 Typisierung der klinischen Prüfung im Kontext der MDR	30
Prüfschema zur regulatorischen Typisierung der klinischen Prüfung	31
6 Hinweise für Antragsteller (FAQs)	42
6.1 Allgemeine Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten.....	42
6.2 Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten in der Forschungsphase	51
6.3 Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten in der Entwicklungs- und Zertifizierungsphase...54	
6.4 Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten in der Markt- und Marktbeobachtungsphase ...55	
Anhang 1 Fallbeispiele	57
Anhang 2 Vorlagen zur Fallbewertung.....	68
A 2.1 Vorlage Studiensynopse zur regulatorischen Einordnung	69
A 2.2 Fragenkatalog zum Prüfschema Qualifizierung als klinische Prüfung	71
A 2.3 Fragenkatalog zum Prüfschema Typisierung einer klinischen Prüfung.....	72
Anhang 3 Glossar	73
Anhang 4 Checklisten zur Antragstellung.....	89
Anhang 5 Strategischer BMBF-Dialog	101

Abkürzungsverzeichnis

AKEK	Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V.
Art.	Artikel
BCWG	Borderline & Classification Working Group
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BO-Ä	Berufsordnung für Ärzte
BOB	Bundesoberbehörde
BT	Deutscher Bundestag
CDP	Clinical Development Plan, klinischer Entwicklungsplan
CE-Kennzeichnung	Sichtbarer Hinweis des Herstellers zur Erklärung der Konformität des Produkts mit allen einschlägigen Anforderungen der bezüglichen EU-Rechtsvorschriften
CRO	Clinical Research Organisation
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung nach § 33 a SGB V
DiPA	Digitale Pflegeanwendung nach § 40 a SGB XI
DMIDS	Deutsches Medizinprodukte-Informations- und Datenbanksystem
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
EU	Europäische Union
EUDAMED	Europäische Datenbank für Medizinprodukte
FAQ	häufig gestellte Fragen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i. d. R.	in der Regel
ISO 14155:2020	ISO-Standard „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis“; aktuelle deutsche Fassung: DIN EN ISO 14155:2021-05
i.V.m.	in Verbindung mit

IVD	In-vitro-Diagnostika
IVDR	In Vitro Diagnostics Regulation (Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika)
KI	Künstliche Intelligenz
KKS	Koordinierungszentren für Klinische Studien
KKS-Netzwerk e. V.	Zusammenschluss der KKS
kPT#	Nummerierter klinischer Prüfungstyp gem. Abb. 2
kST#	Nummerierter klinischer Studientyp gem. Abb. 1
MDCG	Medical Device Coordination Group
MDD	Medical Device Directive
MDR	Medical Device Regulation (Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte)
MEDDEV	Sammlung von Leitlinien für Medizinprodukte
MPAMIV	Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung
MPBetreibV	Medizinprodukte-Betreiberverordnung
MPDG	Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz
MPG	Medizinproduktegesetz
MPSW	Medizinprodukte-Software
MRT	Magnetresonanztomographie
OCT	Optische Kohärenztomographie
PICO-Schema	Methode in der evidenzbasierten Medizin zur strukturierten Formulierung konkreter klinischer Fragestellungen anhand der Aspekte: Patient – Intervention – Comparator – Outcome
POCT	Point-of-care-testing
PMCF	Post-Market Clinical Follow-up
PQ-F#	Nummerierte Prüffrage zur Qualifizierung einer klinischen Studie gem. Abb. 1
PSA	Persönliche Schutzausrüstung
PT-F#	Nummerierte Prüffrage zur Typisierung einer klinischen Prüfung gem. Abb. 2
SGB	Sozialgesetzbuch
VR	Virtual Reality

Erläuterungen zur Verwendung von Icons



Hinweis



Fallbeispiel aus der Praxis



FAQ – Häufig gestellte Fragen



Checkliste für einzureichende Nachweise, Formulare etc.



Achtung: Zu beachten!

1 Vorbemerkung zum Leitfaden

Die Anforderungen an die klinische Bewertung von Medizinprodukten haben seit Mai 2021 durch die Einführung der Europäischen Verordnung 2017/745 (Medizinprodukteverordnung, MDR) auf EU-Ebene erheblich zugenommen. Hiervon sind u. a. die methodischen Anforderungen an die klinische Bewertung und hierbei an klinische Prüfungen von Medizinprodukten besonders betroffen. Das heißt, solche klinischen Prüfungen müssen zukünftig zur Bewertung von Prüfprodukten häufiger als bisher durchgeführt werden.

Höhere Anforderungen durch MDR im Hinblick auf klinische Prüfungen

Die aktuellen Vorschriften der MDR und des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes (MPDG) stellen alle Stakeholder (Hersteller, Anwender, Prüfstellen, Forschungs- und Gesundheitseinrichtungen, medizinische Ethik-Kommissionen und Aufsichtsbehörden) vor neue Herausforderungen. Eine wesentliche Voraussetzung für deren Bewältigung ist ein einheitliches Verständnis der neuen Anforderungen: Antragsteller müssen wissen, wie eine klinische Prüfung regulatorisch einzuordnen ist und welche Anforderungen sich aus der regulatorischen Einordnung ergeben. Medizinische Ethik-Kommissionen fordern einen „roten Faden“ zur einheitlichen Beurteilung entsprechender Anträge. Aufsichtsbehörden wollen ihre Anforderungen an Antragsteller und die Begutachtung durch medizinische Ethik-Kommissionen erfüllt sehen. Vor diesem Hintergrund wurde der nachstehende Leitfaden als Ergebnis des Strategischen BMBF-Dialogs „Klinische Studien mit Medizinprodukte-Innovationen“ gemeinsam mit Vertreterinnen und Vertretern von Ministerien, Aufsichtsbehörden, medizinischen Ethik-Kommissionen, spezialisierten öffentlichen wie privaten Dienstleistern sowie Fachanwälten erarbeitet. Weitere Informationen zum Strategischen BMBF-Dialog erhalten Interessierte im zugehörigen [Online-Begleitforum](#).

Leitfaden als Orientierungshilfe für alle betroffenen und beteiligten Akteure

Der vorliegende Leitfaden soll als Arbeitshilfe für Antragsteller wie Prüfinstanzen dienen. Er ist als lebendes Dokument konzipiert und wird auf dem vom BMBF initiierten Nationalen Community-Portal Medtec Online fortlaufend weiterentwickelt. Hinweise, Rückmeldungen und Fragen zum Leitfaden sind willkommen. Interessierte können sich hierzu unter medteconline.de kostenlos registrieren und im zugehörigen [Online-Projekt](#) anmelden.

Interessierte sind eingeladen, sich an der Weiterentwicklung des Leitfadens zu beteiligen.

2 Anwendungsbereich und regulatorischer Rahmen

2.1 Anwendungsbereich des Leitfadens

Dieser Leitfaden soll als Arbeitshilfe zur regulatorischen Einordnung aller klinischen Studien dienen, die als klinische Prüfungen in Deutschland unter der MDR i. V. m. dem MPDG in Betracht kommen können.

Jenseits der nachstehend aufgeführten speziellen Ausnahmen erstreckt sich der Anwendungsbereich des Leitfadens damit grundsätzlich auf alle klinischen Studien unter Einbezug von Medizinprodukten in allen Forschungs-, Entwicklungs- und Marktphasen. Berücksichtigt werden damit sowohl Medizinprodukte oder Zubehör, die bereits gültige CE-Kennzeichnungen nach dem Medizinprodukterecht aufweisen oder noch nach der MDR damit zu versehen sind, als auch sonstige Produkte oder Prüfgegenstände, die im Rahmen der betrachteten klinischen Studie im Sinne eines Medizinprodukts nach Art. 2 Nr. 1 MDR oder Zubehörs nach Art. 2 Nr. 2 MDR verwendet werden. Hierbei können die vorgenannten Gegenstände im Rahmen der betrachteten klinischen Studie sowohl ein Prüfgegenstand sein als auch lediglich als Prüfhilfsmittel eingesetzt werden (siehe Kap. 3).

Für drei spezielle Medizinproduktgruppen mit sehr spezifischen Sonderregeln nach der MDR ist die Anwendung des Leitfadens bis auf Weiteres nicht vorgesehen, da ansonsten hierfür spezifisch angepasste Kriterien zur regulatorischen Einordnung aufzustellen wären:

- Medizinprodukte, die unter die In-vitro-Diagnostika-Verordnung 2017/746 fallen
- Medizinprodukte ohne medizinische Zweckbestimmung nach Anhang XVI MDR
- Medizinprodukte als Sonderanfertigungen nach Art. 2 Nr. 3 MDR

Klinische Prüfungen an Sonderanfertigungen als Prüfprodukte sind ausgesprochen selten; Medizinprodukte ohne medizinische Zweckbestimmung nach Anhang XVI MDR unterliegen derzeit noch nicht dem Geltungsbereich der MDR. In-vitro-Diagnostika unterliegen mit der IVDR einer separaten Verordnung mit gegenüber der MDR abweichenden Maßgaben und Begriffen.

Der Leitfaden ist zudem grundsätzlich nicht auf klinische Studien zu Prüfgegenständen, die in Bezug auf ihr Inverkehrbringen einem anderen Rechtsrahmen als dem Medizinprodukterecht unterfallen, anzuwenden (siehe nachfolgende Ausführungen).

Anwendungsbereich sind im Prinzip alle klinischen Studien mit Medizinprodukten (Ausnahmen s. u.)

Ausgenommen von der Anwendung des Leitfadens sind klinische Studien mit Medizinprodukten

- als In-vitro-Diagnostika
- nach Anhang XVI MDR
- als Sonderanfertigungen

2.2 Berücksichtigung von Borderline-Produkten

Wenn eine eindeutige Zuordnung eines Prüfgegenstands zum Medizinprodukte-recht nicht möglich ist, ist zunächst zu prüfen, ob es sich um ein „Borderline-Produkt“ handelt. Die abschließende Feststellung, ob ein Prüfgegenstand unter die Medizinprodukte-Definition fällt, liegt in der Zuständigkeit der Behörden des Mitgliedstaates, in dem das Produkt auf dem Markt ist. Damit diesbezüglich keine unterschiedlichen Auslegungen der EU-Rechtsvorschriften auftreten, veröffentlicht die „Borderline and Classification Working Group“ (BCWG) der Medizinprodukte-Koordinierungsgruppe (MDCG) im „[Manual on borderline and classification under Regulations \(EU\) 2017/745 and 2017/746 v2 \(MDCG 2022-12\)](#)“ die im Dialog zwischen den Regulierungsbehörden getroffenen Entscheidungen.

► *Die alte Fassung des Manuals von 2019 (Version 1.22/05-2019) zur Einordnung strittiger Grenzfälle unter den abgelösten europäischen Richtlinien wird nicht mehr aktualisiert. Eine erste, noch fragmentarische neue Sammlung zur Einordnung unter die europäischen Verordnungen MDR und IVDR liegt seit September 2022 vor und wurde im Dezember 2022 ergänzt. Auch wenn es sich bei der jeweiligen Einstufung um eine produktspezifische Einzelfallentscheidung handelt, können die Auflistungen im Manual und anderen Dokumenten eine wertvolle Orientierungshilfe zu Abgrenzungszwecken im Kontext dieses Leitfadens sein. Zu beachten ist, dass dieser Leitfaden nur für diejenigen Borderline-Produkte Anwendung findet, die im Ergebnis der Abgrenzung unter das Medizinprodukterecht fallen.*

Bei Unklarheiten entscheidet die zuständige nationale Behörde über die Einordnung.

Das „Borderline-Manual“ kann bei der Einordnung von Grenzfällen helfen.

2.3 Abgrenzung gegenüber anderen Rechtsrahmen

Wenn Zweifel bestehen, ob eine klinische Studie oder ein hierbei betrachteter Prüfgegenstand dem Medizinprodukterecht unterfällt, ist vor Anwendung des Leitfadens abzuklären, ob eine Zuordnung zu einem anderen Rechts- oder Anwendungsbereich zu erfolgen hat. Ist dies der Fall, findet dieser Leitfaden keine Anwendung.

Ebenso gilt es vor Anwendung des Leitfadens zu prüfen, ob bei bereits mit einer CE-Kennzeichnung versehenen Produkten, die im Rahmen klinischer Studien als Prüfgegenstand oder Prüfhilfsmittel zum Einsatz gelangen sollen, die CE-Kennzeichnung für ein Medizinprodukt oder für ein Produkt innerhalb eines anderen CE-kennzeichnungspflichtigen Rechtsrahmens erfolgt ist. Ist letzteres in Bezug auf einen Prüfgegenstand der Fall, findet dieser Leitfaden mit Ausnahme des im Folgenden aufgeführten Sonderfalls keine Anwendung: Hat der Prüfgegenstand zwar eine CE-Kennzeichnung, aber diese nicht als Medizinprodukt, und erfüllt seine angedachte Anwendung innerhalb der klinischen Prüfung die Definition eines Medizinprodukts nach Art. 2 Nr. 1 MDR, dann ist der Prüfgegenstand im Rahmen der klinischen Prüfung wie ein Prüfgegenstand ohne gültige CE-Kennzeichnung nach MDR zu betrachten.

Werden Produkte mit CE-Kennzeichnung in klinischen Studien eingesetzt, ist der produktbezügliche Rechtsrahmen zu prüfen.

Im Folgenden soll auf die Abgrenzung gegenüber den Produktbereichen In-vitro-Diagnostika, Arzneimittel und allgemeine Software näher eingegangen werden. Als weitere Graubereiche mit möglichen Überschneidungen zu Medizinprodukten sollen in diesem Zusammenhang beispielhaft Persönliche Schutzausrüstungen (PSA), Fitness- und Sportprodukte sowie Kosmetika erwähnt werden.

Abgrenzung gegenüber In-vitro-Diagnostika, Arzneimitteln und allgemeiner Software ist besonders relevant.

► *Ein ausführlicher Wiki-Beitrag zur Abgrenzung der MDR gegenüber anderen Rechtsrahmen wird im 2. Quartal 2023 auf [medteconline.de](https://www.medteconline.de) veröffentlicht.*

2.3.1 Abgrenzung Medizinprodukte nach MDR – In-vitro-Diagnostika nach IVDR

Ein wesentliches Abgrenzungskriterium zwischen einem Medizinprodukt nach MDR gemäß Anwendungsbereich des Leitfadens und einem In-vitro-Diagnostikum nach IVDR besteht darin, dass Medizinprodukte nach ihrer Definition in Art. 2 Nr. 1 MDR im oder am Körper angewendet werden, dagegen In-vitro-Diagnostika nach Art. 2 Nr. 2 IVDR der Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben dienen, d. h. nicht direkt am Körper eingesetzt werden.

Fallbeispiel 2.1 – Abgrenzung von POCT-Geräten und Pulsoximetern

Zwei grundsätzlich unterschiedliche Arten von Medizingeräten trotz gleichartigem Messprinzip (hier: Oximetrie) sind patientennahe Oximeter zum „Point-of-Care-Testing“ (POCT-Geräte) einerseits und Pulsoximeter andererseits. POCT-Geräte werden zwar oft patientennah am Patientenbett eingesetzt, messen aber die Sauerstoffsättigung der entnommenen Blutproben und sind daher In-vitro-Diagnostika (IVD). Pulsoximeter messen die Sauerstoffsättigung beispielsweise direkt am Finger oder am Ohr, d. h. direkt am Körper und sind daher Medizinprodukte.

Medizinprodukte werden in oder am Körper angewendet, In-vitro-Diagnostika zur Untersuchung von Proben.

Fallbeispiel: Pulsoximeter sind Medizinprodukte, POCT-Geräte sind In-vitro-Diagnostika.

2.3.2 Abgrenzung Medizinprodukte – Arzneimittel

Die Legaldefinitionen für Arzneimittel und für Medizinprodukte weisen hinsichtlich ihres Anwendungsbereichs beträchtliche inhaltliche Parallelen auf. Arzneimittel und Medizinprodukte unterscheiden sich jedoch signifikant im Hinblick auf ihr Wirkprinzip: Arzneimittel wirken pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch, während die bestimmungsgemäße Hauptwirkung von Medizinprodukten gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird. Die primäre Wirkung von Medizinprodukten beruht auf anderen Mechanismen, vor allem auf physikalischen Effekten.

Medizinprodukte wirken primär durch physikalische Effekte; Arzneimittel wirken pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch.

Die rechtlichen Regelungen sind so gefasst, dass ein Produkt entweder ein Arzneimittel oder ein Medizinprodukt sein darf, aber nicht gleichzeitig beides sein kann. Grundsätzlich gilt: Liegt die hauptsächliche Funktion im physikalischen Bereich, handelt es sich um ein Medizinprodukt. Liegt die Hauptwirkung jedoch beim Arzneimittel, d. h. im pharmakologischen, immunologischen oder metabolischen Bereich, handelt es sich um ein Arzneimittel.

Wenn beide Definitionen gleichermaßen zutreffend sind (d. h. sie sowohl einen gleichwertigen pharmakologischen als auch einen physikalischen Wirkmechanismus haben), werden Produkte nach der sog. Zweifelsfallregelung den Arzneimitteln zugeordnet. Alle Produkte, die nach Art. 1 Nr. 8–9 MDR als untrennbares Gesamtprodukt eine Arzneimittel- und eine Medizinproduktkomponente enthalten, sind sog. Kombinationsprodukte. Wenn solche Produkte Arzneimittel enthalten, welche die bestimmungsgemäße (physikalische) Hauptwirkung lediglich unterstützen, werden sie als Medizinprodukte

eingestuft, für deren Zertifizierung und CE-Kennzeichnung aufgrund der Kombination mit Arzneimitteln spezielle Konsultationsverfahren mit der zuständigen Arzneimittelbehörde vorgesehen sind. Nur für als Medizinprodukte einzustufende Kombinationsprodukte soll der vorliegende Leitfaden Anwendung finden.

Ein Produkt ist entweder ein Medizinprodukt oder ein Arzneimittel, eine Doppel-Qualifizierung ist ausgeschlossen.

Fallbeispiel 2.2 – Abgrenzung gegenüber Arzneimittel: Kombinationsprodukte

Medikamentenfreisetzende Stents sind implantierbare Gefäßstützen, die aus Metallen, Legierungen, Kunststoffen oder Biomaterialien gefertigt und mit kleinen Mengen bestimmter Arzneimittel beschichtet werden, die lokal im Körper freigesetzt werden, um z. B. einer Wiederverengung des Gefäßes (Restenose) vorzubeugen. Aufgrund ihrer physikalischen Hauptwirkung (mechanische Stützfunktion) werden diese Kombinationsprodukte i. d. R. als Medizinprodukte eingestuft, während implantierbare Medikamentendepots auf Basis von biologisch-abbaubaren Kunststoffen i. d. R. als Arzneimittel zugelassen werden.

Fallbeispiel:
Medikamentenfreisetzende Stents sind Medizinprodukte.

Fallbeispiel 2.3 – Abgrenzung gegenüber Arzneimittel: Medizinische Gase

Medizinische Gase mit pharmakologischer Wirkung wie z. B. Sauerstoff oder Narkosegase werden als Arzneimittel eingestuft. Gase wie Kohlendioxid und Stickstoff zum Aufdehnen von Körperhöhlen oder zum Vereisen von Gewebe sind wegen ihrer physikalischen Hauptwirkung Medizinprodukte. Die für die Verabreichung der Gase erforderlichen Artikel und Geräte unterliegen i. d. R. dem Medizinprodukterecht.

Fallbeispiel:
Medizinische Gase können, abhängig von ihrer Wirkung, Arzneimittel oder Medizinprodukte sein.

2.3.3 Abgrenzung Medizinprodukte-Software – Allgemeine Software

Ob eine Software, die im Gesundheitsbereich eingesetzt wird oder werden soll, als Medizinprodukt einzuordnen ist oder nicht, bestimmt zunächst einmal ihr Hersteller. Dabei kann dessen subjektive Auffassung durch rechtliche Vorgaben und objektive Gegebenheiten hinsichtlich der Software selbst oder ihres Einsatzes eingeschränkt sein.

Für die regulatorische Einstufung als Medizinprodukte-Software sind verschiedene Kriterien zu beachten.

Die rechtliche Grundlage für die Einstufung einer Software als Medizinprodukt ist Art. 2 Nr. 1 MDR. Zusätzlich sind weitere Kriterien wie vorgesehene Funktionen der Software, die Art und das Umfeld ihrer Anwendung sowie ihre Bewerbung und Präsentation zu berücksichtigen.

Man kann nach dem Medizinprodukterecht drei Arten von Software unterscheiden:

- Software als eigenständiges Medizinprodukt (Stand-Alone-Software)
- Software als Zubehör zu einem eigenständigen Medizinprodukt
- Software als Teil eines Medizinprodukts

Wenn eine Software integraler Bestandteil eines Medizingerätes ist, ist sie kein eigenständiges Medizinprodukt oder Zubehör, sondern wird bei dessen Konformitätsbewertung mit einbezogen.

Qualifizierung als Medizinprodukte-Software

Die Prüfkriterien für die Einordnung als Medizinprodukte-Software (MPSW) nach der MDR sind in der Leitlinie der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte MDCG 2019-11 aufgeführt, die den bisherigen Leitfaden MEDDEV 2.1/6 ablöst. Medizinprodukte-Software (MPSW) soll danach sowohl der Definition von Software nach der Leitlinie MDCG 2019-11 als auch der Definition von Medizinprodukt gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR entsprechen.

Medizinprodukte-Software muss sowohl die Software- als auch die Medizinprodukte-Definition erfüllen.

Prüfkriterium Software

Nach der Leitlinie MDCG 2019-11 werden nur solche digitalen Produkte als Software definiert, die Eingabedaten prozessieren und hieraus Ausgabedaten erzeugen. Was als Eingabe- oder Ausgabedaten gilt, wird sehr weit gefasst und exemplarisch gelistet. Digitale Dokumente wie z. B. elektronische Tagebücher können als Eingabedaten eingeordnet werden. Werden diese jedoch nicht aufbereitet (z. B. geeignet visualisiert), sind sie i. d. R. keine Software entsprechend obiger Definition. „Einfache“ Software beispielsweise lediglich zur Speicherung, Archivierung und Kommunikation ist i. d. R. ebenfalls keine Medizinprodukte-Software, da sie der Definition für Software gemäß Leitlinie MDCG 2019-11 nicht entspricht.

Hauptkriterium der Software-Definition ist die Prozessierung von Daten.

Prüfkriterium Medizinprodukt

Die Entscheidung zur Einstufung einer Software als Medizinprodukt trifft der Hersteller auf der rechtlichen Grundlage von Art. 2 Nr. 1 MDR. Wenn der Hersteller einer Software, welche das oben angegebene „Prüfkriterium Software“ erfüllt, dieser explizit einen medizinischen Zweck nach Art. 2 Nr. 1 MDR zuweist, ist sie eine Medizinprodukte-Software. Eine Software ist auch dann eine Medizinprodukte-Software, wenn sie lediglich implizit alle Kriterien dafür erfüllt. Sie kann in Einzelfällen selbst dann eine Medizinprodukte-Software bleiben, wenn der Hersteller dies in Begleitdokumenten ausschließt.

Hauptkriterium der Medizinprodukte-Definition ist ein medizinischer Zweck für einzelne Patienten.

Im Gesundheitswesen eingesetzte Software zur Abrechnung, Patientenverwaltung etc. und Software, die nicht auf medizinische Zwecke bei einzelnen Patienten abstellt, ist in der Regel keine Medizinprodukte-Software, da sie der Definition von Art. 2 Nr. 1 MDR nicht entspricht.

Bei Software, die aus mehreren Modulen besteht, von denen nur einzelne eine Medizinprodukte-Software sind, können vom Hersteller wahlweise entweder nur diese Module oder alle Module insgesamt als Medizinprodukt eingestuft werden.

► *Vom BfArM im DiGA-Verzeichnis aufgeführte Digitale Gesundheitsanwendungen sind definitionsgemäß Medizinprodukte nach MDR und zugleich Medizinprodukte-Software gemäß Leitlinie MDCG 2019-11. Digitale Pflegeanwendungen (DiPA) dagegen können Medizinprodukte sein, müssen es aber nicht. Zu weiteren Details siehe [Blog auf Medtec Online](#).*

Der vorliegende Leitfaden ist nur dann anwendbar, wenn die betrachtete Software unter das Medizinproduktrecht fällt.

3 Regulatorische und begriffliche Grundlagen

In diesem Kapitel werden die zentralen regulatorischen und begrifflichen Grundlagen zur Anwendung und zum Verständnis der nachfolgenden zwei Prüfschemata vorgestellt. Ausführliche Beschreibungen zu allen im Leitfaden verwendeten Begriffen finden sich im Glossar (siehe Anhang 3).

Europäisches und deutsches Medizinprodukterecht

Die regulatorischen Vorgaben zu Medizinprodukten auf europäischer Ebene sind in der MDR und in zahlreichen diesbezüglichen Ausführungsvorschriften kodifiziert. Die deutschen Anpassungen und Ergänzungen zur MDR finden sich im MPDG und diversen nationalen Verordnungen wie z. B. der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) oder der Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV).

Die MDR gilt direkt in den Mitgliedstaaten, soweit sie nicht selbst nationale Ausnahmen hiervon vorsieht.

Klinische Studie und klinische Prüfung

Der Begriff „Klinische Studien“ umfasst alle systematischen Untersuchungen mit mindestens einem menschlichen Prüfungsteilnehmer. Klinische Prüfungen sind nach Art. 2 Nr. 45 MDR ein Spezialfall klinischer Studien, durchgeführt zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts.

Klinische Prüfungen als Spezialfall klinischer Studien dienen zur Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts.

Die MDR weist drei grundlegende Arten klinischer Prüfungen aus. Diese unterscheiden sich dahingehend, ob sie vor oder nach dem Inverkehrbringen durchgeführt werden bzw. ob sie dem Nachweis der Konformität von Produkten dienen oder nicht:

- Klinische Prüfungen nach Art. 62 ff. MDR zur Bewertung der Sicherheit oder Leistung von noch nicht mit einer CE-Kennzeichnung versehenen Produkten zum Nachweis der Konformität vor ihrem Inverkehrbringen oder von solchen, die zwar bereits die CE-Kennzeichnung tragen, jedoch im Rahmen einer neuen Zweckbestimmung geprüft werden,
- Klinische Prüfungen nach Art. 74 Abs. 1 MDR zur weitergehenden Bewertung der Sicherheit oder Leistung von mit einer CE-Kennzeichnung versehenen Produkten nach ihrem Inverkehrbringen (PMCF) im Rahmen ihrer Zweckbestimmung sowie
- Sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR zur Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Produkts, die aber weder dem Nachweis der Konformität noch der weitergehenden Bewertung dienen.

Medizinprodukt und Zubehör eines Medizinprodukts

Die Legaldefinition des Medizinprodukts umfasst nach Art. 2 Nr. 1 MDR eine sehr breite Palette von Gegenständen, welche von Materialien über einfache Instrumente und Apparate bis hin zu Geräten und Anlagen reicht und auch Software beinhaltet. Medizinprodukte sind in der Regel Gegenstände

Charakteristische Eigenschaften von Medizinprodukten

- mit einer physikalischen Hauptwirkung,
- zur Anwendung im oder am Menschen bestimmt und
- zur Erfüllung spezifischer medizinischer Zwecke.

Zu Einzelheiten siehe die nachfolgend in diesem Kapitel aufgenommene Legaldefinition.

Auch Zubehör und die in Anhang XVI MDR aufgeführten Produkte werden den Medizinprodukten gleichgestellt und fallen in den Geltungsbereich der MDR. Zubehör umfasst nach Art. 2 Nr. 2 MDR solche Gegenstände, welche dazu bestimmt sind, die Verwendung von Medizinprodukten entsprechend ihrer Zweckbestimmung zu ermöglichen oder ihre medizinische Funktion zu unterstützen.

Zubehör ermöglicht Verwendung und unterstützt Funktion von Medizinprodukten.

Legaldefinition des Medizinprodukts nach Art. 2 Nr. 1 MDR

„Medizinprodukt“ bezeichnet ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke erfüllen soll:

- Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands,
- Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper – auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden – stammenden Proben

und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, dessen Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.

Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte:

- Produkte zur Empfängnisverhütung oder -förderung,
- Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation der in Art. 1, Nr. 4 MDR genannten Produkte und der in Abs. 1 dieses Spiegelstrichs genannten Produkte bestimmt sind.

Legaldefinition von Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR

„Zubehör eines Medizinprodukts“ bezeichnet einen Gegenstand, der zwar an sich kein Medizinprodukt ist, aber vom Hersteller dazu bestimmt ist, zusammen mit einem oder mehreren bestimmten Medizinprodukten verwendet zu werden, und der speziell dessen /deren Verwendung gemäß seiner /ihrer Zweckbestimmung(en) ermöglicht oder mit dem die medizinische Funktion des Medizinprodukts bzw. der Medizinprodukte im Hinblick auf dessen /deren Zweckbestimmung(en) gezielt und unmittelbar unterstützt werden soll.

Legaldefinition Medizinprodukt

Medizinische Zwecke, die ein Produkt bei dessen Anwendung in oder am Menschen als Medizinprodukt qualifizieren.

Legaldefinition Zubehör

CE-Kennzeichnung und Zweckbestimmung nach MDR

Die Zweckbestimmung bezeichnet nach Art. 2 Nr. 12 MDR die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers bestimmt ist. Mit der CE-Kennzeichnung gibt ein Hersteller nach Art. 2 Nr. 43 MDR an, dass ein Produkt den einschlägigen Anforderungen der Vorschriften der MDR im Hinblick auf die Zweckbestimmung genügt.

Was Zweckbestimmung und CE-Kennzeichnung bedeuten.

Prüfprodukt, Prüfgegenstand und Prüfhilfsmittel

Ein Prüfprodukt ist nach Art. 2 Nr. 46 MDR ein Produkt im Sinne der MDR, das im Rahmen einer klinischen Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR hinsichtlich seiner Sicherheit oder Leistung bewertet wird.

Was Prüfprodukt, Prüfgegenstand und Prüfhilfsmittel sind und wodurch sie sich unterscheiden.

Als Prüfgegenstand wird im Rahmen dieses Leitfadens ein Objekt bezeichnet, auf das sich die klinische Fragestellung im Rahmen einer klinischen Studie bezieht. Der Begriff Prüfgegenstand wird lediglich intermediär im Zuge des Durchlaufs des ersten Prüfschemas verwendet, bis im Ergebnis feststeht, ob ein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR vorliegt und damit das Medizinprodukte-recht anzuwenden ist – oder nicht. Er hilft zudem zur Abgrenzung von Objekten, auf die sich die klinische Fragestellung im Rahmen der Studie nicht bezieht und die folglich als Prüfhilfsmittel einzustufen sind.

► *Jedes Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR muss ein Prüfgegenstand im Sinne des Leitfadens sein, aber nicht jeder Prüfgegenstand ist auch ein Prüfprodukt.*

► *Wenn in diesem Leitfaden die Begriffe „Medizin- bzw. Prüfprodukt mit CE-Kennzeichnung“ oder „CE-gekennzeichnetes Medizin- bzw. Prüfprodukt“ ohne weitere Spezifizierung verwendet werden, so ist damit ein „mit einer nach der aktuellen Fassung des Medizinprodukterechts gültigen CE-Kennzeichnung versehenes Medizin- bzw. Prüfprodukt gemeint (d. h. es liegt eine gültige Konformitätserklärung des Herstellers nach erfolgreich abgeschlossenem Konformitätsbewertungsverfahren nach Medical Device Regulation (MDR) oder – im Rahmen von deren Übergangsvorschriften – nach Medical Device Directive (MDD) vor).*

4 Qualifizierung als klinische Prüfung im Sinne der MDR

Vorbemerkung

Die Qualifizierung einer klinischen Studie als eine klinische Prüfung im Sinne der MDR stellt den ersten Schritt zur regulatorischen Einordnung einer klinischen Studie unter Beteiligung von Medizinprodukten dar. Der zweite Schritt, die Typisierung der klinischen Prüfung, wird im nachfolgenden Kapitel erläutert.

Im Zuge der Qualifizierung einer klinischen Studie wird geprüft, ob die zu qualifizierende klinische Studie in den Geltungsbereich der MDR fällt und die Studie damit als klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR einzustufen ist. Für diesen Fall unterliegt eine solche klinische Prüfung bei einer anteiligen oder vollständigen Durchführung am Standort Deutschland zusätzlich dem Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG).

Ausgangspunkt

Den Ausgangspunkt des Prüfschemas zur Qualifizierung einer klinischen Studie bildet im Kern die klinische Fragestellung der Studie. Letztere kann sehr vielfältig sein. In ihrer strukturierten, patientenzentrierten Form beinhaltet die klinische Fragestellung gemäß PICO-Schema eine Charakterisierung der beteiligten Patienten (P = Patient), die Beschreibung der Behandlungsform (I = Intervention), die Behandlungsalternativen (C = Comparator) und die klinischen Endpunkte (O = Outcome) der Studie.

Im Unterschied hierzu kann insbesondere bei explorativen klinischen Studien eine vordefinierte klinische Fragestellung fehlen und /oder die klinische Studie durchgeführt werden, um eine klinische Fragestellung für spätere klinische Studien zu generieren. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund werden seitens der Prüfinstanzen zur Beurteilung der klinischen Fragestellung nicht nur die explizite Formulierung der Fragestellung, sondern auch weitere relevante Aussagen in der Antragsdokumentation (v. a. Studiendesign, Studienprotokoll, Studienhypothese) herangezogen.

► *Wird die klinische Fragestellung in der Antragsdokumentation nicht hinreichend geklärt oder nicht eindeutig formuliert, kann es zu Nachfragen seitens der Prüfinstanzen und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.*

Zentrale Ausgangsfrage:
Wann ist eine klinische Studie eine klinische Prüfung?

Klinische Fragestellung
als Ausgangspunkt
für 1. Prüfschema

Fallbeispiel 4.1 – Klinische Fragestellung gemäß PICO-Schema

Führt UV-B-Lichttherapie (I) gegenüber der topischen Kortisontherapie (C) bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (P) zu einer Verringerung der Anzahl der Läsionen (O)?

Fallbeispiel 4.2 – Klinische Fragestellung aus Wissenschaft

Hat eine 4-wöchige UV-B Lichttherapie einen Effekt auf die mittlere Größe der Läsionen beim kutanen T-Zell-Lymphom?

Fallbeispiel:
Klinische Fragestellung
gemäß PICO-Schema mit
Patienten, Intervention,
Comparator und Outcome

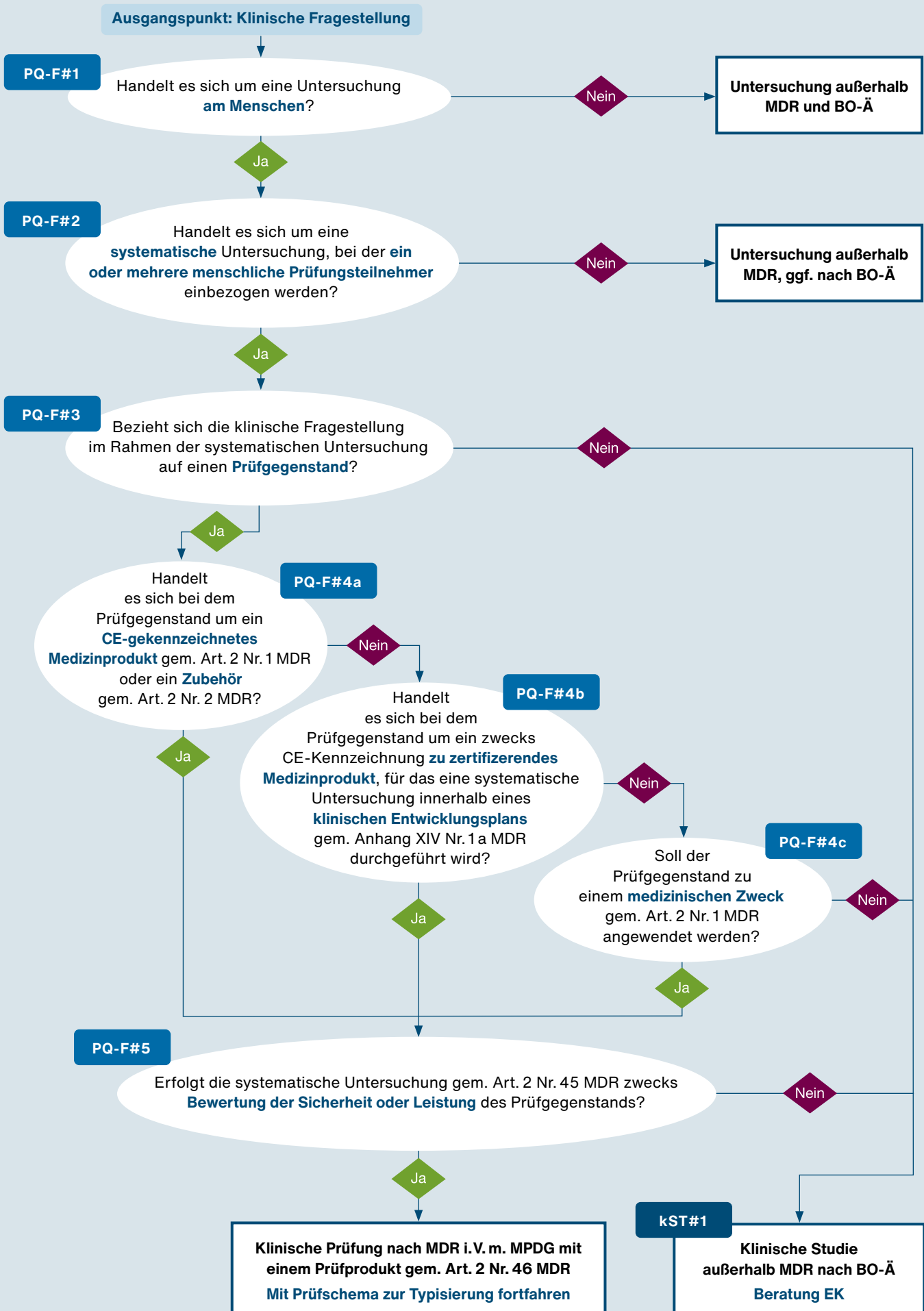
Prüfschema

Das nachfolgende Prüfschema zur Qualifizierung einer klinischen Studie als klinische Prüfung im Sinne der MDR ggf. i.V.m. dem MPDG orientiert sich im Kern an der Definition der Begriffe „klinische Prüfung“ nach Art. 2 Nr. 45 MDR sowie „Prüfprodukt“ nach Art. 2 Nr. 46 MDR. Die hierin enthaltenen rechtlichen Voraussetzungen werden im Prüfschema Schritt für Schritt abgeprüft. Zwecks Anwendung dieses Prüfschemas im Forschungs- und Innovationsumfeld werden hierbei einzelne Fragen zur besseren Unterscheidung von Grenzfällen stärker ausdifferenziert.

► *Zur korrekten Anwendung des Prüfschemas sind die nachfolgenden Erläuterungen zu den einzelnen Prüffragen zu beachten.*

1. Prüfschema klärt, ob eine klinische Studie eine klinische Prüfung nach MDR ist.

Abb. 1: Prüfschema zur regulatorischen Qualifizierung als klinische Prüfung



Erläuterungen Prüffragen

Die Prüffragen im Rahmen des voranstehenden Prüfschemas zur Qualifizierung einer klinischen Studie als klinische Prüfung im Sinne der MDR werden nachfolgend eingehend erläutert und mit Fallbeispielen untermauert. Zu beachten ist, dass die nachfolgenden Prüffragen nur innerhalb des Anwendungsbereichs des Leitfadens einschlägig sind.

► Die Notation der Prüffragen und des Studientyps erfolgt zwecks besserer Referenzierbarkeit (z. B. PQ-F#1 bedeutet Frage 1 im Prüfschema Qualifizierung; kST#1 bedeutet klinischer Studientyp 1).

PQ-F#1

Handelt es sich um eine Untersuchung am Menschen?

Die Frage zielt auf die Abgrenzung zu präklinischen Studien und hier insbesondere Tierversuchen ab. Sie betont zugleich den Einschluss aller Untersuchungen am Menschen, die dem medizinischen Erkenntnisgewinn zu Zwecken jenseits der Behandlung eines einzelnen Patienten dienen. Dazu gehört das gesamte Spektrum an Untersuchungen von der medizinischen Forschung bis zu klinischen Beobachtungsstudien. Hiervon ist gemäß Deklaration von Helsinki auch die Forschung an identifizierbarem Humanmaterial und -daten umfasst. Eingeschlossen sind insbesondere alle Stufen der klinischen Entwicklung von Medizinprodukten gemäß Anhang XIV Nr. 1 a MDR bzw. DIN EN ISO 14155:2021 – von der First-in-Human-Studie bis zur klinischen Nachbeobachtung.

Beachtung der Hinweise zur jeweiligen Prüffrage ist wichtig!

Prüffrage 1:
Untersuchung am Menschen?

PQ-F#2

Handelt es sich um eine systematische Untersuchung, bei der ein oder mehrere Prüfungsteilnehmer einbezogen werden?

Im Zuge dieser Frage ist die betrachtete Untersuchung hinsichtlich weiterer Charakteristika zu spezifizieren: Wesentliche Kriterien sind a) der systematische Charakter und b) der Einbezug von Prüfungsteilnehmern. Eine systematische Untersuchung zeichnet sich dadurch aus, dass sie geplant, zielgerichtet und überprüfbar ist. Sie wird vor diesem Hintergrund in der Regel auf einem hinsichtlich seiner Kriterien zuvor festgelegten Studienprotokoll basieren. Als Prüfungsteilnehmer sind alle Personen einzustufen, die in diese systematische Untersuchung einbezogen werden. Eine solche systematische Untersuchung stellt definitionsgemäß eine klinische Studie dar. Zu betonen ist, dass auch dann eine klinische Studie vorliegt, wenn nur ein einzelner Prüfungsteilnehmer der systematischen Untersuchung unterzogen wird.

► Alle Prüfungsteilnehmer sind über die klinische Studie aufzuklären.

Prüffrage 2:
Liegt eine klinische Studie vor?

Fallbeispiel 4.3 – Systematische Untersuchung an Menschen

Beschreibung: Die Uniklinik U untersucht eine Gruppe junger Diabetiker zwischen 18 und 30 Jahren außerhalb der üblichen ärztlichen Routine nach deren Aufklärung und Einwilligung nach einem Prüfplan auf Anzeichen für eine beginnende Retinopathie mithilfe einer Funduskamera und wertet die erfassten klinischen Daten planmäßig gemäß Studienprotokoll aus.

Fallbeispiel:
Klinische Studie außerhalb der klinischen Routine

Ergebnis: Klinische Studie.

Begründung: Es handelt sich um eine systematische Untersuchung, die an Menschen nach einem vorher festgelegten Plan (z. B. Patientengruppe, Messgrößen etc.) durchgeführt wird. Die klinischen Daten werden im Nachgang statistisch ausgewertet.

Fallbeispiel 4.4 – Keine systematische Untersuchung an Menschen

Beschreibung: Die Uniklinik U untersucht routinemäßig bei bestimmten diabetischen Patienten, die entsprechend einem abteilungsintern im Rahmen der Qualitätssicherung festgelegten Katalog von Risikokriterien ausgewählt werden, mithilfe einer Funduskamera die Anzeichen für eine beginnende Retinopathie und dokumentiert die Befunde in der Patientenakte.

Ergebnis: Keine klinische Studie.

Begründung: Es handelt sich nicht um eine systematische Studie an Menschen, sondern um eine patientenbezogene Befunderhebung im Rahmen der Versorgung.

Fallbeispiel:
Keine klinische Studie
trotz Untersuchungen im
Rahmen der klinischen
Routine

PQ-F#3

Bezieht sich die klinische Fragestellung im Rahmen der systematischen Untersuchung auf einen Prüfgegenstand?

Im Zuge dieser Frage ist der Gegenstand der systematischen Untersuchung im Rahmen des Anwendungsbereichs des Leitfadens zu klären. Im Kern wird überprüft, ob die klinische Fragestellung einen erkennbaren Bezug zu einem Prüfgegenstand im Anwendungsbereich dieses Leitfadens (siehe Kap. 2) hat. Ein solcher Bezug kann vorliegen, wenn der Prüfgegenstand durch die systematische Untersuchung hinsichtlich einer Eigenschaft, einer Funktion oder einer Wirkung bewertet wird.

Bei dem Prüfgegenstand kann es sich im Rahmen des Anwendungsbereichs des Leitfadens um ein bereits mit einer CE-Kennzeichnung versehenes oder ein hiermit noch zu versehenes Medizinprodukt handeln. Der Prüfgegenstand kann aber auch ein sonstiger Gegenstand sein, der zu einem medizinischen Zweck eingesetzt wird, obwohl für ihn eine CE-Kennzeichnung noch nicht erfolgt oder überhaupt nicht vorgesehen ist. Hierbei ist es auch nicht notwendig, dass der Prüfgegenstand als Produkt in Verkehr gebracht werden soll oder als Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR explizit ausgewiesen wurde.

Andererseits führt die Beteiligung eines Medizinprodukts, eines Zubehörs, eines sonstigen Produkts oder eines nicht in Verkehr gebrachten Gegenstands an einer klinischen Studie nicht zwangsläufig dazu, dass ein solches Objekt automatisch zum Prüfgegenstand der klinischen Studie wird. Dies ist nur dann der Fall, wenn die klinische Fragestellung einen erkennbaren Bezug zur Untersuchung oder Bewertung eben dieses Objekts hat. Ist dies nicht der Fall, ist das betrachtete Objekt kein Prüfgegenstand, sondern als Prüfhilfsmittel einzustufen. Letzteres unterstützt die Durchführung oder Auswertung der Studie lediglich (z. B. als Prüfvorrichtung oder als Messgerät).

Prüffrage 3:
Prüfgegenstand im Fokus
der klinischen Studie?

Ein Prüfgegenstand
liegt nur bei Erfüllung
bestimmter Kriterien vor.

Prüfgegenstand oder
Prüfhilfsmittel?

Fallbeispiel 4.5 – Prüfgegenstand, nicht als Medizinprodukt in Verkehr gebracht

Beschreibung: Ein marktübliches auf Biokompatibilität getestetes hochwertiges Befestigungsband soll für die Anbringung von Medizinprodukten (z. B. Kanülen) auf der Haut verwendet und hinsichtlich seiner unterstützenden Funktion in Bezug auf die Leistung des Medizinprodukts im Rahmen einer klinischen Studie untersucht werden.

Ergebnis: Das Klebeband ist mit Blick auf die studiengegenständliche klinische Fragestellung ein nicht mit einer CE-Kennzeichnung versehener Prüfgegenstand.

Begründung: Die klinische Studie zielt darauf ab, den Prüfgegenstand (Befestigungsband) hinsichtlich seiner Funktion (Unterstützung der Leistung des Medizinprodukts) zu bewerten.

Fallbeispiel 4.6 – Prüfgegenstand, nicht als Medizinprodukt in Verkehr gebracht

Beschreibung: Die Leistung eines Prototyps einer neuartigen Funduskamera zur Untersuchung des Augenhintergrundes soll im Hinblick auf die qualitative und semiquantitative Diagnose von peripheren Gefäßerkrankungen, Durchblutungsstörungen oder Veränderungen am Sehnerv als Folge einer bestimmten neurologischen Erkrankung im Rahmen einer klinischen Studie bezüglich seiner Aussagekraft zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung untersucht werden.

Ergebnis: Der Prototyp ist mit Blick auf die studiengegenständliche klinische Fragestellung ein nicht mit einer CE-Kennzeichnung versehener, nicht in Verkehr gebrachter Prüfgegenstand.

Begründung: Die klinische Studie zielt darauf ab, den Prüfgegenstand (Prototyp) hinsichtlich seiner Leistung (Beurteilung der Schwere einer Erkrankung) in Bezug auf seinen medizinischen Zweck (Diagnose von peripheren Gefäßerkrankungen, Durchblutungsstörungen oder Veränderungen am Sehnerv) zu charakterisieren.

Fallbeispiel 4.7 – Prüfhilfsmittel außerhalb der Zweckbestimmung

Beschreibung: Die Universitätsklinik U setzt im Rahmen einer klinischen Studie eine als Medizinprodukt CE-gekennzeichnete Funduskamera außerhalb ihrer Zweckbestimmung ein, um im Rahmen einer klinischen Studie das Risiko der Neubildung von Blutgefäßen in der Aderhaut nach Implantation einer Intraokularlinse beurteilen zu können.

Ergebnis: Die Funduskamera ist mit Blick auf die studiengegenständliche klinische Fragestellung ein Prüfhilfsmittel. Dies ändert auch nicht der Umstand, dass dieses Prüfhilfsmittel hierbei außerhalb seiner Zweckbestimmung eingesetzt wird.

Begründung: Die klinische Studie zielt darauf ab, einen Prüfgegenstand (Intraokularlinse) hinsichtlich seiner Sicherheit (Risiko der Neubildung von Blutgefäßen in der Aderhaut) zu bewerten. Zur Durchführung bedarf es eines Prüfhilfsmittels (Funduskamera), das im Rahmen der klinischen Studie nicht selbst hinsichtlich seiner Eigenschaften, seiner Funktion oder seines Nutzens charakterisiert wird.

Fallbeispiel 4.8 – Prüfhilfsmittel, nicht als Medizinprodukt in Verkehr gebracht

Beschreibung: In einer Studie soll geprüft werden, ob mit einem KARDar (neuartiges kardiologisches Messgerät auf RADAR-Basis noch ohne CE-Kennzeichnung) Durchblutungsstörungen aufgrund von Koronarstenosen besser als mit einem klassischen Belastungs-EKG diagnostiziert werden können. Nachdem bereits erste Studien mit klassischen medizinischen Ergometern im klinischen Umfeld vorliegen, soll nun der Einsatz in einer Rehaklinik unter alltagsnäheren

Fallbeispiel:
Prüfgegenstand ohne
CE-Kennzeichnung

Fallbeispiel:
Prüfgegenstand ohne
CE-Kennzeichnung

Fallbeispiel:
Prüfhilfsmittel außerhalb
seiner Zweckbestimmung

Fallbeispiel:
Prüfhilfsmittel ohne
CE-Kennzeichnung

intermittierenden Belastungsprofilen erprobt werden, wofür spezielle Sport-Ergometer eingesetzt werden sollen, obwohl diese keine CE-Kennzeichnung nach dem Medizinprodukterecht aufweisen.

Ergebnis: Das KARDar ist mit Blick auf die studiengegenständliche klinische Fragestellung ein nicht CE-gekennzeichneter Prüfgegenstand. Das Ergometer ist ein Prüfhilfsmittel, das wegen seiner Ausrichtung auf den Sport nach Auffassung seines Herstellers keine CE-Kennzeichnung nach MDR benötigt.

Begründung: Das vorgesehene Sport-Ergometer ist für die Fragestellung besonders geeignet und darf auch ohne CE-Kennzeichnung nach dem Medizinprodukterecht in Gesundheitseinrichtungen als Prüfhilfsmittel eingesetzt werden (unter Einhaltung vorgesehener Instandhaltungsmaßnahmen, vgl. § 2 Abs. 2 MPDG). Das KARDar ist ein Prüfgegenstand, unabhängig davon, ob es einer Konformitätsbewertung unterzogen werden soll oder nicht.

► *Wird ein etwaiger Bezug eines Prüfgegenstands zur klinischen Fragestellung in der Antragsdokumentation nicht hinreichend eindeutig formuliert, kann es zu Nachfragen seitens der Prüfinstanzen und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.*

PQ-F#4a

Handelt es sich bei dem Prüfgegenstand um ein CE-gekennzeichnertes Medizinprodukt nach Art. 2 Nr. 1 MDR oder Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR?

Die Frage zielt auf den regulatorischen Status des Prüfgegenstands in Bezug auf die MDR ab. Sie fokussiert auf Medizinprodukte, die bereits in Verkehr gebracht bzw. am Markt bereitgestellt wurden. Maßgebliches Prüfkriterium ist somit die Bestätigung bzw. Vorlage der CE-Kennzeichnung bzw. des Konformitätsnachweises für den Prüfgegenstand.

► *Ist ein CE-gekennzeichnertes Medizinprodukt oder Zubehör der Prüfgegenstand und wird studiengegenständlich außerhalb seiner Zweckbestimmung verwendet, so ist dieses Medizinprodukt oder Zubehör hinsichtlich seiner studiengegenständlichen Anwendung wie ein nicht CE-gekennzeichnertes Produkt zu betrachten. Somit lautet die Antwort auf die Frage PQ-F#4a „NEIN“ und im Prüfschema ist mit Frage PQ-F#4b fortzufahren. Für ein entsprechendes Fallbeispiel siehe Fallbeispiel 5.3.*

Prüffrage 4a:
Prüfgegenstand ein
CE-gekennzeichnertes
Medizinprodukt?

Fallbeispiel 4.9 – Prüfgegenstand: Zubehör

Beschreibung: Ein marktübliches auf Biokompatibilität getestetes hochwertiges Befestigungsband soll für die Anbringung von Medizinprodukten (z. B. Kanülen) auf der Haut verwendet und hinsichtlich seiner unterstützenden Funktion in Bezug auf die Leistung des Medizinprodukts im Rahmen einer klinischen Prüfung für den Konformitätsnachweis untersucht werden.

Ergebnis: Das Befestigungsband ist mit Blick auf die skizzierte studiengegenständliche klinische Fragestellung ein Prüfgegenstand, der bei Inverkehrbringen als Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR in Verkehr gebracht werden soll (Konformitätsnachweis).

Begründung: Der Prüfgegenstand (Befestigungsband) unterstützt lediglich gezielt

Fallbeispiel:
Prüfgegenstand ist ein
Zubehör.

und unmittelbar die medizinische Funktion eines Medizinprodukts (Kanüle) im Hinblick auf dessen Zweckbestimmung. Für sich genommen, also ohne das Zusammenwirken mit dem unterstützten Medizinprodukt, erfüllt der Prüfgegenstand keinen medizinischen Zweck gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR. Der Prüfgegenstand ist damit als Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR einzustufen.

PQ-F#4b

Handelt es sich bei dem Prüfgegenstand um ein mit einer CE-Kennzeichnung zu versehenes Medizinprodukt nach Art. 2 Nr. 1 MDR oder Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR, für das eine systematische Untersuchung innerhalb eines klinischen Entwicklungsplans nach Anhang XIV Nr. 1 a MDR durchgeführt wird?

Die Frage zielt auf den regulatorischen Status des Prüfgegenstands mit Bezug zur MDR ab. Sie fokussiert auf Medizinprodukte, die in Verkehr gebracht werden sollen. Maßgebliches Prüfkriterium hierfür ist die Bestätigung bzw. Vorlage des klinischen Entwicklungsplans, der nach Anhang XIV Nr. 1 a MDR für ein zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt oder Zubehör aufzustellen ist.

► *In den klinischen Entwicklungsplan sind nach Anhang XIV Nr. 1 a MDR bereits explorative Studien, einschließlich Studien zur Erstanwendung am Menschen („First-in-Human“-Studien) und Durchführbarkeitsstudien ebenso wie Pilotstudien bis hin zu Bestätigungsstudien, wie pivotale klinische Prüfungen, und Studien zur klinischen Überwachung nach dem Inverkehrbringen einzuschließen.*

Prüffrage 4b:
Prüfgegenstand mit einer CE-Kennzeichnung nach MDR zu versehen?

Fallbeispiel 4.10 – Prüfgegenstand: zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt

Beschreibung: Die Universitätsklinik U will ein neuartiges, noch nicht CE-gekennzeichnetes Gerät zur Elektroenzephalographie (EEG-Gerät) mit integrierter Analyse-Software zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit im Frühstadium hinsichtlich seiner Diagnosegüte im Auftrag eines Herstellers klinisch erproben. Letzterer deklariert die Studie als Teil seines klinischen Entwicklungsplans, um die Ergebnisse im Rahmen der klinischen Bewertung verwenden zu können.

Ergebnis: Es liegt ein zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt vor.

Begründung: Der Prüfgegenstand (EEG-Gerät) ist noch nicht in Verkehr gebracht (nicht CE-gekennzeichnet). Die klinische Studie dient zugleich dem Konformitätsnachweis (Einschluss in den klinischen Entwicklungsplan; Verwendung der Ergebnisse im Rahmen der klinischen Bewertung).

Fallbeispiel 4.11 – Prüfgegenstand: kein zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt

Beschreibung: Die Universitätsklinik U will den nicht zum Inverkehrbringen vorgesehenen Prototyp einer speziellen Software zur Analyse von Hirnaktivitäten, die durch ein EEG akquiriert werden, bewerten, um hierin Signalmuster zu identifizieren. Dafür werden Hirnaktivitäten von freiwilligen Probanden aufgezeichnet. Die Messungen sind die Basis für ein interaktives Modell in einer

Fallbeispiel:
Prüfgegenstand ohne CE-Kennzeichnung nach MDR, aber hierfür vorgesehen

Fallbeispiel:
Prüfgegenstand ohne CE-Kennzeichnung nach MDR und hierfür nicht vorgesehen

Sonderausstellung eines Technikmuseums zum „Computer im Büroalltag“, das Ausstellungsbesuchern die erhöhte neuronale Aktivität demonstriert, die beim Lösen komplizierter Rechenaufgaben (Kopfrechnen ohne Hilfsmittel) zu verzeichnen ist.

Ergebnis: Es liegt kein zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt vor. Der Prüfgegenstand (Prototyp) hat keine CE-Kennzeichnung und wird nicht mit dem Ziel des Inverkehrbringens als Medizinprodukt klinisch untersucht. Der Prüfgegenstand ist damit anhand der Folgefrage PQ-F#4c weiter zu bewerten.

► *Für den Fall, dass die Universitätsklinik U den Prüfgegenstand (Analysesoftware) selbst oder gemeinsam mit einem Hersteller H in Verkehr bringen will, wäre zu prüfen, ob U hierbei einen medizinischen Zweck gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR verfolgt und der Prüfgegenstand somit ein Medizinprodukt i. S. d. MDR darstellt. Ein medizinischer Zweck kann bereits dann vorliegen, wenn die Messung der neuronalen Aktivität als „eine Untersuchung [...] eines physiologischen [...] Vorgangs oder Zustands“ nach Art. 2 Nr. 1 UAbs. 1 Spiegelstrich 3 MDR einzu-stufen wäre. Dies ist eine Einzelfallentscheidung.*

Fallbeispiel 4.12 – Prüfgegenstand: kein zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt

Beschreibung: Die Universitätsklinik U will den Prototyp eines selbst entwickelten EEG-Geräts mit integrierten speziellen Analysefunktionen hinsichtlich seines Potenzials zur Prognose der Alzheimer-Krankheit im Frühstadium klinisch erproben. Die Universitätsklinik plant zwar selbst kein Inverkehrbringen des Geräts, beabsichtigt aber im Erfolgsfall der klinischen Studie eine spätere Kooperation mit einem Hersteller zwecks Produktentwicklung. Sie legt ungeachtet dessen keinen klinischen Entwicklungsplan vor.

Ergebnis: Es liegt kein zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt vor.

Begründung: Für den Prüfgegenstand (Prototyp), der hinsichtlich seiner Leistung (Potenzial zur Prognose) bewertet wird, liegt kein für ein Inverkehrbringen erforderlicher klinischer Entwicklungsplan vor. Der Prüfgegenstand ist somit anhand der Folgefrage F#4c weiter zu bewerten.

Fallbeispiel:
kein zur CE-Kennzeichnung vorgesehenes Medizinprodukt nach MDR und hierfür auch nicht vorgesehen

► *Klinische Daten aus klinischen Studien, die nicht in einen Entwicklungsplan gemäß Anhang XIV Nr. 1 a MDR einbezogen werden, können dem Grundsatz nach nicht im Rahmen der klinischen Bewertung eines Medizinprodukts herangezogen werden.*

► *Ist der regulatorische Status bzw. die Notwendigkeit zum Einschluss in einen klinischen Entwicklungsplan in der Antragsdokumentation nicht hinreichend eindeutig formuliert, kann es zu Nachfragen seitens der Prüfinstanzen und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.*

PQ-F#4c**Soll der Prüfgegenstand im Rahmen der klinischen Studie zu einem medizinischen Zweck gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR angewendet werden?**

Die Frage fokussiert auf Prüfgegenstände, die studiengegenständlich im Sinne von Medizinprodukten eingesetzt werden, ohne bereits als solche gekennzeichnet zu sein oder zukünftig als solche gekennzeichnet werden zu sollen. Sie schließt somit auch solche Prüfgegenstände ein, für die die Antragsteller noch keinen klinischen Entwicklungsplan vorlegen.

► *Antragsteller sollten den medizinischen Zweck prüfen, zu dem diese Prüfgegenstände im Rahmen der klinischen Studie eingesetzt werden und diesen medizinischen Zweck mit den in Art. 2 Nr. 1 MDR genannten Zwecken abgleichen.*

Fallbeispiel 4.13 – Prüfgegenstand ohne medizinischen Zweck

Beispiel: Ein Start-up hat eine Virtual-Reality-Brille entwickelt, mit der den Patienten vor einer Operation Kinofilme gezeigt werden, um die Stimmung der Patienten zu heben und so den Betreuungsaufwand durch das Pflegepersonal zu reduzieren. In einer klinischen Studie sollen nun mittels eines validierten Fragebogens die Auswirkungen auf die Stimmungslage der Patienten sowie die Betreuungsintensität seitens des Pflegepersonals untersucht werden.

Ergebnis: Es liegt ein Prüfgegenstand ohne medizinischen Zweck nach Art. 2 Nr. 1 MDR vor. Die klinische Studie unterliegt demnach nicht dem Geltungsbereich der MDR.

Begründung: Der Prüfgegenstand (VR-Brille plus Kinofilm) wird im Rahmen der klinischen Studie eingesetzt und im Hinblick auf eine Wirkung (Auswirkung auf die Stimmungslage der Patienten) untersucht. Im konkreten Fall stellt diese beabsichtigte Wirkung (Stimmungslage der Patienten) jedoch keinen medizinischen Zweck gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR dar, auch wenn hiermit eine positive Auswirkung auf das Patientenmanagement und damit ein klinischer Nutzen gemäß Art. 2 Nr. 53 MDR verbunden sein könnte.

► *Falls im vorliegenden Fall nicht die Auswirkungen auf die Stimmungslage, sondern die Auswirkungen auf den Angstzustand der Patienten untersucht werden sollen oder falls der Fragebogen eine mentale Erkrankung der Patienten zu bewerten helfen soll (z. B. Generalisierte Angststörung-Test-Fragebogen GAD-7), liegt ein medizinischer Zweck gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR vor. Da der Prüfgegenstand auch in diesem Fall hinsichtlich seiner Leistung (Auswirkung auf Erkrankung) bewertet wird, resultiert eine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR.*

Fallbeispiel 4.14 – Prüfgegenstand mit medizinischem Zweck

Beschreibung: Die Universitätsklinik U will den Prototyp eines selbst entwickelten EEG-Geräts mit speziellen Analysefunktionen hinsichtlich seines Potenzials zur Diagnose von Alzheimer im Frühstadium klinisch erproben. Die Universitätsklinik plant zwar selbst kein Inverkehrbringen des Geräts, beabsichtigt aber eine spätere Kooperation mit einem Hersteller zur Produktentwicklung. Sie legt ungeachtet dessen keinen klinischen Entwicklungsplan vor.

Ergebnis: Es liegt ein Prüfgegenstand mit einem medizinischen Zweck nach Art. 2 Nr. 1 MDR vor.

Begründung: Der Prüfgegenstand (Prototyp) wird studiengegenständlich mit dem Ziel der Diagnose von Alzheimer im Frühstadium und damit zu einem medizinischen Zweck gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR eingesetzt.

► *Ist der medizinische Zweck eines Prüfgegenstands in der Antragsdokumentation nicht hinreichend eindeutig erkennbar, kann es zu Nachfragen seitens der Prüfinstanzen und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.*

Prüfrage 4c:
Prüfgegenstand zu einem medizinischen Zweck im Sinne der MDR eingesetzt?

Fallbeispiel:
Prüfgegenstand wird nicht zu einem medizinischen Zweck in der Studie eingesetzt.

Fallbeispiel:
Prüfgegenstand wird zu einem medizinischen Zweck in der klinischen Studie eingesetzt.

PQ-F#5**Erfolgt die systematische Untersuchung zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung des Prüfgegenstands?**

Die Frage zielt auf den Zweck der betrachteten klinischen Studie ab. Nur für den Fall, dass der Zweck der Studie die Bewertung der Sicherheit oder der Leistung des Prüfgegenstands betrifft, ist das Produkt als Prüfprodukt gemäß Art. 2 Nr. 46 MDR und ist die klinische Studie als klinische Prüfung gemäß Art. 2 Nr. 45 MDR einzustufen. Dient die klinische Studie einem anderen Zweck, handelt es sich weder bei dem Prüfgegenstand um ein Prüfprodukt gemäß Art. 2 Nr. 46 MDR noch bei der klinischen Studie um eine klinische Prüfung im Geltungsbereich der MDR.

Letztlich obliegt es den Prüfinstanzen, den Zweck der Studie zu prüfen und hierbei der Frage nachzugehen, inwieweit die Studie einen Beitrag zur Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfgegenstands leistet. Die Bewertung der Sicherheit oder Leistung schließt hierbei folgende Zwecke ein:

- die Überprüfung der Zweckbestimmung, der bestimmungsgemäßen Verwendung des Produkts (Art. 61 Abs. 1 MDR) oder von Auslegungsmerkmalen des Produkts (Art. 61 Abs. 3 MDR),
- die Beurteilung unerwünschter Nebenwirkungen (Art. 61 Abs. 1 MDR),
- die Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Art. 61 Abs. 1 MDR),
- die Feststellung oder Überprüfung hinsichtlich der Auslegung, Herstellung und Verpackung des Produkts gemäß seiner Zweckbestimmung (Art. 62 Abs. 1 a MDR),
- die Feststellung oder Überprüfung des von seinem Hersteller angegebenen klinischen Nutzens eines Produkts (Art. 62 Abs. 1 b MDR),
- die Überprüfung oder Feststellung der technischen, biologischen oder klinischen Gleichartigkeit des zu prüfenden Produkts mit einem bereits CE-gekennzeichneten Medizinprodukt (Anhang XIV Nr. 3 MDR) sowie
- die klinische Nachbeobachtung von CE-gekennzeichneten Medizinprodukten nach dem Inverkehrbringen (Anhang XIV Nr. 5 MDR).

► Eine Bewertung der Sicherheit eines Prüfgegenstands kann auch dann vorliegen, wenn technische Fragestellungen im Fokus einer klinischen Studie stehen, die mögliche Auswirkungen auf die Sicherheit des Prüfgegenstands haben könnten. Unter Verweis auf die Legaldefinition des Vorkommnisses nach Art. 2 Nr. 64 MDR sei hier als Beispiel die Bewertung ergonomischer Merkmale und hieraus ggf. resultierender Anwendungsfehler angeführt.

► Ist der Zweck der klinischen Studie in der Antragsdokumentation nicht hinreichend eindeutig erkennbar, kann es zu Nachfragen seitens der betreffenden Prüfinstanz (i. d. R. eine Ethik-Kommission) und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.

Fallbeispiel 4.15 – Bewertung der Leistung eines Prüfgegenstands

Beschreibung: Die Universitätsklinik U will ein neuartiges, noch nicht CE-gekennzeichnetes EEG-Gerät mit integrierten speziellen Analysefunktionen hinsichtlich der Güte der Diagnose von Alzheimer im Frühstadium im Auftrag eines Herstellers klinisch erproben. Letzterer deklariert die Studie als Teil seines klinischen Entwicklungsplans, um die Ergebnisse im Rahmen der klinischen Bewertung zur CE-Kennzeichnung und zum Inverkehrbringen des Geräts verwenden zu können.

Prüfrage 5:
Bewertung der Sicherheit oder Leistung als Zweck der klinischen Studie?

Unter Bewertung der Sicherheit oder Leistung werden sehr verschiedene Prüfungszwecke subsummiert.

Fallbeispiel:
Bewertung der Leistung eines zur CE-Kennzeichnung nach MDR vorgesehenen Prüfgegenstands führt zu einer klinischen Prüfung eines Prüfprodukts.

Ergebnis: Die Leistung des Prüfgegenstands wird bewertet. Der Prüfgegenstand ist damit ein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR, das innerhalb einer klinischen Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR erprobt wird.

Begründung: Der Prüfgegenstand (noch nicht CE-gekennzeichnetes EEG-Gerät) wird im Rahmen der klinischen Studie hinsichtlich seiner Leistung (Güte der Diagnose) in Bezug auf seinen medizinischen Zweck (Diagnose von Alzheimer im Frühstadium) bewertet. Der Prüfgegenstand ist damit ein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR, das innerhalb einer klinischen Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR erprobt wird.

Fallbeispiel 4.16 – Bewertung der Sicherheit eines Prüfgegenstands

Beschreibung: Die Universitätsklinik U will den Prototyp eines selbst entwickelten EEG-Geräts mit speziellen Analysefunktionen nunmehr zur Prognose von Alzheimer bei präsymptomatischen Patienten einsetzen und das Gerät hinsichtlich seiner Risiken klinisch erproben. Die Universitätsklinik plant kein Inverkehrbringen des Geräts. Sie legt daher keinen klinischen Entwicklungsplan vor.

Ergebnis: Die Sicherheit des Prüfgegenstands wird bewertet. Der Prüfgegenstand ist damit ein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR, das innerhalb einer klinischen Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR erprobt wird.

Begründung: Der Prüfgegenstand (Prototyp eines selbst entwickelten EEG-Geräts) wird im Rahmen der klinischen Studie hinsichtlich seiner Sicherheit (Risiken) bewertet. Der Prüfgegenstand ist damit ein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR, das innerhalb einer klinischen Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR erprobt wird.

► *An dieser Stelle wird noch keine Festlegung getroffen, ob es sich bei der klinischen Prüfung um eine genehmigungspflichtige klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR oder um eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR handelt. Diese Festlegung erfolgt erst im nachfolgenden Prüfschema.*

Fallbeispiel 4.17 – Wissenschaftliche Forschung mit einem Prüfgegenstand

Beschreibung: Die Universitätsklinik U will mithilfe einer CE-gekennzeichneten Kamera zur optischen Kohärenztomografie (OCT), die Diagnostik einer Makuladegeneration zertifiziert ist, erstmalig den klinischen Nachweis erbringen, dass es grundsätzlich möglich ist, mit dem Gerät frühe Anzeichen für das Auftreten einer übertragbaren spongiformen Enzephalopathie anhand charakteristischer Veränderungen des retinalen Pigmentepithels belegen zu können.

Ergebnis: Der Prüfgegenstand (Weiterentwicklung einer CE-gekennzeichneten OCT-Kamera) wird im Rahmen der klinischen Studie weder zum Zweck der Bewertung der Sicherheit noch der Leistung eingesetzt. Dies gilt sowohl im Hinblick auf die bestehende Zweckbestimmung (Diagnose einer Makuladegeneration) als auch eine etwaige fiktive Zweckbestimmung (Frühdiagnose einer übertragbaren spongiformen Enzephalopathie). Der Prüfgegenstand ist damit kein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR, die klinische Studie keine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR.

Begründung: Mit der klinischen Studie wird lediglich ein erster wissenschaftlicher Nachweis (Zusammenhang zwischen zellulären Mustern und dem Auftreten einer Erkrankung) geführt. Der Prüfgegenstand ist damit kein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR. Es liegt zugleich keine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR vor und damit auch keine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR. Vielmehr handelt es sich um eine klinische Studie außerhalb der MDR und des MPDG, die nach § 15 BO-Ä durchgeführt werden kann.

Fallbeispiel:
Bewertung der Sicherheit eines zu einem medizinischen Zweck eingesetzten Prüfgegenstands führt zu einer klinischen Prüfung eines Prüfprodukts.

Fallbeispiele:
Wenn keine Bewertung der Leistung oder Sicherheit eines Prüfgegenstands, dann kein Prüfprodukt und keine klinische Prüfung nach MDR

Fallbeispiel 4.18 – Wissenschaftliche Forschung mit einem Prüfgegenstand

Beschreibung: Nach erfolgtem grundsätzlichem Nachweis des Zusammenhangs zwischen zellulären Veränderungen und der Erkrankung entwickelt die Universitätsklinik U gemeinsam mit einem Lehrstuhl für Künstliche Intelligenz eine Software zur KI-basierten Analyse von OCT-Aufnahmen. U will nun mithilfe der CE-gekennzeichneten OCT-Kamera und der selbst entwickelten KI-basierten Software das Auftreten einer übertragbaren spongiformen Enzephalopathie bereits im Frühstadium klinisch belegen. Die studiengegenständliche Fragestellung zielt darauf ab, mithilfe der Software erstmalig den wissenschaftlichen Nachweis für einen Zusammenhang zwischen mittels OCT-Kamera erfassten Bildern des Augenhintergrunds und einer Erkrankung zu erbringen.

Ergebnis: Es liegt eine klinische Studie außerhalb der MDR und des MPDG vor, die nach § 15 BO-Ä durchgeführt werden kann.

Begründung: Der Prüfgegenstand (Kombination aus CE-gekennzeichneter OCT-Kamera und selbstentwickelter nicht CE-gekennzeichneter Software) wird im Rahmen der klinischen Studie eingesetzt. Der erstmalige Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Ursache (Erkrankung im Frühstadium) und einer Wirkung (Bildmuster des Augenhintergrunds) stellt keine Bewertung der Leistung oder Sicherheit des Prüfgegenstands dar.

Fallbeispiel 4.19 – Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfgegenstands

Beschreibung: Nach erfolgtem wissenschaftlichen Nachweis, dass mithilfe der Software aus Fallbeispiel 4.18 ein Zusammenhang zwischen mittels OCT-Kamera erfassten Bildmustern des Augenhintergrunds und einer Erkrankung bereits im Frühstadium aufgezeigt werden kann, zielt die Universitätsklinik U darauf ab, die Sensitivität und Spezifität der Methode hinsichtlich einer Diagnose einer Enzephalopathie im Frühstadium klinisch zu erproben.

Ergebnis: Die Leistung und Sicherheit des Prüfgegenstands werden bewertet. Der Prüfgegenstand ist damit ein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR, das innerhalb einer klinischen Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR erprobt wird.

Begründung: Der Prüfgegenstand (Kombination aus CE-gekennzeichneter OCT-Kamera und selbstentwickelter nicht CE-gekennzeichneter Software) wird im Rahmen der klinischen Studie eingesetzt. Die Leistung (Sensitivität der Methode) und Sicherheit (Spezifität der Methode) des Prüfgegenstands wird in Bezug auf seine Zweckbestimmung (Diagnose einer Enzephalopathie im Frühstadium) bewertet.

► *An dieser Stelle wird noch keine Festlegung getroffen, ob es sich bei der klinischen Prüfung um eine genehmigungspflichtige klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR oder um eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR handelt. Diese Festlegung erfolgt erst im nachfolgenden Prüfschema.*

Fallbeispiel:
Wenn Bewertung der Leistung oder Sicherheit eines Prüfgegenstands, dann Prüfprodukt und klinische Prüfung nach MDR

Prüfergebnis:

Sind im betrachteten Fall die Fragen PQ-F#1 bis PQ-F#3, mindestens eine der Fragen PQ-F4#a bis PQ-F4#c und Frage PQ-F#5 mit „JA“ zu beantworten, liegt eine klinische Prüfung eines Prüfprodukts im Geltungsbereich der MDR vor. Für den Fall der anteiligen oder vollständigen Durchführung dieser klinischen Prüfung in der Bundesrepublik Deutschland sind zudem die Maßgaben des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes (MPDG) zu beachten. Zur weiteren Einordnung dieser klinischen Prüfung ist das Prüfschema „Typisierung von klinischen Prüfungen“ im nachfolgenden Kapitel dieses Leitfadens heranzuziehen.

Andernfalls liegt eine klinische Studie vom Typ kST#1 außerhalb des Geltungsbereichs der MDR und des MPDG vor, die i. d. R. dem ärztlichen Berufsrecht nach § 15 BO-Ä unterliegt.

5 Typisierung der klinischen Prüfung nach MDR

Vorbemerkung

Die Typisierung einer klinischen Prüfung nach MDR i.V.m. dem MPDG stellt den zweiten Schritt zur regulatorischen Einordnung einer klinischen Studie unter Beteiligung von Medizinprodukten dar. Hierbei wird geprüft, welchem Prüfungstyp die betrachtete klinische Prüfung innerhalb des Geltungsbereichs der MDR und des Geltungsbereichs des MPDG zuzuordnen ist.

► *Das Prüfschema ist so gestaltet, dass es sich grundsätzlich auch auf klinische Prüfungen anwenden lässt, die in einem anderen EU-Mitgliedsland als Deutschland durchgeführt werden sollen. Der resultierende Prüfungstyp nach MDR bleibt unverändert. Jedoch können im betreffenden EU-Mitgliedsland anderslautende Durchführungsvorschriften gelten. Im Ergebnis kann sich das Antragsprozedere für die Prüfungstypen T#2 – T#5 ebenso unterscheiden wie die Genehmigungs- oder Anzeigepflichten bzw. die Erfordernisse für Stellungnahmen oder Bewertungen durch die zuständige medizinische Ethik-Kommission.*

► *Das Prüfschema zur Qualifizierung als klinische Prüfung sollte in jedem Fall vorab durchlaufen werden. Nur so ist sichergestellt, dass es sich bei der betrachteten klinischen Studie tatsächlich um eine klinische Prüfung gemäß Art. 2 Nr. 45 MDR handelt. Wird das voranstehende Prüfschema zur Qualifizierung als klinische Prüfung im ersten Schritt nicht angewendet, kann das nachfolgende Prüfschema zu einer fehlerhaften Typisierung der betrachteten klinischen Prüfung führen. Dies gilt insbesondere mit Blick auf sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR.*

Ausgangspunkt

Die betrachtete klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR wurde als solche anhand des Prüfschemas „Qualifizierung als klinische Prüfung im Sinne der MDR“ eingeordnet (siehe Kap. 4). Es liegt somit nicht mehr ein Prüfgegenstand (Zweck der Studie: beliebig), sondern ein Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR (Zweck der Studie: die Bewertung der Sicherheit oder Leistung des Prüfprodukts) vor. Dieses bildet den zentralen Ausgangspunkt für die Typisierung der klinischen Prüfung.

► *Der Begriff „klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR“ umfasst alle Typen klinischer Prüfungen im Geltungsbereich der MDR, schließt also sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR sowie klinische PMCF-Prüfungen nach Art. 74 Abs. 1 MDR ein.*

Prüfschema

Das nachfolgende Prüfschema zur Typisierung einer klinischen Prüfung im Rahmen der MDR ggf. i.V.m. dem MPDG stellt im Kern auf die rechtlichen Vorgaben der MDR an klinische Prüfungen zur Konformitätsbewertung von Medizinprodukten nach Art. 62 ff. MDR, an klinische (PMCF-) Prüfungen in Bezug auf CE-gekennzeichnete Medizinprodukte nach Art. 74 MDR sowie an sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR sowie die diesbezüglichen nationalen Durchführungsvorschriften gemäß § 47 MPDG i.V.m. mit § 3 Nr. 4 MPDG ab. Zwecks Anwendung dieses Prüfschemas im Forschungs- und Innovationsumfeld werden hierbei einzelne Begrifflichkeiten zur besseren Unterscheidung von Grenzfällen hervorgehoben.

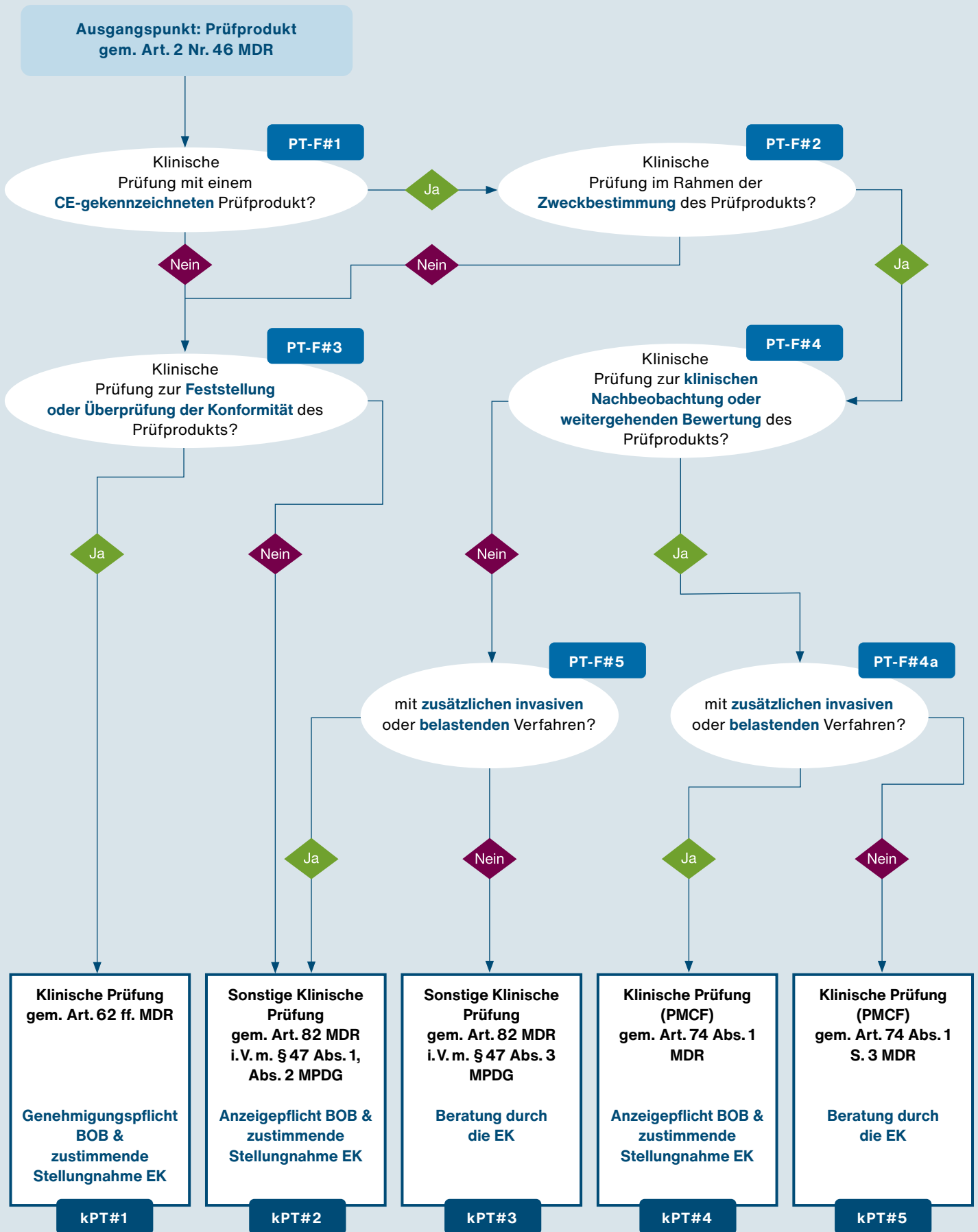
► *Zur korrekten Anwendung des Prüfschemas sind die im Anschluss folgenden Erläuterungen zu den einzelnen Prüffragen zu beachten.*

Wenn eine klinische Studie eine klinische Prüfung nach MDR ist, ist im nächsten Schritt der Prüfungstyp nach MDR zu bestimmen.

Prüfprodukt als Ausgangspunkt des 2. Prüfschemas

2. Prüfschema klärt, welcher Typ einer klinischen Prüfung nach MDR vorliegt.

Abb. 2: Prüfschema zur regulatorischen Typisierung der klinischen Prüfung



► Eindeutige Kennzeichnung der Fragen und der resultierenden Prüfungstypen zwecks präziser Referenzierbarkeit im Text

Erläuterung Prüffragen

Die Prüffragen im Rahmen des voranstehenden Prüfschemas zur Typisierung einer klinischen Prüfung nach MDR i.V.m. dem MPDG werden nachfolgend eingehend erläutert und mit Fallbeispielen untermauert. Zu beachten ist, dass die nachfolgenden Prüffragen nur innerhalb des Anwendungsbereichs des Leitfadens einschlägig sind.

► Die Notation der Prüffragen und Prüfungstypen erfolgt zwecks besserer Referenzierbarkeit (z. B. PT-F#1 bedeutet Frage 1 im Prüfschema Typisierung; kPT#1 bedeutet klinischer Prüfungstyp 1).

PT-F#1

Erfolgt die klinische Prüfung mit einem CE-gekennzeichneten Prüfprodukt?

Die CE-Kennzeichnung (oder CE-Konformitätskennzeichnung) bezeichnet nach Art 2 Nr. 43 MDR eine Kennzeichnung, durch die ein Hersteller angibt, dass ein Medizinprodukt den Anforderungen der MDR genügt. Die Kennzeichnung muss nach Art. 2 Nr. 13 MDR als geschriebene, gedruckte oder grafisch dargestellte Informationen auf dem Produkt selbst oder auf der Verpackung jeder Einheit oder auf der Verpackung mehrerer Produkte angebracht sein.

► Die bestimmungsgemäße Verwendung einschließlich der Zweckbestimmung ist i. d. R. in der Gebrauchsanweisung oder auf der Webseite des Herstellers ausgewiesen. Die CE-Kennzeichnung auf der Verpackung oder dem Produkt weist darauf hin, dass das Produkt die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt.

Fallbeispiel 5.1 – Prüfprodukt mit CE-Kennzeichnung

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnostik will eine klinische Prüfung zur Bewertung der diagnostischen Güte der Kamera bei diabetischer Retinopathie durchführen.

Ergebnis: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung. Es wird prüfungsgegenständlich in Rahmen der Zweckbestimmung verwendet.

Fallbeispiel 5.2 – Prüfprodukt ohne CE-Kennzeichnung

Beschreibung: Die Uniklinik U will im Rahmen einer klinischen Prüfung den in Eigenentwicklung realisierten Prototyp einer hochauflösenden Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose klinisch bewerten. Der Prototyp ist nicht verkäuflich und wird als Prüfprodukt mit der verpflichtenden Kennzeichnung „ausschließlich für klinische Prüfungen“ eindeutig gekennzeichnet.

Ergebnis: Das Prüfprodukt (Prototyp Funduskamera) trägt keine CE-Kennzeichnung.

Fallbeispiel 5.3 – Prüfprodukt außerhalb seiner CE-Kennzeichnung

Beschreibung: Die Uniklinik U will im Rahmen einer klinischen Prüfung die CE-gekennzeichnete Funduskamera des Herstellers A, die seitens U zwischenzeitlich allerdings technisch signifikant modifiziert wurde, zur Retinopathie-Diagnose klinisch bewerten.

Ergebnis: Für das Prüfprodukt (modifizierte Funduskamera) liegt prüfungsgegenständlich keine CE-Kennzeichnung vor.

Beachtung der Hinweise zur jeweiligen Prüffrage ist wichtig!

Prüffrage 1:
Prüfprodukt mit gültiger CE-Kennzeichnung nach MDR?

Fallbeispiel:
Klinische Prüfung eines Prüfprodukts mit CE-Kennzeichnung im Rahmen seiner Zweckbestimmung

Fallbeispiel:
Klinische Prüfung eines Prüfprodukts ohne CE-Kennzeichnung

Fallbeispiel:
Klinische Prüfung eines Prüfprodukts mit CE-Kennzeichnung außerhalb seiner Zweckbestimmung

Begründung: Das Prüfprodukt trägt zwar eine CE-Kennzeichnung als Medizinprodukt. Infolge der signifikanten technischen Modifikation durch die Uniklinik verliert die CE-Kennzeichnung des Prüfprodukts jedoch ihre Gültigkeit.

Fallbeispiel 5.4 – Prüfprodukt mit Nachtrag zur CE-Kennzeichnung

Beschreibung: Die Uniklinik U will im Rahmen einer klinischen Prüfung die seitens des Herstellers A technisch modifizierte CE-gekennzeichnete Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose im Auftrag des Herstellers A klinisch bewerten. Der Hersteller A informiert seine Benannte Stelle B über die technischen Modifikationen seines CE-gekennzeichneten Produkts. Die Benannte Stelle B bewertet die geplanten Änderungen und entscheidet gemäß Anhang IX Nr. 4.10 MDR, dass diese Änderungen nicht die Sicherheit oder Leistung des Produkts noch dessen Anwendungsbedingungen beeinträchtigen, und bescheinigt den Nachtrag zur CE-Kennzeichnung.

Ergebnis: Das Prüfprodukt (modifizierte Funduskamera) wird im Rahmen seiner CE-Kennzeichnung eingesetzt.

Begründung: Die Prüfung erfolgt mit einem Prüfprodukt, dessen CE-Kennzeichnung mit Blick auf die klinische Prüfung per Nachtrag erweitert wurde.

Fallbeispiel:
Klinische Prüfung eines
Prüfprodukts mit erweiterter
CE-Kennzeichnung

- ▶ *Besitzt das Prüfprodukt lediglich eine CE-Kennzeichnung, welche die Konformität des Prüfprodukts zu einer anderen Verordnung als der MDR belegt, so liegt für das Produkt keine CE-Kennzeichnung nach MDR vor. Die Frage PT-F#1 ist daher mit „NEIN“ zu beantworten.*
- ▶ *Wird ein CE-gekennzeichnetes Prüfprodukt im Rahmen der bezüglichen klinischen Prüfung zwar innerhalb seiner Zweckbestimmung nach Art. 2 Nr. 1 MDR, aber nicht innerhalb seiner vom Hersteller ausgewiesenen bestimmungsgemäßen Verwendung z. B. als Folge wesentlicher Änderungen der Auslegung (Design), der Software, des Betriebsortes, der Betriebsart oder anderer technischer Spezifikationen eingesetzt, so verfügt das Prüfprodukt zwar herstellereitig über eine CE-Kennzeichnung, diese ist jedoch in Bezug auf die vorgesehene Anwendung des Prüfprodukts innerhalb der klinischen Prüfung, d. h. prüfungsgegenständlich, nicht mehr gültig, sofern die zuständige Benannte Stelle nicht einen Nachtrag zur CE-Kennzeichnung auf der Basis einer Nachbewertung gemäß Anhang IX, Nr. 4.10 MDR ausgestellt hat. Liegt prüfungsgegenständlich kein Nachtrag zur CE-Kennzeichnung vor, ist die Frage PT-F#1 mit „NEIN“ zu beantworten.*
- ▶ *Ist die CE-Kennzeichnung des Prüfprodukts in der Antragsdokumentation nicht eindeutig ausgewiesen oder ist anzunehmen, dass das CE-gekennzeichnete Prüfprodukt außerhalb seiner bestimmungsgemäßen Verwendung eingesetzt werden soll, wird es zu Nachfragen seitens der Prüfinstanzen und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.*

PT-F#2

Erfolgt der Einsatz des Prüfprodukts im Rahmen der betrachteten klinischen Prüfung gemäß seiner Zweckbestimmung?

Die Zweckbestimmung muss der Hersteller des betrachteten Prüfprodukts gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR festlegen. Handelt es sich bei dem Prüfprodukt um ein Zubehör eines Medizinprodukts, das im Rahmen der klinischen Prüfung zusammen mit einem oder mehreren bestimmten Medizinprodukten verwendet werden soll, muss der Einsatz dieses Zubehörs gemäß der Zweckbestimmung des bezüglichen Medizinprodukts erfolgen. Die Zweckbestimmung muss der Hersteller eines CE-gekennzeichneten Medizinprodukts gemäß Art. 2 Nr. 14 MDR verpflichtend in der Gebrauchsanweisung für dieses Medizinprodukt ausweisen, sofern nicht die Ausnahmeregelung für bestimmte Medizinprodukte der Klassen I und IIa in Anhang I Nr. 23.1 d MDR greift.

Handelt es sich um eine klinische Prüfung, die zum Nachweis der Konformität des Prüfprodukts durchgeführt werden soll, so ist vom Antragsteller die Zweckbestimmung des Prüfprodukts gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 3.2 MDR im Prüfplan sowie gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 2.1 MDR im Handbuch des Prüfers als integraler Bestandteil der dem Antrag beizufügenden Dokumentation des Prüfprodukts auszuweisen.

Fallbeispiel 5.5 – Prüfprodukt im Rahmen seiner Zweckbestimmung

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnostik will eine klinische Prüfung zur Bewertung der diagnostischen Güte der Kamera bei diabetischer Retinopathie durchführen.

Ergebnis: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen der klinischen Prüfung gemäß seiner Zweckbestimmung (Retinopathie-Diagnostik) verwendet.

Fallbeispiel 5.6 – Prüfprodukt außerhalb seiner Zweckbestimmung

Beschreibung: Die Uniklinik U will die CE-gekennzeichnete Funduskamera, die seitens des Herstellers A zur Retinopathie-Diagnose bestimmt ist, im Rahmen einer klinischen Prüfung hinsichtlich ihrer Eignung und Güte zur Keratitisdiagnose klinisch bewerten.

Ergebnis: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung, wird im Rahmen der klinischen Prüfung jedoch nicht gemäß seiner vom Hersteller bestimmten Zweckbestimmung (Retinopathie-Diagnose) verwendet.

Prüfrage 2:
Prüfprodukt prüfungsgegenständlich im Rahmen seiner Zweckbestimmung eingesetzt?

Fallbeispiel:
Klinische Prüfung einer Prüfprodukts im Rahmen seiner Zweckbestimmung

Fallbeispiel:
Klinische Prüfung eines Prüfprodukts außerhalb seiner Zweckbestimmung

► Die Zweckbestimmung bezeichnet gemäß Art. 2 Nr. 12 MDR die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist. Die Zweckbestimmung eines für eine CE-Kennzeichnung vorgesehenen Prüfprodukts ist daher vom (künftigen) Hersteller sorgfältig zu wählen und zu Bewertungs- wie zu Marketingzwecken konsistent auszuweisen.

► Ist die Zweckbestimmung des Prüfprodukts in der Antragsdokumentation nicht eindeutig definiert, dürfte es zu Nachfragen seitens der Prüfinstanzen und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.

PT-F#3**Erfolgt die klinische Prüfung zur Feststellung oder Überprüfung der Konformität des Prüfprodukts?**

Die Feststellung oder Überprüfung der Konformität des Prüfprodukts mit der MDR ist erforderlich, wenn dieses ein Verfahren zur Konformitätsbewertung durchlaufen soll, um anschließend auf der Basis des Konformitätsnachweises mit einer CE-Kennzeichnung versehen und als Medizinprodukt oder Zubehör zu einem Medizinprodukt in Verkehr gebracht werden zu können.

Die betreffende klinische Prüfung dient dann dem Konformitätsnachweis, wenn sie gemäß Art. 62 Nr. 1 MDR

- a) die Eignung des Prüfprodukts für den bestimmten Zweck UND /ODER
- b) den klinischen Nutzen des Prüfprodukts UND /ODER
- c) die klinische Sicherheit des Prüfprodukts, die ggf. auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen sowie die Vertretbarkeit der ermittelten Risiken feststellt oder überprüft.

► *Es ist unerheblich, ob die klinische Prüfung nur einem oder mehreren der genannten Zwecke dient. Maßgeblich ist aber, ob sie „als Teil der klinischen Bewertung“ (Art. 62 Abs. 1 S. 1 MDR) durchgeführt wird. Als solche muss die klinische Prüfung Teil des klinischen Entwicklungsplans gemäß Anhang XIV Nr. 1 a MDR sein.*

Fallbeispiel 5.7 – Konformitätsnachweis für ein Prüfprodukt außerhalb seiner Zweckbestimmung

Beschreibung: Die Uniklinik U will im Rahmen einer klinischen Prüfung die technisch signifikant modifizierte CE-gekennzeichnete Funduskamera des Herstellers A zur Retinopathie-Diagnose in dessen Auftrag klinisch bewerten. A informiert seine Benannte Stelle B über die technischen Modifikationen seines CE-gekennzeichneten Produkts. Die Benannte Stelle B bewertet die geplanten Änderungen und entscheidet gemäß Anhang IX Nr. 4.10 MDR, dass diese Änderungen die Sicherheit des Produkts beeinträchtigen, und somit für die modifizierte Funduskamera eine neue Konformitätsbewertung nach Art. 52 MDR notwendig ist.

Ergebnis: Die klinische Prüfung dient dem Konformitätsnachweis für das Prüfprodukt und ist nach Art. 62 ff. MDR durchzuführen.

Begründung: Das Prüfprodukt (modifizierte Funduskamera) trägt zwar formal eine CE-Kennzeichnung als Medizinprodukt und wird im Rahmen der klinischen Prüfung auch gemäß seiner ursprünglich vom Hersteller bestimmten Zweckbestimmung eingesetzt. Infolge der signifikanten technischen Modifikation und der Entscheidung der Benannten Stelle, verliert die CE-Kennzeichnung des Prüfprodukts jedoch ihre Gültigkeit. Für die notwendige erneute Überprüfung der Konformität des Prüfprodukts ist somit eine genehmigungspflichtige klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR erforderlich.

Fallbeispiel 5.8 – Kein Konformitätsnachweis für ein Prüfprodukt außerhalb seiner Zweckbestimmung

Beschreibung: Die Uniklinik U will im Rahmen einer klinischen Prüfung die technisch signifikant modifizierte CE-gekennzeichnete Funduskamera des Herstellers A zur Retinopathie-Diagnose in Eigenregie hinsichtlich ihrer grundsätzlichen Eignung zur Keratitisdiagnose klinisch bewerten. Der Prototyp ist nicht verkäuflich, wird als Prüfprodukt mit der verpflichtende Kennzeichnung „ausschließlich für klinische

Prüfrage 3:

Klinische Prüfung eines nicht mit einer gültigen CE-Kennzeichnung versehenen Prüfprodukts zur Konformitätsbewertung?

Wann dient eine klinische Prüfung dem Konformitätsnachweis?

Fallbeispiel:

Genehmigungspflichtige klinische Prüfung zum Konformitätsnachweis für ein technisch signifikant modifiziertes und damit nicht mehr CE-gekennzeichnetes Prüfprodukt

Fallbeispiel:

Anzeigespflichtige sonstige klinische Prüfung eines Prüfprodukts außerhalb seiner CE-Kennzeichnung

Prüfungen“ eindeutig gekennzeichnet und ist weder Teil einer Produktentwicklung noch Teil eines klinischen Entwicklungsplans mit dem Ziel des Inverkehrbringens.

Ergebnis: Die klinische Prüfung dient nicht dem Konformitätsnachweis für das Prüfprodukt, sondern ist als sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG einzustufen.

Begründung: Das Prüfprodukt (modifizierte Funduskamera) wird im Rahmen der klinischen Prüfung nicht gemäß seiner Zweckbestimmung eingesetzt. Die klinische Prüfung der Uniklinik zielt jedoch nicht auf einen Konformitätsnachweis (weder Teil einer Produktentwicklung noch Teil eines klinischen Entwicklungsplans). Vielmehr stellt die klinische Prüfung auf eine Bewertung des Prüfprodukts hinsichtlich einer wissenschaftlichen Fragestellung ab und ist somit als sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG einzustufen.

► *Erfolgt die klinische Prüfung zu Konformitätsbewertungszwecken, entscheidet die Risikoklasse des Prüfprodukts über das Antragsverfahren bei der BOB. Für Medizinprodukte der Risikoklasse I sowie nicht-invasive Medizinprodukte der Risikoklasse IIa gilt nach Art. 70 Abs. 7 a MDR i.V.m. § 31 Abs. 1 MPDG ein verkürztes Antragsverfahren. Andernfalls ist ein volles Antragsverfahren nach Art. 70 Abs. 7 b MDR zu absolvieren.*

► *Ist in der Antragsdokumentation nicht klar erkennbar, ob die klinische Prüfung dem Konformitätsnachweis dient und als solche Teil eines klinischen Entwicklungsplans sein müsste, so kann es zu Nachfragen seitens der Prüfinstanzen und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.*

PT-F#4

Erfolgt die klinische Prüfung zur klinischen Nachbeobachtung oder zur weitergehenden Bewertung des Prüfprodukts?

Klinische Prüfungen zur klinischen Nachbeobachtung der weitergehenden Bewertung können gemäß Art. 74 MDR grundsätzlich nur mit solchen Prüfprodukten erfolgen, die bereits die CE-Kennzeichnung für ein Medizinprodukt tragen. Die klinische Prüfung muss zudem im Rahmen der Zweckbestimmung des als Medizinprodukt bereits in Verkehr gebrachten Prüfprodukts erfolgen.

Die weitergehende Bewertung stellt eine klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen des Prüfprodukts (PMCF investigation) dar, die über dessen klinische Bewertung im Zuge seines Konformitätsnachweises hinausgeht. Eine solche weitergehende Bewertung kann im Rahmen der Zweckbestimmung sowohl vom Hersteller selbst als auch von Anwendern durchgeführt werden.

Im ersteren Fall sind solche klinischen PMCF-Prüfungen (PMCF investigation) zumeist Teil der klinischen Nachbeobachtung (PMCF) durch den Hersteller. Sie sind dann seitens des Herstellers – zusammen mit den PMCF-Beobachtungsstudien – im Plan für die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF-Plan) auszuweisen. Im letzteren Fall können Anwender ohne Beteiligung des Herstellers solche klinischen Prüfungen als sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR durchführen.

Prüfrage 4:
Klinische Nachbeobachtung
oder weitergehende
Bewertung eines mit einer
gültigen CE-Kennzeichnung
nach MDR versehenen
Prüfprodukts?

Fallbeispiel 5.9 – CE-gekennzeichnetes Prüfprodukt in einer klinischen PMCF-Prüfung innerhalb eines PMCF-Plans

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose will im Rahmen der klinischen Nachbeobachtung innerhalb seines PMCF-Plans eine weitergehende Bewertung seiner Funduskamera hinsichtlich der diagnostischen Güte der Früherkennung einer diabetischen Retinopathie durchführen.

Ergebnis: Es handelt sich um eine weitergehende Bewertung nach Art. 74 Abs. 1 S. 3 MDR.

Begründung: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen seiner Zweckbestimmung in einer klinischen Prüfung nach dem Inverkehrbringen als Teil des PMCF-Plans des Herstellers klinisch bewertet. Vorausgesetzt, dass keine zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren zum Einsatz kommen, handelt es sich um eine klinische Prüfung nach Art. 74 Abs. 1 S. 3 MDR, die lediglich der Beratung durch die zuständige medizinische Ethik-Kommission bedarf.

Fallbeispiel 5.10 – CE-gekennzeichnetes Prüfprodukt in einer klinischen PMCF-Prüfung außerhalb des PMCF-Plans

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose will außerhalb seines PMCF-Plans eine klinische Prüfung mit seiner Funduskamera im Rahmen ihrer Zweckbestimmung durchführen, die die grundsätzliche Eignung der Kamera zur Differenzialdiagnose unterschiedlicher Formen der Retinopathie untersucht.

Ergebnis: Es handelt sich um eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR.

Begründung: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen seiner Zweckbestimmung in einer klinischen Prüfung im Hinblick auf eine wissenschaftliche Fragestellung bewertet. Die klinische Prüfung ist damit im vorliegenden Fall nicht Teil der klinischen Nachbeobachtung und stellt daher eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR dar. Vorausgesetzt, dass die Zweckbestimmung hierbei nicht überschritten wird und keine zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren zum Einsatz kommen, handelt es sich um eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 3 MDR, die lediglich der Beratung durch die zuständige medizinische Ethik-Kommission bedarf.

Fallbeispiel 5.11 – CE-gekennzeichnetes Prüfprodukt in einer klinischen Beobachtungsstudie innerhalb des PMCF-Plans

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose sammelt über diverse Universitätskliniken anonymisierte klinische Befunde nach Retinopathie-Untersuchungen mit seiner Funduskamera, die gemäß klinischer Routine und bestimmungsgemäßer Verwendung durchgeführt wurden, und bewertet diese klinischen Daten als Teil seines Berichts nach dem Inverkehrbringen (PMCF-Bericht).

Ergebnis: Es handelt sich um eine klinische Nachbeobachtung nach Art. 74 Abs. 1 S. 3 MDR.

Begründung: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen seiner Zweckbestimmung in einer klinischen Beobachtungsstudie als Teil des PMCF-Plans des Herstellers klinisch bewertet. Die Notwendigkeit einer Beratung durch die zuständige medizinische Ethik-Kommission ist ungeachtet dessen gegeben.

Fallbeispiel:
Klinische Nachbeobachtung eines CE-gekennzeichneten Prüfprodukts im Rahmen seiner Zweckbestimmung

Fallbeispiel:
Weitergehende Bewertung eines CE-gekennzeichneten Prüfprodukts im Rahmen seiner Zweckbestimmung

Fallbeispiel:
Klinische Nachbeobachtung eines CE-gekennzeichneten Prüfprodukts innerhalb seiner Zweckbestimmung

► *Ist in der Antragsdokumentation nicht klar erkennbar, ob die klinische Prüfung der weiteren Bewertung bzw. der klinischen Nachbeobachtung dient und als solche Teil eines PMCF-Plans ist, so kann es zu Nachfragen seitens der mit dem Antrag befassten Prüfinstanz (i. d. R. die zuständige Ethik-Kommission) und hieraus resultierendem Zeitverzug kommen.*

PT-F#4a

Werden die Prüfungsteilnehmer bei der klinischen Prüfung, die zur klinischen Nachbeobachtung oder zur weitergehenden Bewertung des Prüfprodukts durchgeführt wird, zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen?

Maßgeblich hierbei ist, ob die Prüfungsteilnehmer im Rahmen der betrachteten klinischen Prüfung zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren gemäß Art. 74 Abs. 1 MDR unterzogen werden, die über die bei normalen Verwendungsbedingungen des Produkts durchgeführten Verfahren hinausgehen.

Als „invasives Produkt“ wird nach Art. 2 Nr. 6 MDR ein Produkt bezeichnet, das durch die Körperoberfläche oder über eine Körperöffnung ganz oder teilweise in den Körper eindringt. Als „chirurgisch-invasives Produkt“ wird nach Anhang VIII Kap. I Nr. 2.2 MDR ein invasives Produkt bezeichnet, das mittels eines chirurgischen Eingriffs oder im Zusammenhang damit durch die Körperoberfläche – einschließlich der Schleimhäute der Körperöffnungen – in den Körper eindringt, und ein Produkt, das anders als durch eine Körperöffnung in den Körper eindringt.

In seinen **Empfehlungen** spricht der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. (AKEK) unter Bezugnahme auf das Medizinproduktegesetz (MPG) von „Invasivität“ im Zusammenhang mit zusätzlichen invasiven Untersuchungen gemäß § 23 b MPG nur dann, wenn „chirurgisch-invasiv“ vorgegangen, d. h. die Hautoberfläche durchdrungen wird (z. B. kapilläre Punktion, venöse Punktion, arterielle Punktion, Legen einer Verweilkanüle, Gewebeentnahme). Sofern dies nicht der Fall ist, kann die jeweilige Untersuchung jedoch immer noch „belastend“ sein.

► *Hinsichtlich der Begriffswahl im vorangehenden Kontext besteht zwischen MDR und MPDG auf der einen und MPG auf der anderen Seite ein gewisser Unterschied: Das MPG spricht von „zusätzlichen invasiven oder anderen belastenden Untersuchungen“, während die MDR und das MPDG von „zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren“ spricht. Während die Begriffswahl „Untersuchungen“ in § 23 b MPG ein medizinisches Verfahren nahelegt, schränkt die Begriffswahl „zusätzliche Verfahren“ in Art. 74 Abs. 1 MDR i. V. m. § 47 Abs. 3 MPDG nicht auf medizinische Verfahren ein. Hier besteht noch Klärungsbedarf.*

Als belastend werden z. B. Untersuchungen wie MRT-Kontrolle unter Verwendung von Kontrastmitteln, aber auch MRT-Untersuchungen bei Patienten, die unter Platzangst leiden, angesehen. Weitere belastende Verfahren sind z. B. ein Belastungs-EKG oder eine Untersuchung der Lungenfunktion. Sie sind jedoch nur „zusätzlich belastend“, wenn diese Untersuchungen an Patienten ausschließlich aufgrund der Studie durchgeführt werden.

Insbesondere die Frage, wann die Schwelle zur belastenden Untersuchung in diesem Sinne überschritten ist, ist schwierig zu beantworten und erfordert eine Einzelfallprüfung. Weitere Details und Fallbeispiele sind den **Empfehlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen** in der Bundesrepublik Deutschland e. V. zu entnehmen.

Prüffrage 4a:
Werden zusätzliche
invasive oder belastende
Verfahren eingesetzt?

Fallbeispiel 5.12 – Zusätzliche invasive Verfahren im Rahmen der weitergehenden Bewertung

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose will im Rahmen der klinischen Nachbeobachtung eine weitergehende Bewertung seiner Funduskamera hinsichtlich der diagnostischen Güte der Früherkennung der diabetischen Retinopathie durchführen. Im Rahmen der klinischen Prüfung werden den Patienten Blutproben zwecks Gendiagnostik entnommen. In der Routinebehandlung entfällt dies.

Ergebnis: Es handelt sich um eine anzeigepflichtige klinische Prüfung zur weitergehenden Bewertung nach Art. 74 Abs. 1 MDR.

Begründung: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen seiner Zweckbestimmung weitergehend klinisch bewertet. Hierbei werden invasive Verfahren (Blutentnahme) durchgeführt, die über die Verfahren unter normalen Verwendungsbedingungen (keine Blutentnahme) hinausgehen. Aufgrund dieser zusätzlichen invasiven Verfahren handelt es sich um eine anzeigepflichtige klinische Prüfung nach Art. 74 Abs. 1 MDR.

Fallbeispiel 5.13 – Zusätzliche belastende Verfahren im Rahmen der weitergehenden Bewertung

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose will im Rahmen der klinischen Nachbeobachtung eine weitergehende Bewertung seiner Funduskamera hinsichtlich der diagnostischen Güte der Früherkennung der diabetischen Retinopathie durchführen. Hierzu wird zusätzlich zur Routine ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Glukosemessung erfolgt nicht-invasiv.

Ergebnis: Es handelt sich um eine anzeigepflichtige klinische Prüfung zur weitergehenden Bewertung nach Art. 74 Abs. 1 MDR.

Begründung: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen seiner Zweckbestimmung weitergehend klinisch bewertet. Hierbei werden belastende Verfahren (nicht-invasiver Glukosetoleranztest) durchgeführt, die über die Verfahren unter normalen Verwendungsbedingungen (zusätzlich zur Routine) hinausgehen. Aufgrund dieser zusätzlichen belastenden Verfahren handelt es sich um eine anzeigepflichtige klinische Prüfung nach Art. 74 Abs. 1 MDR.

Fallbeispiel:
Weitergehende klinische Bewertung eines Prüfprodukts mit zusätzlichen invasiven Verfahren

Fallbeispiel:
Weitergehende klinische Bewertung eines Prüfprodukts mit zusätzlichem belastenden Verfahren

PT-F#5

Werden die Prüfungsteilnehmer bei der klinischen Prüfung, die NICHT zur klinischen Nachbeobachtung oder zur weitergehenden

Bewertung des Prüfprodukts durchgeführt wird, zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen?

Maßgeblich, ob die Prüfungsteilnehmer im Rahmen der betrachteten klinischen Prüfung zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden, die über die bei normalen Verwendungsbedingungen des Produkts durchgeführten Verfahren hinausgehen, ist in diesem Falle § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG.

Hinsichtlich der zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren gelten die Erläuterungen zu Frage PT-F#4a gleichlautend.

Prüfrage 5
(wie Vorfrage, aber bei anderer Ausgangssituation!):
Werden zusätzliche invasive oder belastende Verfahren eingesetzt?

Fallbeispiel 5.14 – Zusätzliche invasive Verfahren in einer sonstigen klinischen Prüfung

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose will im vorliegenden Fall außerhalb seines PMCF-Plans eine klinische Prüfung mit seiner Funduskamera durchführen, die die Eignung zur Differenzialdiagnose unterschiedlicher Formen der Retinopathie mithilfe der Funduskamera untersucht. Im Rahmen der klinischen Prüfung wird den Patienten mehrfach Blut durch venöse Punktion entnommen. In der Routinebehandlung entfällt dies.

Ergebnis: Es handelt sich um eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG.

Begründung: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen seiner Zweckbestimmung in einer klinischen Prüfung nach dem Inverkehrbringen klinisch bewertet. Die klinische Prüfung dient nicht der weitergehenden Bewertung oder klinischen Nachbeobachtung (außerhalb des PMCF-Plans des Herstellers). Es liegt somit eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR vor. Aufgrund der zusätzlichen invasiven Verfahren (mehrfache Blutentnahme) ist diese nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG anzeigepflichtig.

Fallbeispiel 5.15 – Zusätzliche belastende Verfahren in einer sonstigen klinischen Prüfung

Beschreibung: Der Hersteller A einer CE-gekennzeichneten Funduskamera zur Retinopathie-Diagnose will im vorliegenden Fall außerhalb seines PMCF-Plans eine klinische Prüfung mit seiner Funduskamera durchführen, die die Eignung zur Differenzialdiagnose unterschiedlicher Formen der Retinopathie mithilfe der Funduskamera untersucht. Im Rahmen der klinischen Prüfung werden Langzeitbeobachtungen des Augenhintergrundes mit medikamentöser Erweiterung der Pupille durchgeführt, die nicht Teil der Routinebehandlung sind.

Ergebnis: Es handelt sich um eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG.

Begründung: Das Prüfprodukt (Funduskamera) trägt eine CE-Kennzeichnung und wird im Rahmen seiner Zweckbestimmung in einer klinischen Prüfung klinisch bewertet. Die klinische Prüfung dient nicht der weitergehenden Bewertung bzw. klinischen Nachbeobachtung (außerhalb des PMCF-Plans des Herstellers). Es liegt somit eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR vor. Aufgrund der belastenden Verfahren (Langzeitbeobachtungen), die über die normalen Verwendungsbedingungen (nicht Teil der Routinebehandlung) hinausgehen, ist diese nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG anzeigepflichtig.

Fallbeispiel:
Sonstige klinische Prüfung eines Prüfprodukts außerhalb des PMCF-Plans mit zusätzlichen invasiven Verfahren

Fallbeispiel:
Sonstige klinische Prüfung eines Prüfprodukts außerhalb des PMCF-Plans mit zusätzlichem belastendem Verfahren

Abschließendes Prüfungsergebnis

Im Ergebnis der Prüfung resultiert einer der fünf klinischen Prüfungstypen kPT#1 – kPT#5.

► *Der Studientyp kST#1 (siehe Prüfschema zur Qualifizierung als Klinische Prüfung in Kap. 4) sowie die Prüfungstypen kPT#3 und kPT#5 in diesem Prüfschema sind von der Genehmigungs- und Anzeigepflicht bei der Bundesoberbehörde ausgenommen und erfordern lediglich die Beratung durch die zuständige medizinische Ethik-Kommission mittels eines vereinfachten Antrags. Trotz gleichlautendem Prozedere liegt hier jeweils*

ein unterschiedlicher regulatorischer Rahmen zugrunde: Der Studientyp kST#1 resultiert, weil die Studie außerhalb des Geltungsbereichs der MDR liegt. Die Prüfungstypen kPT#3 und kPT#5 resultieren als Ausnahmeregelungen des MPDG im Geltungsbereich der MDR.

► Als rechtliche Grundlage für den Prüfungstyp kPT#5 (PMCF-Prüfungen im Rahmen der Zweckbestimmung ohne zusätzliche oder belastende Verfahren) wird im vorliegenden Prüfschema Art. 74 Abs. 1 S. 3 MDR ausgewiesen. Die diesbezügliche Rechtsauslegung wird in der EU noch diskutiert. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) bezieht diesen Satz auf den im gleichen Absatz behandelten Sachverhalt und versteht ihn nicht als allgemeingültige Vorgabe. Dessen Rechtsfolgen finden daher nach Maßgabe des BMG in Deutschland keine Anwendung bei klinischen Prüfungen gemäß Art. 74 Abs. 1 S. 1 MDR. Diesbezügliche Referenzen:

1. Antworten des BfArM zu häufig gestellte Fragen (FAQ) in Bezug auf klinische Prüfungen

2. Präsentation des BfArM (siehe Folien 25 und 26) im Rahmen der Veranstaltung BfArM im Dialog: Klinische Prüfungen von Medizinprodukten am 05.05.2021

► Generell ist bei PMCF-Prüfungen jedoch die BO-Ä zu beachten und eine medizinische Ethik-Kommission beratend einzubeziehen. Zudem sollten PMCF-Prüfungen nach DIN EN ISO 14155:2021 durchgeführt und die einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XV MDR (v. a. Kap. I und III) eingehalten werden, die nicht auf eine Anzeige- oder Genehmigungspflicht Bezug nehmen.

6 Hinweise für Antragsteller (FAQs)

Die regulatorische Einordnung von klinischen Studien hängt von einer richtigen Verwendung relevanter Begriffe und einer korrekten Bewertung des der Studie zugrundeliegenden Sachverhalts ab. Die nachfolgenden FAQs sollen Antragsteller und auch Prüfinstanzen hierbei unterstützen. Die FAQs sind der Übersichtlichkeit halber nach Innovationsphasen gegliedert, ein allgemeiner Teil ist vorangestellt.

6.1 Allgemeine Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten

Forschung am Menschen

6.1.1 Handelt es sich um Forschung am Menschen, wenn systematische Untersuchungen ausschließlich mit menschlichem Gewebe durchgeführt werden?

Nach der Deklaration von Helsinki umfasst medizinische Forschung am Menschen auch Forschung ausschließlich an (in Bezug auf eine Person) identifizierbaren menschlichen Materialien, wie z. B. menschlichem Gewebe.

► *Erfolgt im Rahmen der betrachteten klinischen Studie ausschließlich eine Untersuchung von menschlichem Gewebe, so liegt eine solche Studie außerhalb des Anwendungsbereichs des Leitfadens, sofern die Untersuchung der IVDR unterfällt.*

Einordnung systematischer Untersuchungen mit menschlichem Gewebe oder an klinischen Daten

6.1.2 Handelt es sich um Forschung am Menschen, wenn systematische Untersuchungen ausschließlich mit klinischen Daten (z. B. Bilddaten) durchgeführt werden?

Nach der Deklaration von Helsinki handelt es sich auch dann um medizinische Forschung am Menschen, wenn systematische Untersuchungen mit (in Bezug auf eine Person) identifizierbaren menschlichen Daten, wie z. B. klinischen Bilddaten, durchgeführt werden.

Studien- und Prüfungstypen

6.1.3 Welchen Einfluss hat die regulatorische Einordnung klinischer Studien bzw. Prüfungen auf die Antragstellung?

Die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie hat erhebliche Auswirkungen auf den weiteren Prozess und hierbei insbesondere das Antragsverfahren. Klinische Prüfungen nach Art. 62 ff. MDR sind durch die Bundesbehörde zu genehmigen. Sie werden in Deutschland als gemeinsamer Antrag an das BfArM und die zuständige medizinische Ethik-Kommission bis zur Verfügbarkeit der zentralen europäischen Datenbank EUDAMED über das Antragsportal des BfArM beantragt.

Genehmigungs-, Anzeige- und Beratungspflicht verschiedener Studien- und Prüfungstypen

Sowohl klinische PCMF-Prüfungen nach Art. 74 MDR als auch sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR sind anzeigepflichtig, sobald die Prüfungsteilnehmer zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren über die normalen Verwendungsbedingungen des Prüfprodukts hinaus unterzogen werden oder, im Fall sonstiger klinischer Prüfungen, mit Prüfprodukten ohne CE-Kennzeichnung oder außerhalb der Zweckbestimmung durchgeführt werden. Diese anzeigepflichtigen Prüfungen werden ebenfalls über das o. g. Antragsportal des BfArM beantragt.

Alle anderen klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten (Art. 74 Abs. 1 S. 3 MDR sowie Art. 82 MDR i. V. m. § 47 Abs. 3 MPDG) sowie klinische Studien mit Medizinprodukten, die nicht als klinische Prüfungen nach MDR einzustufen und daher unter § 15 BO-Ä durchzuführen sind, unterliegen einer Beratungspflicht durch die zuständige medizinische Ethik-Kommission und sind dort direkt einzureichen. Die zuständige medizinische Ethik-Kommission für diese Studien findet man auf der Webseite des BfArM. Der Umfang der jeweiligen Antragsunterlagen ist Anhang 4 zu entnehmen.

6.1.4 Was ist der Unterschied zwischen einer klinischen Studie und einer klinischen Prüfung im Kontext der MDR?

Im Kontext der MDR ist eine klinische Prüfung ein Spezialfall einer klinischen Studie hinsichtlich des Studienzwecks. Klinische Studien sind systematische Untersuchungen unter Einbezug von mindestens einem menschlichen Studienteilnehmer. Klinische Prüfungen sind gemäß Art. 2 Nr. 45 MDR systematische Untersuchungen unter Einbezug von einem oder mehreren menschlichen Prüfungsteilnehmern zum Zwecke der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Medizinprodukts.

Klinische Prüfung nach MDR als Spezialfall einer klinischen Studie

6.1.5 Was ist der Unterschied zwischen einer klinischen Prüfung und einer sonstigen klinischen Prüfung im Kontext der MDR?

Im Kontext der MDR ist eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR ein Spezialfall einer klinischen Prüfung. Gemäß Art. 82 Abs. 1 MDR ist eine sonstige klinische Prüfung definiert als klinische Prüfung, die nicht zu einem der in Art. 62 Abs. 1 MDR genannten Zwecke durchgeführt wird.

Sonstige klinische Prüfung nach MDR als Spezialfall einer klinischen Prüfung nach MDR

6.1.6 Sind klinische Studien, die nicht der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts dienen, im Kontext der MDR oder des MPDG als sonstige klinische Prüfung einzustufen?

Nein. Als Spezialfall einer klinischen Prüfung muss auch die sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Medizinprodukts dienen. Klinische Studien, die nicht der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts dienen, unterfallen nicht dem Geltungsbereich der MDR oder des MPDG.

Auch eine sonstige klinische Prüfung dient der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts.

6.1.7 Ist eine klinische Prüfung, die der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Medizinprodukts bzw. Prüfprodukts dient, stets als klinische Prüfung für den Konformitätsnachweis einzustufen?

Nein. Eine klinische Prüfung dient nur dann dem Konformitätsnachweis, wenn sie als Teil der klinischen Bewertung zu den in Art. 62 Abs. 1 MDR genannten Zwecken (Bewertung der bezweckten Leistung, der klinischen Sicherheit oder des klinischen Nutzens) durchgeführt wird. In allen anderen Fällen ist die klinische Prüfung als sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR einzustufen, sofern sie nicht der weitergehenden Bewertung oder klinischen Nachbeobachtung nach Art. 74 Abs. 1 MDR dient.

6.1.8 Sind klinische Studien, die der Beantwortung wissenschaftlicher oder anderer Fragestellungen dienen, stets als sonstige klinische Prüfung einzustufen?

Nein. Eine klinische Studie ist grundsätzlich nur dann als sonstige klinische Prüfung nach MDR und damit auch nach MPDG einzustufen, wenn sie zwar der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Medizinprodukts dient, aber nicht zum Zwecke des Konformitätsnachweises gemäß Art. 62 ff. MDR oder der klinischen Nachbeobachtung nach Anhang XIV MDR durchgeführt wird.

Abgrenzung klinische Studien und sonstige klinische Prüfungen

6.1.9 Ist eine PMCF-Studie als klinische Prüfung im Sinne der MDR einzustufen?

Eine PMCF-Studie kann im Sinne der MDR eine klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen zum Zwecke der klinischen Nachbeobachtung oder weitergehenden Bewertung nach Art. 74 MDR darstellen. Sie sollte dann korrekterweise als klinische PMCF-Prüfung (PMCF investigation) bezeichnet werden. Eine solche klinische PMCF-Prüfung unterliegt nicht der Genehmigungspflicht wie klinische Prüfungen nach Art. 62 ff. MDR. Sie ist aber anzeigepflichtig, falls zusätzliche invasive oder belastende Verfahren Teil der Prüfung sind. Keine Anzeigepflicht besteht für klinische PMCF-Prüfungen ohne zusätzliche invasive und /oder belastende Verfahren. Für solche Prüfungen ist in Deutschland lediglich eine Beratung durch die zuständige Ethik-Kommission erforderlich.

Klarstellungen zu PMCF-Studien

Klinische Fragestellung

6.1.10 Was versteht man unter der klinischen Fragestellung im Rahmen einer klinischen Studie?

Die klinische Fragestellung einer Studie bezieht sich auf die klinische Erkenntnis, die aus den in der Studie erhobenen klinischen Daten gewonnen werden soll.

Hinweise zur klinischen Fragestellung

6.1.11 Welche Inhalte eines Studienantrags können zur Beurteilung der klinischen Fragestellung herangezogen werden?

Das Studienprotokoll bzw. der Prüfplan und das darin formulierte Studienziel bzw. die formulierten Studienendpunkte erlauben eine Beurteilung der klinischen Fragestellung.

Medizinprodukt

6.1.12 Unter welchen Voraussetzungen ist ein Produkt als Medizinprodukt einzustufen?

Ein Produkt ist als Medizinprodukt einzustufen, wenn das Produkt Art. 2 Nr. 1 MDR entspricht. Die primäre Wirkung des Produkts darf demnach weder pharmakologisch oder immunologisch noch metabolisch sein. Außerdem setzt die Qualifizierung eines Produkts als Medizinprodukt eine (ggf. vorläufige) Zweckbestimmung zur Anwendung am Menschen zu diagnostischen, therapeutischen oder gesundheitsbezogenen Zwecken voraus, die in Art. 2 Nr. 1 MDR genauer definiert sind.

Voraussetzungen für eine Einstufung als Medizinprodukt

6.1.13 Wie lässt sich anhand der CE-Kennzeichnung erkennen, ob es sich um ein Medizinprodukt handelt?

Ausschließlich anhand der CE-Kennzeichnung auf dem Produkt oder der Verpackung lässt sich dies nicht erkennen. Die Abbildung eines „CE“ auf einem Produkt oder seiner Verpackung kann auch für eine Zertifizierung nach einer anderen EU-Verordnung stehen. Bei Produkten mit höherem Risiko verweist eine vierstellige Ziffer am „CE“ auf die zuständige Benannte Stelle, die in Zweifelsfällen Auskünfte erteilen bzw. Angaben bestätigen kann. Deutlich aussagekräftiger sind Angaben in technischen Unterlagen oder der Gebrauchsanweisung des Herstellers oder auf Dokumenten von Benannten Stellen. Eindeutig lässt sich nur aus der Konformitätserklärung erkennen, ob ein Medizinprodukt (oder ein Zubehör zu einem solchen) vorliegt.

Aussagekraft einer CE-Kennzeichnung für eine Einordnung als Medizinprodukt

6.1.14 Gibt es Medizinprodukte ohne CE-Kennzeichnung, die ungeachtet dessen der MDR und damit den regulatorischen Vorgaben für diesbezügliche klinische Prüfungen unterliegen?

Ja. Prüfprodukte und Sonderanfertigungen sind Beispiele für Medizinprodukte ohne „CE“.

Beispiele für Medizinprodukte ohne CE-Kennzeichnung

Prüfprodukt

6.1.15 Kann ein Produkt im Rahmen einer klinischen Studie als Prüfprodukt eingestuft werden, auch wenn es (ggf. noch) nicht als Medizinprodukt CE-gekennzeichnet ist?


Ja. Zu bewertende Produkte und Prüfgegenstände werden auch ohne CE-Kennzeichnung als Prüfprodukte im Sinne der MDR eingestuft, wenn sie als Medizinprodukt gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR zu qualifizieren sind bzw. im Rahmen der geplanten klinischen Studie medizinischen Zwecken gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR dienen. Insbesondere können Produkte und Zubehör im Entwicklungsstadium Prüfprodukte sein.

Abgrenzung Prüfprodukt und Medizinprodukt


 **6.1.16 Welche Aspekte weisen darauf hin, ob ein Instrument, ein Apparat, ein Gerät, eine Software oder ein anderes Objekt der maßgebliche Gegenstand einer klinischen Studie und damit Prüfgegenstand ist?**

Maßgeblich sind die klinische Fragestellung, die klinischen Studienendpunkte und alle weiteren diesbezüglich relevanten Angaben im Prüfplan bzw. Studienprotokoll. Stellen diese auf die Bewertung des Objekts hinsichtlich seiner Eigenschaften, seiner Funktionen oder seines Nutzens im Hinblick auf seine Zweckbestimmung ab, ist dieses Objekt Gegenstand der klinischen Studie und damit Prüfgegenstand. Ob der Prüfgegenstand dann zu einem Prüfprodukt wird, hängt vom Zweck der klinischen Studie ab. Dies ist dann der Fall, wenn die klinische Studie der Bewertung der Sicherheit oder Leistung des Prüfgegenstands dient.

Vorliegen eines
Prüfgegenstands

 **6.1.17 Hat der Einsatz eines Medizinprodukts im Rahmen einer klinischen Studie stets zur Folge, dass diese als klinische Prüfung nach der MDR einzustufen ist?**

Nein. Die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie als klinische Prüfung hängt davon ab, ob das Medizinprodukt als Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR einzustufen ist. Dies ist nach Art. 2 Nr. 45 MDR dann der Fall, wenn das Medizinprodukt – vor dem Hintergrund der klinischen Fragestellung – Gegenstand der klinischen Studie und die Bewertung der Sicherheit oder Leistung des studiengegenständlichen Medizinprodukts deren Zweck ist. Stellt die klinische Fragestellung nicht auf das Medizinprodukt ab, sondern wird ein an der klinischen Studie beteiligtes Medizinprodukt lediglich als Prüfhilfsmittel, z. B. als Messmittel zur Datenerfassung, im Rahmen der klinischen Studie eingesetzt, ohne dass es hierbei hinsichtlich seiner Sicherheit oder Leistung bewertet wird, liegt dem Grundsatz nach keine klinische Prüfung nach MDR vor. In diesem Fall ist zu beachten, dass im Rahmen einer klinischen Prüfung lediglich Prüfprodukte als nicht in den Verkehr gebracht gelten, Prüfhilfsmittel jedoch schon.

 **6.1.18 Wie ist eine klinische Studie unter Beteiligung eines Medizinprodukts regulatorisch einzuordnen, die nicht das Medizinprodukt, sondern ein medizinisches Verfahren zum Gegenstand hat?**

Eine solche Studie erfordert in der Regel eine Einzelfallprüfung. Hierzu ist beispielsweise einzuschätzen, inwieweit die klinische Fragestellung auf die Zweckbestimmung des beteiligten Medizinprodukts abstellt und /oder die Studienergebnisse einen Beitrag zur Bewertung der Sicherheit, der Leistung oder des Nutzens des beteiligten Medizinprodukts leisten. In diesen Fällen qualifiziert sich die klinische Studie als klinische Prüfung im Sinne der MDR. Andernfalls handelt es sich i. d. R. um eine klinische Studie nach BO-Ä außerhalb der MDR.

Medizinische Verfahren
als Gegenstand
klinischer Studien

Zweckbestimmung

6.1.19 Welche Bedeutung hat die Zweckbestimmung im Kontext der regulatorischen Einordnung einer klinischen Studie?

Die Zweckbestimmung ist zur Einordnung eines Prüfgegenstands als Medizinprodukt nach Art. 2 Nr. 1 MDR erforderlich. Ferner lässt sich nur im Hinblick auf die Zweckbestimmung beurteilen, ob eine klinische Studie der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfgegenstands dient und somit ein Prüfprodukt vorliegt. Zudem ist die Typisierung der hieraus resultierenden klinischen Prüfung nach Art. 62 ff. MDR, Art. 74 MDR oder Art. 82 MDR ohne Zweckbestimmung nicht möglich.

Bedeutung der medizinischen Zweckbestimmung

6.1.20 Was ist unter der Zweckbestimmung zu verstehen?

Die (medizinische) Zweckbestimmung („intended purpose“) legt die beabsichtigten Verwendungs- und Einsatzbedingungen eines Medizinprodukts fest. Nach Art. 2 Nr. 12 MDR bezeichnet sie die Verwendung, für die ein Medizinprodukt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.

Definition der medizinischen Zweckbestimmung

Teil der medizinischen Zweckbestimmung sind insbesondere einer oder mehrere der spezifischen medizinischen Zwecke gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR, die das Medizinprodukt laut Festlegung durch den Hersteller erfüllen soll und auf deren Grundlage sich das Produkt als Medizinprodukt qualifiziert.

6.1.21 Gibt es Produkte ohne medizinische Zweckbestimmung, die dem Geltungsbereich der MDR unterfallen?

Ja. Alle Produkte ohne einen medizinischen Verwendungszweck nach Anhang XVI MDR; siehe hierzu auch Erwägungsgrund 9 der MDR.

Medizinprodukte ohne medizinische Zweckbestimmung

► *Diese Anhang XVI-Produkte liegen außerhalb des Anwendungsbereichs des Leitfadens.*

6.1.22 Wie lässt sich feststellen, ob der Einsatz eines Medizinprodukts im Rahmen einer klinischen Studie innerhalb oder außerhalb seiner Zweckbestimmung erfolgt?

Ob ein Medizinprodukt im Rahmen einer klinischen Studie innerhalb der Zweckbestimmung eingesetzt wird, ergibt sich aus dem Vergleich der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung (ausgewiesen in der Konformitätserklärung und i. d. R. auch der Gebrauchsanweisung) mit dem Einsatzzweck des studiengegenständlichen Medizinprodukts in der klinischen Studie.

Möglichkeiten zur Feststellung, ob ein Medizinprodukt innerhalb seiner Zweckbestimmung eingesetzt wird.

Ist das zu prüfende Medizinprodukt noch nicht in Verkehr gebracht oder ist ein Inverkehrbringen des Prüfprodukts nicht vorgesehen, ist die (vorläufige) Zweckbestimmung seitens des Sponsors im klinischen Prüfplan unter „Identifizierung und Beschreibung des Prüfprodukts“ bzw. im Handbuch des Prüfers auszuweisen.

6.1.23 Wie unterscheiden sich die Zweckbestimmung (eines Medizinprodukts) und der Zweck einer klinischen Studie?

Der Zweck einer klinischen Studie ergibt sich aus der klinischen Fragestellung und den daraus abgeleiteten Studienendpunkten. Die Zweckbestimmung eines Medizinprodukts ist die vom Hersteller bzw. vom Sponsor definierte Zweckbestimmung des Produkts.

Abgrenzung Studienzweck und Zweckbestimmung

6.1.24 Was ist für die regulatorische Einordnung maßgeblich, der Zweck der klinischen Studie oder die Zweckbestimmung des Prüfgegenstands?

Für die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie unter den Geltungsbereich der MDR ist in erster Linie ihr Zweck (Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfgegenstands) maßgeblich. Für die weitere Typisierung der klinischen Prüfung ist auch die Zweckbestimmung des Prüfprodukts von Bedeutung. Wird eine klinische Prüfung zur Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Medizinprodukts außerhalb der Zweckbestimmung durchgeführt, muss die klinische Prüfung gemäß Art. 74 Abs. 2 MDR als klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR durchgeführt und hierzu vorab vom BfArM genehmigt werden, sofern sie dem Konformitätsnachweis dient. Andernfalls handelt es sich um eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG.

Bedeutung von Studienzweck und Zweckbestimmung für die Studieneinordnung

Risikoklasse

6.1.25 Welche Bedeutung hat die Risikoklasse eines Medizinprodukts hinsichtlich der regulatorischen Einordnung einer klinischen Studie?

Die Risikoklasse eines Medizinprodukts hat für die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie keine Bedeutung. Allerdings unterliegen klinische Prüfungen für den Konformitätsnachweis von Medizinprodukten niedriger Risikoklasse nach Art. 70 Abs. 7 a MDR einem verkürzten Antragsverfahren. So können in Deutschland klinische Prüfungen mit Medizinprodukten der Risikoklasse I bzw. mit nicht-invasiven Medizinprodukten der Risikoklasse IIa gemäß § 31 MPDG bereits zehn Tage nach Eingang des vollständigen Antrags (Validierungsdatum) begonnen werden, sofern das BfArM nicht zwischenzeitlich widersprochen hat.

Bedeutung der Risikoklasse für die Studieneinordnung

Sponsor

6.1.26 Was versteht man unter einem Sponsor einer klinischen Studie?

Nach Art. 2 Nr. 49 MDR gilt: „Sponsor“ bezeichnet jede Person, jedes Unternehmen, jede Einrichtung oder jede Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung der klinischen Prüfung übernimmt.

Ein Sponsor muss innerhalb der EU niedergelassen sein. Ein nicht in der Union niedergelassener Sponsor kann jedoch einen Vertreter benennen, der seinen Sitz innerhalb der EU hat. Der Vertreter übernimmt die Verpflichtungen des Sponsors im Sinne der MDR.

Definition des Sponsors

6.1.27 Braucht eine klinische Prüfung im Sinne der MDR einen Sponsor?

Ja. Ein Sponsor ist in jedem Fall für genehmigungs- und anzeigepflichtige klinische Prüfungen im Rahmen der MDR erforderlich. Sollte eine mono-zentrische klinische Prüfung im Sinne der MDR von einem Prüfer /einer Einrichtung initiiert werden, wird der Prüfer /die Einrichtung auch zum Sponsor.

Notwendigkeit des Sponsors

6.1.28 Welchen Einfluss hat die Art des Sponsors (Klinik, Forschungseinrichtung, Hersteller etc.) auf die regulatorische Einordnung der klinischen Studie?

In der Regel keinen. Allerdings kann es für den Fall, dass ein Hersteller als Sponsor eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 MPDG beantragt, zu Rückfragen seitens der Prüfinstanzen kommen, die im Ergebnis eine abweichende regulatorische Einordnung der klinischen Prüfung vornehmen können. Dies kann dann eintreten, wenn im Rahmen der Antragsprüfung festgestellt werden sollte, dass die studiengegenständlich gewonnenen klinischen Daten (später) im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens verwendet werden sollen.

Bedeutung der Art des Sponsors für die Studieneinordnung

6.1.29 Kann bei klinischen Studien bzw. klinischen Prüfungen, die nicht dem Konformitätsnachweis dienen, ein Hersteller als Sponsor auftreten?

Ja. Nach der MDR kann ein Hersteller auch Sponsor sonstiger klinischer Prüfungen nach Art. 82 MDR und damit außerhalb des Konformitätsnachweises sein. Bei klinischen Studien nach BO-Ä außerhalb der MDR sind nur Ärztinnen und Ärzte berechtigt und zugleich verpflichtet, einen Antrag auf Beratung durch die zuständige Ethik-Kommission zu stellen.

Hersteller als Sponsor

Betreiber / Studienverantwortliche

6.1.30 Steht dem Einsatz von Medizinprodukten in klinischen Prüfungen außerhalb ihrer Zweckbestimmung § 4 Abs. 1 MPBetreibV (Medizinprodukte-Betreiberverordnung) entgegen, der fordert, dass Medizinprodukte nur entsprechend ihrer Zweckbestimmung betrieben und angewendet werden dürfen?

Nein. Die Medizinprodukte-Betreiberverordnung gilt nach § 1 Abs. 2 Nr. 1 MPBetreibV explizit nicht für Medizinprodukte zur klinischen Prüfung. Dies schließt alle klinischen Prüfungen nach MDR ein.

► *Dies gilt auch für klinische Prüfungen, die lediglich der Beratungspflicht durch eine Ethik-Kommission unterliegen, d. h. sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR i. V. m. § 47 Abs. 3 MPDG ohne zusätzliche invasive oder belastende Verfahren (siehe Abb. 2: Prüfungstyp kPT#3) sowie klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen (PMCF-Prüfungen) nach Art. 74 Abs. 1 MDR ohne zusätzliche invasive oder belastende Verfahren (siehe Abb. 2: Prüfungstyp kPT#5).*

Klinische Studien mit Medizinprodukten nach § 15 BO-Ä (siehe Abb. 1: Studientyp kST#1) unterliegen hingegen der MPBetreibV.

In jedem Fall wechselt die Verantwortung bei Verwendung eines Medizinprodukts außerhalb der Zweckbestimmung im Rahmen von klinischen Prüfungen bzw. Studien i. d. R. vom Hersteller zum für die Anwendung des Produkts Verantwortlichen (z. B. Sponsor, Betreiber, Anwender etc.).

Medizinprodukte zur klinischen Prüfung unterliegen nicht der Medizinprodukte-Betreiberverordnung.

6.1.31 Wer haftet für Fehler des Produkts selbst bei Anwendung außerhalb der Zweckbestimmung im Rahmen von klinischen Studien?

Wenn es sich um Fehler des Produkts selbst handelt (z. B. fehlerhafte Charge des Herstellers) und nicht um prozedurale Komplikationen o. ä. bei der Studierendurchführung, kann die Produkthaftung des Herstellers greifen. Allerdings liegt die Beweislast beim Betreiber bzw. Anwender.

Eine Bewertung möglicher Auswirkungen auf die Arzthaftpflicht oder die Probandenversicherung erfordert die Betrachtung des Einzelfalls.

Herstellerhaftung bei
Produktanwendung
außerhalb der Zweck-
bestimmung

Hersteller

6.1.32 Findet die MDR mit Blick auf die regulatorische Einordnung klinischer Studien auch Anwendung auf Institutionen, die nicht Hersteller im Sinne der MDR sind?

Ja. Die Qualifizierung einer klinischen Studie als klinische Prüfung im Sinne der MDR fußt auf der Definition einer klinischen Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR. Demnach unterfällt eine klinische Studie dann der MDR, wenn deren Gegenstand ein Medizinprodukt und deren Zweck die Bewertung von dessen Sicherheit oder Leistung ist. Die Qualifizierung als klinische Prüfung erfolgt damit unabhängig vom rechtlichen Status des Sponsors (Hochschule, Klinik oder Unternehmen).

6.1.33 Kann eine Klinik, eine wissenschaftliche Einrichtung oder eine gemeinnützige Organisation im Rahmen einer klinischen Studie als Hersteller eingestuft werden?

Ja. Auch eine nicht-gewerbliche Organisation kann als Hersteller im Sinne der MDR eingestuft werden, sofern sie das Medizinprodukt herstellt oder als neu aufbereitet bzw. entwickelt, herstellen oder als neu aufbereiten lässt und unter ihrem eigenen Namen oder ihrer eigenen Marke vermarktet. Auch wenn die nicht-gewerbliche Organisation im Rahmen einer klinischen Studie ein Medizinprodukt außerhalb der Zweckbestimmung einsetzt, kann diese Organisation als Hersteller eingestuft werden.

Einstufung einer nicht-
gewerblichen Einrichtung
oder Organisation als
Hersteller

6.1.34 Können als Sponsor auftretende nicht-gewerblich tätige Organisationen oder als Studienverantwortliche auftretende Forschende an einer nicht-gewerblich tätigen Organisation als künftige Hersteller gemäß § 3 Nr. 4 MPDG eingestuft werden?

Für künftige Hersteller ist die Definition des Art. 2 Nr. 30 MDR analog anzuwenden. Hieraus lässt sich ableiten, dass der Studienverantwortliche bzw. sein Auftraggeber eine deutlich erkennbare Absicht zur Produktentwicklung, -herstellung oder -inverkehrbringung haben muss. Das wesentliche Prüfkriterium hierfür bereits in der Forschungsphase ist, ob die betrachtete klinische Studie Bestandteil eines klinischen Entwicklungsplans nach Anhang XIV Nr. 1 a MDR ist oder werden soll.

6.1.35 Darf ein Hersteller ein nicht CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt an Dritte abgeben?

Nein. Der Hersteller darf ein nicht CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt nicht abgeben, außer als Prüfprodukt zum Zweck einer klinischen Prüfung. Dies schließt alle Prüfungstypen im Sinne des Leitfadens ein (siehe Kap. 5).

Abgabe von Medizinprodukten ohne CE-Kennzeichnung durch Hersteller unterliegt Beschränkungen.

6.1.36 Sind sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR durch Hersteller möglich?

Ja. Hierfür ist die klinische Fragestellung entscheidend. Am Standort Deutschland muss die betrachtete klinische Studie der Definition der sonstigen klinischen Prüfung nach § 3 Nr. 4 MPDG genügen. Um dem Geltungsbereich des MPDG zu unterfallen, muss eine solche klinische Prüfung der Definition nach Art. 2 Nr. 45 MDR entsprechen. Somit muss eine solche klinische Prüfung der Bewertung der Sicherheit oder Leistung des Prüfprodukts dienen, ohne zugleich für den Konformitätsnachweis vor oder nach dem Inverkehrbringen herangezogen zu werden.

Als mögliche Beispiele für sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR durch Hersteller können z. B. klinische Nachweise zur Aufnahme in das GKV-Hilfsmittelverzeichnis oder die Nutzenbewertung nach § 137 SGB V in Frage kommen.

Durchführung sonstiger klinischer Prüfungen durch Hersteller

6.2 Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten in der Forschungsphase

Die Forschungsphase kann aus wissenschaftlich-technischer Perspektive von der frühen Grundlagenforschung über die angewandte Forschung bis hin zur experimentellen Entwicklung reichen, bevor eine systematische und geplante Produktentwicklung beginnt. Aus regulatorischer Perspektive ist jedoch nicht der wissenschaftlich-technische Fortschritt, sondern der Gegenstand und Zweck einer klinischen Studie maßgeblich. Ungeachtet dessen treten in der Forschungsphase spezifische Fragestellungen auf, die nachfolgend adressiert werden. Im Bedarfs- oder Zweifelsfall sind auch die Hinweise für die Entwicklungsphase im nachfolgenden Abschnitt zu beachten.

Technischer Reifegrad / technische Entwicklungsreife

6.2.1 Hat der technische Reifegrad eines in der Forschungsphase befindlichen Medizinprodukts Einfluss auf die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie?

Als Kriterium für die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie ist der technische Reifegrad oder die Entwicklungsreife eines in der Forschungsphase befindlichen Medizinprodukts nicht geeignet. Maßgeblich für die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie ist der Gegenstand der Studie (hier: in Forschungsphase befindliches Medizinprodukt) und der Zweck der klinischen Studie. Fokussiert letzterer auf die Bewertung der Sicherheit oder Leistung des Prüfgegenstands, liegt eine klinische Prüfung im Geltungsbereich der MDR vor – unabhängig von der technischen Entwicklungsreife des Prüfprodukts.

Bedeutung des technischen Reifegrads für die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie

Klinische Entwicklungsstufe

6.2.2 Unterfallen klinische Studien in der Forschungsphase generell nicht den Regelungen der MDR?

Nein. Bereits in der Forschungsphase können klinische Studien den Regelungen der MDR unterfallen, nämlich immer dann, wenn sie der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts dienen.

Einbezug bestimmter klinischer Studien in der Forschungsphase unter die Vorschriften der MDR

6.2.3 Können auch frühe klinische Studien mit Medizinprodukten in der Forschungsphase den Regelungen der MDR unterfallen?

Ja. Auch eine Erstanwendung am Menschen (First-in-Human-Studie) unterfällt der MDR, wenn die klinische Studie der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfprodukts dient. Trifft letzteres zu, dann gilt dies unabhängig davon, ob die resultierende klinische Prüfung dem Konformitätsnachweis dient oder wissenschaftliche Fragestellungen verfolgt werden und somit eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR vorliegt.

6.2.4 Unter welchen Voraussetzungen unterfallen klinische Studien mit Medizinprodukten im Allgemeinen nicht der MDR?

Dies ist dann der Fall, wenn das Medizinprodukt studiengegenständlich nicht ein Prüfgegenstand i. S. v. Art. 2 Nr. 1 MDR oder der Zweck der klinischen Studie nicht die Bewertung der Sicherheit oder Leistung dieses Prüfgegenstands ist. Ob diese Voraussetzungen gegeben sind, hängt maßgeblich von der klinischen Fragestellung im Rahmen der klinischen Studie ab. Letztere kann der Antragsteller im Antrag ausweisen. Eine abschließende Bewertung des Sachverhalts wird aber jenseits dessen auch von den Prüfinstanzen vorgenommen.

6.2.5 Wird eine klinische Studie in der Forschungsphase, die ein Hersteller durch eine Organisation aus Wissenschaft oder Gesundheitsversorgung durchführen lässt oder die er finanziert, grundsätzlich als klinische Prüfung für den Konformitätsnachweis nach Art. 62 ff. MDR eingestuft?

Nein. Sofern die klinische Studie explizit nicht dem Konformitätsnachweis eines Prüfprodukts dient, kann es sich – bei Vorliegen der entsprechenden Voraussetzungen – sowohl um eine klinische Studie außerhalb des Geltungsbereichs der MDR als auch eine sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i. V. m. § 47 MPDG handeln.

Verwendung klinischer Daten

6.2.6 Kann es einen Einfluss auf die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie haben, wenn eine als Sponsor auftretende Institution der Wissenschaft oder Gesundheitsversorgung die Ergebnisse einem Hersteller im Nachgang zur Verfügung stellt?

Die regulatorische Einordnung einer klinischen Studie hängt nicht davon ab, ob eine als Sponsor auftretende Institution der Wissenschaft oder Gesundheitsver-

sorgung die Ergebnisse einem Hersteller im Nachgang zur Verfügung stellt, vorausgesetzt, der Hersteller verwendet die von der Institution erhobenen klinischen Daten nicht für den Konformitätsnachweis des studiengegenständlichen Medizinprodukts bzw. Prüfprodukts.

► *Relevant ist eine solche Weitergabe klinischer Daten ferner im Hinblick auf die Einhaltung der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Auf dieser rechtlichen Grundlage ist die geplante Weitergabe der Daten im Zuge der Antragstellung in dem den Datenschutz betreffenden Teil der Patienteneinwilligung auszuweisen, die von der Ethik-Kommission geprüft wird.*

Bedeutung der Weitergabe von Studiendaten an Hersteller für die Einordnung von klinischen Studien

6.2.7 Dürfen klinische Studien aus der Forschungsphase, die nicht die Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Prüfgegenstands zum Ziel hatten, im Rahmen einer späteren Entwicklung des Prüfgegenstands zu einem Produkt für dessen klinische Bewertung herangezogen werden?

Die hierdurch gewonnenen klinischen Daten können dem Grundsatz nach nicht zur Bewertung der Sicherheit oder Leistung dieses Produkts im Rahmen eines Konformitätsnachweises herangezogen werden. Andererseits ist der Hersteller verpflichtet, alle Ergebnisse aus klinischen Studien in die klinische Bewertung einzubeziehen, die für das Produkt relevant sind. Vor diesem Hintergrund ist der Hersteller zumindest gehalten, wissenschaftliche Publikationen auf Basis der gewonnenen klinischen Daten in der klinischen Bewertung zu berücksichtigen.

Zweckbestimmung in der Forschungsphase

6.2.8 Welche Auswirkungen kann es haben, wenn die Zweckbestimmung eines Prüfprodukts seitens der Antragsteller noch nicht festgelegt wurde?

Zumindest eine vorläufige Zweckbestimmung muss Bestandteil eines Plans zur Bewertung der Leistung und / oder Sicherheit eines Prüfprodukts sein. Der Prüfgegenstand kann sonst nicht als Medizinprodukt bewertet werden. Ist das Prüfprodukt noch nicht in Verkehr gebracht oder ist ein Inverkehrbringen nicht vorgesehen, ist die (ggf. vorläufige) Zweckbestimmung seitens des Sponsors im klinischen Prüfplan unter „Identifizierung und Beschreibung des Prüfprodukts“ bzw. im Handbuch des Prüfers auszuweisen. Bei unklarer Festlegung der Zweckbestimmung im Antrag kann es zu Nachfragen der Prüfinstanzen und damit verbundenem Zeitverzug kommen.

Bedeutung der Zweckbestimmung für die Durchführung von klinischen Studien

6.2.9 Welche Auswirkungen kann es haben, wenn ein noch nicht CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt von einem Antragsteller außerhalb seiner im Antrag ausgewiesenen Zweckbestimmung im Rahmen einer klinischen Studie eingesetzt werden soll?

In solchen Fällen dürfte es zu Nachfragen der Prüfinstanzen und damit verbundenem Zeitverzug kommen. Sollte erst nach Genehmigung der klinischen Prüfung bekannt werden, dass die Anwendung des Prüfprodukts nicht den in den Antragsunterlagen gemachten Angaben entspricht, kann dies zu einer Anordnung der Unterbrechung der klinischen Prüfung oder sogar zu einer Rücknahme der Genehmigung durch die BOB führen.

6.3 Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten in der Entwicklungs- und Zertifizierungsphase

6.3.1 Was kennzeichnet die Entwicklungsphase?

Die Entwicklungsphase vor Inverkehrbringen endet mit der Zertifizierung in der EU oder Zulassung (außerhalb EU), die für eine legale Vermarktung erforderlich ist. Sie beginnt aus klinischer Sicht mit der ersten klinischen Prüfung, die als Teil der klinischen Bewertung dem Konformitätsnachweis dient und damit zugleich Teil des klinischen Entwicklungsplans sein muss. Dies kann bereits bei einer First-in-Human-Studie der Fall sein.

Beginn und Ende der Entwicklungsphase

6.3.2 Woher kommen die klinischen Daten für die klinische Bewertung?

Klinische Daten kommen aus Veröffentlichungen, medizinischen Datenquellen wie z. B. Registern, verfügbaren Daten vergleichbarer Produkte und klinischen Prüfungen. Im Kontext der MDR bezeichnen „klinische Daten“ Angaben zur Sicherheit oder Leistung, die im Rahmen der Anwendung eines Produkts gewonnen werden und die aus den in Art. 2 Nr. 48 MDR genannten Quellen stammen.

6.3.3 Welche klinischen Studien sind in der Entwicklungsphase relevant bzw. erforderlich?

Klinische Prüfungen in der Entwicklungsphase sind gemäß Art. 61 Abs. 2 MDR grundsätzlich erforderlich, wenn das Medizinprodukt als Klasse III-Produkt oder als aktives Klasse IIb-Produkt eingestuft wird, wobei letzteres dazu bestimmt sein muss, ein Arzneimittel gemäß Anhang VIII Nr. 6.4 (Regel 12) MDR an den Körper abzugeben und /oder aus dem Körper zu entfernen. Für alle anderen Medizinprodukte können sie dann notwendig werden, wenn sich im Rahmen der klinischen Bewertung Datenlücken ergeben. Für diesen Fall sind diese klinischen Prüfungen im klinischen Entwicklungsplan auszuweisen.

Klinische Prüfungen in der Entwicklungsphase

6.3.4 Welche Bedeutung hat der klinische Entwicklungsplan?

Der klinische Entwicklungsplan ist Teil der nach Anhang XIV Nr. 1 MDR mit der klinischen Bewertung vorzulegenden Unterlagen. Hiernach kann dieser explorative Prüfungen, wie Studien zur Erstanwendung am Menschen („First-in-man“-Prüfungen), klinische Durchführbarkeits- und Pilotprüfungen sowie konfirmatorische klinische Prüfungen umfassen. Ferner sind Studien zur klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen gemäß Anhang XIV Teil B MDR auszuweisen.

Klarstellungen zum klinischen Entwicklungsplan

► *Das Vorhandensein eines klinischen Entwicklungsplans oder die Notwendigkeit hierfür ist ein wichtiges Entscheidungskriterium zur regulatorischen Einordnung von klinischen Studien.*

6.4 Fragen zu klinischen Studien mit Medizinprodukten in der Markt- und Marktbeobachtungsphase

6.4.1 Was kennzeichnet die Marktphase eines Medizinprodukts im Kontext der regulatorischen Einordnung klinischer Studien?

Grundsätzlich erfolgen klinische Studien in der Marktphase mit CE-gekennzeichneten Medizinprodukten.

Charakteristisches
Kennzeichen klinischer
Studien in der Marktphase

6.4.2 Welche klinischen Studien sind in der Marktphase für einen Hersteller relevant?

Für einen Hersteller stehen Studien zur klinischen Nachbeobachtung seines Medizinprodukts im Fokus. Handelt es sich hierbei um klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen (PMCF-Prüfungen), sind diese im klinischen Entwicklungsplan auszuweisen und entsprechend durchzuführen. Werden die Prüfungsteilnehmer im Rahmen der klinischen PMCF-Prüfung zusätzlichen invasiven oder belastenden Untersuchungen unterzogen, ist die klinische PMCF-Prüfung nach Art. 74 Abs. 1 MDR anzeigepflichtig.

Klinische Prüfungen in
der Marktphase

Für einen Hersteller können in der Marktphase aber auch sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR dann relevant sein, wenn sich hierdurch wissenschaftliche oder andere Fragestellungen in Bezug auf die Sicherheit oder Leistung des Medizinprodukts klären lassen, die aber nicht zugleich Teil der klinischen Bewertung sein dürfen.

Werden klinische Studien mit den CE-gekennzeichneten Medizinprodukten eines Herstellers von Dritten durchgeführt, so können klinische Daten generiert und publiziert werden, die der Hersteller im Zuge der regelmäßigen Aktualisierung der klinischen Bewertung berücksichtigen muss, sofern sie ihm zur Kenntnis gelangen.

6.4.3 Was sind zusätzliche invasive oder belastende Untersuchungen?

Als „invasives Produkt“ wird nach Art. 2 Nr. 6 MDR ein Produkt bezeichnet, das durch die Körperoberfläche oder über eine Körperöffnung ganz oder teilweise in den Körper eindringt. Als „chirurgisch-invasives Produkt“ wird nach Anhang VIII Kap. I Nr. 2.2 MDR ein invasives Produkt bezeichnet, das mittels eines chirurgischen Eingriffs oder im Zusammenhang damit durch die Körperoberfläche – einschließlich der Schleimhäute der Körperöffnungen – in den Körper eindringt, und ein Produkt, das anders als durch eine Körperöffnung in den Körper eindringt.

Kennzeichen zusätzlicher
invasiver und belastender
Untersuchungen

In seinen [Empfehlungen](#) spricht der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. unter Bezugnahme auf das Medizinproduktegesetz (MPG) von „Invasivität“ im Zusammenhang mit zusätzlichen invasiven Untersuchungen gemäß § 23 b MPG nur dann, wenn „chirurgisch-invasiv“ vorgegangen, d. h. die Hautoberfläche durchdrungen wird (z. B. kapilläre Punktion, venöse Punktion, arterielle Punktion, Legen einer Verweilkanüle, Gewebeentnahme). Sofern dies nicht der Fall ist, kann die jeweilige Untersuchung jedoch immer noch „belastend“ sein.

► Hinsichtlich der Begriffswahl im vorangehenden Kontext besteht zwischen MDR und MPDG auf der einen und MPG auf der anderen Seite ein gewisser Unterschied: Das MPG spricht von „zusätzlichen invasiven oder anderen belastenden Untersuchungen“, während die MDR und das MPG von „zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren“ spricht. Während die Begriffswahl „Untersuchungen“ in § 23 b MPG ein medizinisches Verfahren nahelegt, schränkt die Begriffswahl „zusätzliche Verfahren“ in Art. 74 Abs. 1 MDR i. V. m. § 47 Abs. 3 MPDG nicht auf medizinische Verfahren ein. Hier besteht noch Klärungsbedarf.

Als belastend werden laut den Empfehlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. beispielsweise Untersuchungen wie MRT-Kontrolle unter Verwendung von Kontrastmitteln, aber auch MRT-Untersuchungen bei Patienten, die unter Platzangst leiden, angesehen. Weitere belastende Verfahren sind z. B. ein Belastungs-EKG oder eine Untersuchung der Lungenfunktion. Sie sind jedoch nur „zusätzlich belastend“, wenn an Patienten diese Untersuchungen ausschließlich aufgrund der Studie durchgeführt werden.

Insbesondere die Frage, wann die Schwelle zur belastenden Untersuchung in diesem Sinne überschritten ist, ist schwierig zu beantworten und erfordert eine Einzelfallprüfung. Weitere Details und Fallbeispiele sind den [Empfehlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V.](#) zu entnehmen.

Anhang 1 – Fallbeispiele

Nachfolgend werden zahlreiche fiktive Fallbeispiele aufgeführt, mit deren Hilfe der Weg zur regulatorischen Einordnung einer klinischen Studie unter Beteiligung von Medizinprodukten schrittweise nachvollzogen werden kann.

Fallbeispiel A.1: Genehmigungspflichtige klinische Prüfung eines Prüfprodukts ohne CE-Kennzeichnung zwecks Konformitätsnachweis

Für ein neuartiges, noch nicht mit einer CE-Kennzeichnung versehenes Nahtverschlussystem, das laut Zweckbestimmung für den Verschluss der Punktionsstelle an der Arteria Femoralis nach einem Herzkathetereingriff verwendet werden soll, soll zum Zweck der Konformitätsbewertung die Anzahl und Art der Komplikationen untersucht werden.

Klinische Fragestellung: Anzahl und Art der Komplikationen bei Verwendung des beschriebenen Nahtverschlussystems nach Herzkathetereingriff innerhalb von 24 Stunden nach einer Gefäßpunktion

Ergebnis: Klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR

Begründung: Der Prüfgegenstand (beschriebenes Nahtverschlussystem) qualifiziert sich nach Art. 2 Nr. 1 MDR als ein Medizinprodukt (Herzkathetereingriff“; medizinischer Zweck: Behandlung einer Erkrankung). Die klinische Fragestellung zielt darauf ab, den Prüfgegenstand hinsichtlich seiner Sicherheit (Komplikationen) zu bewerten. Die klinische Studie stellt damit eine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR dar, die zwecks Konformitätsnachweis („ohne CE-Kennzeichnung“ und „zum Zweck der Konformitätsbewertung“) durchgeführt wird.

► Für die regulatorische Einordnung ist es in diesem Fall unerheblich, ob die Initiierung der klinischen Prüfung durch einen Hersteller oder eine wissenschaftliche Einrichtung erfolgt.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.1	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	-	Ja	Klinische Prüfung nach MDR i. V. m. MPDG

Schritt 2: Typisierung der klinischen Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 5

Fallbeispiel	PT-F#1	PT-F#2	PT-F#3	PT-F#4	PT-F#4a	PT-F#5	Ergebnis
A.1	Nein	-	Ja	-	-	-	Klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR

Fallbeispiel A.2: Genehmigungspflichtige klinische Prüfung eines Prüfprodukts mit CE-Kennzeichnung außerhalb seiner Zweckbestimmung zwecks Konformitätsbewertung

Für ein mit einer CE-Kennzeichnung versehenes Nahtverschlussystem, das bestimmungsgemäß für den Verschluss der Punktionsstelle an der Arteria Femoralis nach einem Herzkathetereingriff verwendet wird, soll zu Konformitätsbewertungszwecken untersucht werden, ob bei der Verwendung des Systems an der Arteria Radialis mehr Komplikationen (z. B. Embolien, Blutungen, nahtbedingte Durchblutungsstörungen) als bei bestimmungsgemäßer Verwendung zu erwarten sind.

Klinische Fragestellung: Treten bei der Verwendung des für die Arteria Femoralis zugelassenen Systems an der Arteria Radialis mehr Komplikationen, z. B. periphere Embolien, Nervenverletzungen, Blutungen oder nahtbedingte Durchblutungsstörungen als bei seinem bestimmungsgemäßen Gebrauch auf?

Ergebnis: Klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR

Begründung: Der Prüfgegenstand (Nahtverschlussystem) qualifiziert sich nach Art. 2 Nr. 1 MDR als ein Medizinprodukt. Dieses trägt zwar bereits eine CE-Kennzeichnung, soll studiengegenständlich jedoch außerhalb der festgelegten Zweckbestimmung (Verschluss der Arteria Radialis anstatt der Arteria Femoralis) angewendet werden. Damit ist das Nahtverschlussystem im Rahmen der klinischen Prüfung als Prüfprodukt ohne CE-Kennzeichnung zu betrachten. Die klinische Fragestellung zielt darauf ab, den Prüfgegenstand hinsichtlich seiner Sicherheit (Komplikationen bei Verwendung an der Arteria Radialis) zu bewerten. Die klinische Studie stellt damit eine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR für den Konformitätsnachweis eines Prüfprodukts (Nahtverschlussystem) dar. Diese erfolgt nicht innerhalb der Zweckbestimmung (Verschluss der Arteria Femoralis) und ist daher nach Art. 62 ff. MDR durchzuführen. Hierbei ist unerheblich, ob die Initiierung durch einen Hersteller oder eine wissenschaftliche Einrichtung erfolgt.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.2	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	-	Ja	Klinische Prüfung nach MDR i. V. m. MPDG

Schritt 2: Typisierung der klinischen Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 5

Fallbeispiel	PT-F#1	PT-F#2	PT-F#3	PT-F#4	PT-F#4a	PT-F#5	Ergebnis
A.2	Nein	-	Ja	-	-	-	Klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR

Fallbeispiel A.3: Klinische Studie ohne Prüfgegenstand nach § 15 BO-Ä

Eine Klinik will zwecks Optimierung der innerklinischen Nachsorge ihrer Patienten die Dauer bis zu deren Mobilisierung nach einem Herzkathetereingriff systematisch untersuchen und vergleicht hierzu zwei in der klinischen Routine verwendete Nahtverschlussmethoden (Nahtverschlussystem vs. herkömmliche Naht mit Anlage eines Druckverbands) zum Verschluss der Punktionsstelle an der Arteria Femoralis.

Klinische Fragestellung: Zeit bis zur Mobilisierung von Patienten nach Punktion der Arteria Femoralis bei der Verwendung des Nahtverschlussystems im Vergleich zu der Zeit bei Verwendung einer herkömmlichen Naht mit Anlage eines Druckverbands.

Ergebnis: Klinische Studie nach § 15 BO-Ä (außerhalb der MDR)

Begründung: Es handelt sich um eine klinische Studie (systematische Untersuchung). Die klinische Fragestellung zielt auf den Vergleich von zwei klinisch etablierten Behandlungsverfahren zum Zweck der Versorgungsoptimierung im eigenen Interesse der Klinik und damit nicht auf die Bewertung eines Prüfgegenstands ab.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.3	Ja	Ja	Nein	-	-	-	-	Klinische Studie nach § 15 BO-Ä

► *Führt die Klinik die Studie nicht im Eigeninteresse durch, sondern plant, dem Hersteller des Nahtverschlussystems die klinischen Daten zur klinischen Nachbeobachtung seines Produkts zur Verfügung zu stellen, so könnte die Dauer bis zur Mobilisierung der Patienten als ein mittelbarer klinischer Nutzen eingestuft werden. Eine solche klinische Studie fokussierte auf einen Prüfgegenstand (Nahtverschlussystem), dessen Leistung (klinischer Zusatznutzen im Sinne der vorzeitigen Mobilisierung der Patienten) bewertet wird. Somit müssten die Prüffragen PQ-F#4a und PQ-F#5 mit „JA“ beantwortet werden. Es handelte sich in diesem Fall um eine klinische PMCF-Prüfung nach Art. 74 Abs. 1 S. 3 MDR.*

Fallbeispiel A.4: Anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung eines Prüfprodukts außerhalb seiner Zweckbestimmung, aber nicht zum Konformitätsnachweis

Eine Universitätsklinik will im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie zwei Nahtverschlussmethoden (Nahtverschlussystem vs. herkömmliche Naht mit Anlage eines Druckverbands) nach Punktion der Arteria Radialis im Rahmen eines Herzkathetereingriffs in Bezug auf die Dauer der Wundheilung miteinander vergleichen und die erhobenen klinischen Daten ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwenden. Das Nahtverschlussystem trägt die CE-Kennzeichnung für die Verwendung an der Arteria Femoralis und wird hierfür ebenso wie die andere Methode in der klinischen Routine eingesetzt. Die Studienteilnehmenden sind während der studiengegenständlichen Behandlung keinen zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren ausgesetzt, die über diejenigen unter normalen Verwendungsbedingungen des Produkts bzw. der Methode hinausgehen.

Klinische Fragestellung: Vergleich der Wundheilung bei Verwendung des CE-gekennzeichneten Nahtverschlussystems in der Arteria Radialis mit der Wundheilung bei Verwenden einer herkömmlichen Naht.

Ergebnis: Sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

Begründung: Im Rahmen der klinischen Studie wird ein Prüfgegenstand (beschriebenes Nahtverschlussystem) hinsichtlich seiner Leistung (Dauer der Wundheilung) bewertet. Die Studie stellt damit eine klinische Prüfung im Sinne der MDR dar; der Prüfgegenstand wird zu einem Prüfprodukt gemäß Art. 2 Nr. 46 MDR. Letzteres ist zwar CE-gekennzeichnet, wird aber nicht innerhalb seiner Zweckbestimmung (Verschluss der Punktionsstelle an der Arteria Femoralis) eingesetzt. Das Medizinprodukt wird somit zu einem Prüfgegenstand, der studiengegenständig keine CE-Kennzeichnung nach MDR aufweist, jedoch zu einem medizinischen Zweck nach Art. 2 Nr. 1 MDR eingesetzt wird. Es resultiert ein Prüfprodukt ohne CE-Kennzeichnung, für das kein Konformitätsnachweis (ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke) angestrebt wird. Somit resultiert eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.4	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Klinische Prüfung nach MDR i.V.m. MPDG

Schritt 2: Typisierung der klinischen Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 5

Fallbeispiel	PT-F#1	PT-F#2	PT-F#3	PT-F#4	PT-F#4a	PT-F#5	Ergebnis
A.4	Nein	-	Nein	-	-	-	Sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

► Ist ein CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt oder Zubehör der Prüfgegenstand und wird studiengegenständig außerhalb seiner Zweckbestimmung verwendet, so verliert die CE-Kennzeichnung dieses Medizinprodukts oder Zubehörs ihre Gültigkeit. Der Prüfgegenstand ist dann im Rahmen dieses Leitfadens wie ein nicht CE-gekennzeichnetes Produkt zu betrachten.

Fallbeispiel A.5: Klinische Studie ohne Prüfgegenstand nach § 15 BO-Ä

In einer Studie soll untersucht werden, ob sich die generelle Sturzwahrscheinlichkeit von geriatrischen Patienten durch EEG-Messungen während eines Trainings mit einem Sportgerät prognostizieren lässt. Das Trainingsgerät dient der Schulung der koordinativen Fähigkeiten, der Balance und des Gleichgewichts. Zum Training wird – basierend auf einem studienadäquaten Risikomanagement – ein nicht als Medizinprodukt CE-gekennzeichnetes handelsübliches Sportgerät im Rahmen seiner Zweckbestimmung eingesetzt. Die Patienten werden über sechs Monate nachbeobachtet und Stürze sowie daraus resultierende Verletzungen dokumentiert.

Klinische Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen per EEG gemessenen Hirnströmen und Sturzwahrscheinlichkeiten bei geriatrischen Patienten?

Ergebnis: Klinische Studie nach § 15 BO-Ä (außerhalb der MDR)

Begründung: Es liegt eine systematische Untersuchung an menschlichen Probanden (geriatrische Patienten) und damit eine klinische Studie vor. Die studiengegenständliche klinische Fragestellung zielt darauf ab, den wissenschaftlichen Zusammenhang zwischen dem Risiko eines Schadens (mögliche Verletzung) und bestimmten physiologischen Vorgängen (Hirnströme) dieser Probanden klinisch zu belegen. Die Untersuchung wird mittels zweier Prüfhilfsmittel (CE-gekennzeichnetes EEG-Gerät als Messmittel und nicht als Medizinprodukt CE-gekennzeichnetes Trainingsgerät als Prüfvorrichtung) durchgeführt. Es handelt sich somit um eine klinische Studie, der eine klinische Fragestellung zugrunde liegt, die sich nicht auf einen Prüfgegenstand bezieht.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.5	Ja	Ja	Nein	–	–	–	–	Klinische Studie nach § 15 BO-Ä

► Wird auf Basis dieser wissenschaftlichen Untersuchung eine Software zur Prognose der Sturzwahrscheinlichkeit von geriatrischen Patienten entwickelt und in einer Folgestudie hinsichtlich ihrer Prognosegüte bewertet, so stellt diese Software den studiengegenständlichen Prüfgegenstand dar. Das Trainingsgerät bildet weiterhin ein Prüfhilfsmittel. Die Software wird jedoch wegen ihrer Zweckbestimmung (Prognose einer Verletzung) nicht zu einem medizinischen Zweck nach Art. 2 Nr. 1 MDR eingesetzt. Denn hierunter fallen gemäß Art. 2 Nr. 1 UAbs. 1 Spiegelstrich 2 MDR lediglich die Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen, aber nicht deren Prognose.

Fallbeispiel A.6: Klinische Studie ohne Prüfgegenstand nach § 15 BO-Ä

In einer Studie sollen die Auswirkungen eines 30-minütigen Trainings koordinativer Fähigkeiten, der Balance und des Gleichgewichts auf Gehirnaktivitäten bei gesunden Probanden mittels MRT (ohne Kontrastmittel) untersucht werden. Zum Training wird ein handelsübliches, nicht nach MDR CE-gekennzeichnetes Sportgerät eingesetzt.

Klinische Fragestellung: Welche Gehirnareale gesunder Probanden werden bei einem Training koordinativer Fähigkeiten aktiviert?

Ergebnis: Klinische Studie nach § 15 BO-Ä (außerhalb der MDR)

Begründung: Es liegt eine systematische Untersuchung an menschlichen Probanden (gesunde Personen) und damit eine klinische Studie vor. Die studiengegenständliche klinische Fragestellung zielt darauf ab, den wissenschaftlichen Zusammenhang zwischen einer Wirkung (Veränderung bestimmter physiologischer Vorgänge in Form von Hirnströmen) und einer Ursache (physische Aktivität) mithilfe von zwei Prüfhilfsmitteln (MRT als Messmittel und Sportgerät als Prüfvorrichtung) klinisch zu belegen. Es handelt sich somit um eine klinische Studie, der eine wissenschaftliche Fragestellung zugrunde liegt, die sich nicht auf einen Prüfgegenstand bezieht.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.6	Ja	Ja	Nein	-	-	-	-	Klinische Studie nach § 15 BO-Ä

► *Bewirbt der Hersteller auf Basis dieser wissenschaftlichen Untersuchung das Sportgerät damit, dass es bei einer täglich 30-minütiger Nutzung nachhaltig positive neurophysiologische Effekte erzeugt, handelt es sich um ein Medizinprodukt. Wird unabhängig hiervon das Ausmaß dieser Effekte in einer Folgestudie bewertet, so stellt dieses Sportgerät einen Prüfgegenstand dar. Das MRT bildet weiterhin ein Prüfhilfsmittel. Das Sportgerät ist jedoch studiengegenständlich wegen seines bestimmungsgemäßen medizinischen Zwecks (Veränderung eines physiologischen Vorgangs bzw. Zustands) als Medizinprodukt nach Art. 2 Nr. 1 MDR einzustufen, das im Rahmen der Folgestudie hinsichtlich seiner Leistung (Erzeugung nachhaltig positive neurophysiologische Effekte) bewertet und damit zu einem Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR wird.*

Fallbeispiel A.7 – Nicht CE-gekennzeichnetes Produkt zu medizinischen Zwecken

Ein nicht als Medizinprodukt CE-gekennzeichnetes Trainingsgerät zur Schulung der koordinativen Fähigkeiten, der Balance und des Gleichgewichts soll künftig zur Frührehabilitation von Schlaganfallpatienten eingesetzt werden. Hierzu startet die Rehabilitationsklinik eine systematische Untersuchung mit der Frage, in welchem Ausmaß ein konkretes Trainingsprogramm mit dem Trainingsgerät die Körperwahrnehmung von Schlaganfallpatienten verbessern kann. Die Patienten werden in zwei Gruppen unterteilt: In der ersten Gruppe absolvieren die Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen täglich ein 15-minütiges anstrengendes Training. In der zweiten Gruppe erhalten die Patienten stattdessen täglich 15-minütige Physiotherapieanwendungen.

Klinische Fragestellung: Kann das Training mit dem beschriebenen Trainingsgerät im Vergleich zur üblichen Physiotherapie die Körperwahrnehmung beurteilt mittels serieller neurologischer Untersuchung verbessern?

Ergebnis: Sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

Begründung: Die klinische Fragestellung im Rahmen der Studie zielt darauf ab, nicht nur den grundlegenden Zusammenhang zwischen einer Wirkung (Veränderung eines neurophysiologischen Zustands in Form der Körperwahrnehmung) und einer Ursache (Training mit einem Trainingsgerät) zu belegen. Vielmehr soll das Ausmaß dieser Wirkung im Hinblick auf die Zweckbestimmung (Frührehabilitation von Schlaganfallpatienten) des Prüfgegenstands (Trainingsgerät) an dessen bestimmungsgemäßen Anwendergruppe (Schlaganfallpatienten) gemäß bestimmungsgemäßer Verwendung des Prüfgegenstands (15-minütiges Training über sechs Wochen) untersucht werden. Der Prüfgegenstand wird somit im Hinblick auf seinen medizinischen Zweck nach Art. 2 Nr. 1 MDR (Behandlung einer Erkrankung und/oder Veränderung eines neurophysiologischen Zustands) hinsichtlich seiner Leistung bzw. seines klinischen Nutzens klinisch bewertet. Es liegt eine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR vor; der Prüfgegenstand wird zu einem Prüfprodukt gemäß Art. 2 Nr. 46 MDR. Da dieses Prüfprodukt nicht als Medizinprodukt CE-gekennzeichnet, dies seitens der Klinik aber auch nicht angestrebt ist, resultiert eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.7	Ja	Ja	Ja	-	-	Ja	Ja	Klinische Prüfung nach MDR i.V.m. MPDG

Schritt 2: Typisierung der klinischen Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 5

Fallbeispiel	PT-F#1	PT-F#2	PT-F#3	PT-F#4	PT-F#4a	PT-F#5	Ergebnis
A.7	Nein	-	Nein	-	-	-	Sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

Fallbeispiel A.8: Anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung eines CE-gekennzeichneten Prüfprodukts mit zusätzlichen belastenden Verfahren, aber nicht zum Konformitätsnachweis

Die Rehabilitationsklinik will das nunmehr als Medizinprodukt CE-gekennzeichnete Trainingsgerät zur Schulung der koordinativen Fähigkeiten, der Balance und des Gleichgewichts zwecks Frührehabilitation von Schlaganfallpatienten für interne Zwecke im Rahmen einer klinischen Studie bewerten. Hierzu soll an Patienten mit Schlaganfall bedingt geschädigtem Sprachzentrum untersucht werden, ob das tägliche Training die Plastizität des Broca-Areals im zerebralen Cortex der Patienten erhöht und somit das Wiedererlangen der Sprache und letztlich die Rehabilitation fördert. In der ersten Gruppe absolvieren die Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen täglich ein 15-minütiges Training. In der zweiten Gruppe erhalten die Patienten täglich ein logopädisches Training. An den Patienten finden vier Kontrolluntersuchungen im MRT mit Sedierung im Abstand von zwei Wochen statt.

Klinische Fragestellung: Ist das Training der Koordination bei Schlaganfallpatienten mit bedingt geschädigtem Sprachzentrum geeignet, die sprachliche Rehabilitation durch Verbesserung der Plastizität des Broca-Areals zu fördern?

Ergebnis: Sonstige Klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

Begründung: Die klinische Fragestellung im Rahmen der Studie zielt darauf ab, den Prüfgegenstand (Trainingsgerät) klinisch hinsichtlich seiner Leistung bzw. des klinischen Nutzens im Sinne seiner Zweckbestimmung (Frührehabilitation von Schlaganfallpatienten) weiter zu bewerten. Es resultiert eine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR; der Prüfgegenstand wird zu einem Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR. Letzteres ist CE-gekennzeichnet und wird studiengegenständlich bestimmungsgemäß verwendet (15-minütiges Training mit Schlaganfallpatienten über einen Zeitraum von sechs Wochen). Die klinische Prüfung erfolgt nicht im Rahmen der weitergehenden Bewertung bzw. klinischen Nachbeobachtung durch den Hersteller des Prüfprodukts. Aufgrund des zusätzlich belastenden Verfahrens (MRT-Untersuchung mit Sedierung) resultiert eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.8	Ja	Ja	Ja	Ja	-	-	Ja	Klinische Prüfung nach MDR i.V.m. MPDG

Schritt 2: Typisierung der klinischen Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 5

Fallbeispiel	PT-F#1	PT-F#2	PT-F#3	PT-F#4	PT-F#4a	PT-F#5	Ergebnis
A.8	Ja	Ja	-	Nein	-	Ja	Sonstige Klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

Fallbeispiel A.9: Anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung ohne CE-Kennzeichnung, aber nicht zum Konformitätsnachweis

Ein Start-up und die Radiologie-Abteilung einer Universitätsklinik haben im Rahmen eines Förderprojekts eine erste Entwicklungsversion einer KI-Anwendung entwickelt, die den Prozess zur Bildverarbeitung und Befundung von Thoraxröntgenbildern in der Radiologie automatisiert. Als Referenzstandard gilt die Befundung durch den radiologischen Facharzt. Die Leistung der Software muss sich mit diesem Standard messen. Da viele Normalbefunde die Kapazität der Radiologie belasten, wird die Fragestellung initial auf das sichere Erkennen von Normalbefunden im Gegensatz zu pathologischen Befunden beschränkt. Sicheres Erkennen heißt, dass pathologische Befunde mit hoher Sensitivität auf Kosten der Spezifität detektiert werden. Die Studie wird als verblindete retrospektive Studie an 1.000 Röntgenbildern aus dem Patientenarchiv durchgeführt. Die von der KI-Anwendung generierten Befunde werden mit den entsprechenden Befunden aus dem Patientenarchiv automatisch unter Verwendung von Natural Language Processing (NLP) verglichen. Diskrepante Befunde werden von zwei Radiologen analysiert. Ziel dieser monozentrischen Machbarkeitsstudie ist vorerst keine Zertifizierung. Dementsprechend gibt es keinen klinischen Entwicklungsplan.

Klinische Fragestellung: Sind die automatisierten Normalbefunde echte Normalbefunde entsprechend der Referenzbefundung?

Ergebnis: Sonstige Klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

Begründung: Die klinische Fragestellung im Rahmen der Studie zielt darauf ab, den Prüfgegenstand (erste Entwicklungsversion einer KI-Anwendung) klinisch hinsichtlich ihrer Leistung bzw. des klinischen Nutzens im Sinne seiner Zweckbestimmung (Befundung von Thoraxröntgenbildern) weiter zu bewerten. Es resultiert eine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR; der Prüfgegenstand wird zu einem Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR. Aufgrund der fehlenden CE-Kennzeichnung resultiert eine anzeigepflichtige sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG.

► Die Deklaration von Helsinki legt ethische Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen, einschließlich der Forschung an identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten, fest. Vor diesem Hintergrund ist i. d. R. auch eine systematische retrospektive Befundung von Röntgenbildern als klinische Studie einzustufen.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.9	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Klinische Prüfung nach MDR i.V.m. MPDG

Schritt 2: Typisierung der klinischen Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 5

Fallbeispiel	PT-F#1	PT-F#2	PT-F#3	PT-F#4	PT-F#4a	PT-F#5	Ergebnis
A.9	Nein	-	Nein	-	-	-	Sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG

Fallbeispiel A.10: Genehmigungspflichtige klinische Prüfung eines Prüfprodukts im Rahmen eines klinischen Entwicklungsplans zwecks Konformitätsnachweis

Die Machbarkeitsstudie war erfolgversprechend. Es gab insgesamt fünf bestätigte falsch negative Befunde nach der manuellen Prüfung. Die Sensitivität der Detektion eines pathologischen Befunds war 99.8% (95% CI = 99.65 – 99.92) bei einer Spezifität von 36.4% (95% CI = 35.05 – 37.84). Das ehemalige Start-up firmiert jetzt als Intelligence in Radiology GmbH und plant nunmehr mit mehreren Radiologie-Instituten eine prospektive verblindete multizentrische klinische Studie mit der Entwicklungsversion seiner KI-Anwendung über den Zeitraum eines Jahres (Ziel mindestens 100.000 Thoraxröntgenbilder).

Hintergrund hierfür ist, dass aus mehreren Studien bekannt ist, dass KI-basierte Algorithmen unvorhergesehene und ggf. unerwünschte Ergebnisse liefern können, wenn Real-World-Daten den Input liefern. Die Leistung kann schlechter werden, wenn als Eingabe Bilder von nicht getesteten Geräten anderer Hersteller vorliegen. Kleinere Veränderungen an den Daten oder in der Prozessumgebung können die Leistung stark beeinflussen. Deshalb sollen die Bilddaten repräsentativ für die Routine an verschiedenen Radiologie-Instituten inklusive ambulanter Facharztpraxen sein.

Hierzu ist geplant, die Entwicklungsversion ein Jahr in einem supervidierten Kontext von Befundungen und Berichten in den beteiligten Radiologie-Instituten verblindet parallel zur Routine zu prüfen. Als Referenzstandard gilt die Befundung durch den radiologischen Facharzt. Die Leistung der Software muss sich mit diesem Standard messen. Ziel der klinischen Prüfung ist es, die hierbei gewonnen klinischen Daten zur Leistung und Sicherheit für die klinische Bewertung im Rahmen des Konformitätsnachweises des Produkts heranzuziehen. Dementsprechend muss die Prüfung als Teil des klinischen Entwicklungsplans ausgewiesen werden. Zweckbestimmung der KI-Anwendung ist es, den Prozess zur Bildverarbeitung und Befundung von Thoraxröntgenbildern in der Radiologie zu automatisieren. Das beinhaltet das sichere Erkennen von Normalbefunden und spezifischen pathologischen Befunden. Im Vorfeld werden deshalb die Klassifikationen pathologischer Befunde strukturiert und Kriterien der Übereinstimmung definiert. Die Bewertung der Übereinstimmung kann dann z. B. mit Cohens Kappa (Rater 1 ist KI-Agent, Rater 2 ist Radiologe) berechnet werden. Zur Bewertung der Sicherheit ist es allerdings notwendig, alle Diskrepanzen im Hinblick auf potenzielle klinische Risiken zu analysieren.

Klinische Fragestellungen: Wie gut stimmen die automatisierten Befundungen mit der Bewertung der Experten überein? Gibt es Unterschiede in der Übereinstimmung der Befunde abhängig von der Herkunft der Bilddaten?

Ergebnis: Klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR

Begründung: Die klinische Fragestellung zielt darauf ab, den Prüfgegenstand (Entwicklungsversion einer KI-Anwendung) klinisch hinsichtlich seiner Leistung bzw. des klinischen Nutzens im Sinne seiner Zweckbestimmung (Befundung von Thoraxröntgenbildern) zu bewerten. Zusätzlich soll die Sicherheit der Software (Unterschiede in der Befundung zwischen den Radiologie-Abteilungen) bewertet werden. Es resultiert eine klinische Prüfung nach Art. 2 Nr. 45 MDR; der Prüfgegenstand wird zu einem Prüfprodukt nach Art. 2 Nr. 46 MDR. Ziel dieser klinischen Prüfung ist gegenüber Fallbeispiel 9 nunmehr jedoch eine Erhebung von klinischen Daten zum Zweck der Feststellung der Konformität.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.10	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	-	Ja	Klinische Prüfung nach MDR i.V. m. MPDG

Schritt 2: Typisierung der klinischen Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 5

Fallbeispiel	PT-F#1	PT-F#2	PT-F#3	PT-F#4	PT-F#4a	PT-F#5	Ergebnis
A.10	Nein	-	Ja	-	-	-	Klinische Prüfung nach Art. 62 ff. MDR

Fallbeispiel A.11: Klinische Studie zur Bewertung der Leistung eines Prüfgegenstands ohne medizinischen Zweck nach § 15 BO-Ä

Ein interdisziplinär aufgestelltes Start-up hat einen Prototyp einer KI-App entwickelt mit der Zweckbestimmung, Menschen mit nicht alltäglichen Erkrankungen zu helfen, anhand ihrer Beschwerden gezielt ausgewiesene Therapiezentren, Selbsthilfegruppen und Wissen zu finden. Hierzu wird eine Studie mit ersten Nutzern aufgesetzt. Mithilfe der hierbei erhobenen Daten und eines extern validierten Fragebogens soll bewertet werden, ob die Suche nach „Hilfe“ durch den Einsatz der App schneller und zufriedenstellender erfolgte als ohne. Dazu wird der Fragebogen vor Bereitstellung der App und ein Jahr nach Bereitstellung der App ausgewertet.

Fragestellung: War die Suche nach „Hilfe“ durch den Einsatz der App schneller und zufriedenstellender als ohne deren Einsatz?

Ergebnis: Klinische Studie nach § 15 BO-Ä (außerhalb der MDR)

Begründung: Zwar handelt es sich um eine systematische Untersuchung am Menschen und damit um eine klinische Studie, die zudem auch der Bewertung der Leistung eines Produkts dient. Bei Letzterem handelt es sich jedoch weder um ein Medizinprodukt nach Art. 2 Nr. 1 MDR oder ein Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR noch um ein Produkt, das einen in Art. 2 Nr. 1 MDR aufgeführten medizinischen Zweck erfüllt. Der Zweck besteht darin, zu prüfen, ob bei Anwendung der App die Effizienz der Versorgung erhöht wird.

Schritt 1: Qualifizierung als klinische Prüfung gemäß Prüfschema in Kap. 4

Fallbeispiel	PQ-F#1	PQ-F#2	PQ-F#3	PQ-F#4a	PQ-F#4b	PQ-F#4c	PQ-F#5	Ergebnis
A.11	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	-	Klinische Studie nach § 15 BO-Ä

Anhang 2 – Vorlagen zur Fallbewertung

Die Berücksichtigung aller Aspekte einer klinischen Studie, die mit Blick auf deren regulatorische Einordnung einzubeziehen sind, kann im Einzelfall eine Herausforderung darstellen. Bleiben einzelne Aspekte unberücksichtigt, kann es zu einer fehlerhaften regulatorischen Einordnung der betrachteten klinischen Studie kommen.

Die nachfolgenden Vorlagen sollen helfen, bei Erfassung und Bewertung dieser Aspekte strukturiert vorzugehen. Hierzu erfolgt zunächst eine Synopse der klinischen Studie mit Blick auf deren regulatorische Einordnung, bevor basierend hierauf die Prüfschemata zur Qualifizierung (siehe Kapitel 4) und zur Typisierung (siehe Kapitel 5) Anwendung finden.

A 2.1 Vorlage Studiensynopse zur regulatorischen Einordnung

Synopse – Seite 1:

Prüfungsaspekt	Studiengegenständliche Ausführungen
I. Hinweise zur klinischen Fragestellung <ul style="list-style-type: none"> • im Studienziel • in Studienhypothese • in Studienendpunkten • in Studienprotokoll bzw. Prüfplan 	
Ergebnis Klinische Fragestellung	
II. Hinweise zur Definition Klinische Studie <ul style="list-style-type: none"> • systematische Untersuchung • am Menschen • an identifizierbarem Humanmaterial • an identifizierbaren Humandaten 	
Ergebnis Klinische Studie	
III. Hinweise zum Gegenstand der Studie	
III. a) Hinweise zu Prüfgegenstand <ul style="list-style-type: none"> • regulatorischer Status (CE-Kennzeichnung) • Risikoklasse • Zweckbestimmung • medizinischer Zweck • bestimmungsgemäße Verwendung • studiengegenständliche Verwendung • Bezug zur klinischen Fragestellung 	
Ergebnis Prüfgegenstand	
III. b) Hinweise zu Prüfhilfsmittel <ul style="list-style-type: none"> • regulatorischer Status (CE-Kennzeichnung) • Risikoklasse • Zweckbestimmung • medizinischer Zweck • bestimmungsgemäße Verwendung • studiengegenständliche Verwendung • Bezug zur klinischen Fragestellung 	
Ergebnis Prüfhilfsmittel	
III. c) Hinweise zu KEIN Prüfgegenstand <ul style="list-style-type: none"> • rein wissenschaftliche Fragestellungen nicht-medizinischer Art • Gewinnung grundlegender wissenschaftlicher Erkenntnisse medizinischer Art • Sonstige 	
Ergebnis KEIN Prüfgegenstand	
Ergebnis Gegenstand der Studie	

Synopse – Seite 2:

Prüfungsaspekt	Studiengegenständliche Ausführungen
IV. Hinweise zum Zweck der Studie	
IV. a) Hinweise zur Bewertung der Leistung eines Prüfgegenstands <ul style="list-style-type: none"> • bzgl. der Zweckbestimmung • bzgl. der bestimmungsgemäßen Verwendung • bzgl. der Auslegungsmerkmale • bzgl. Auslegung, Herstellung o. Verpackung • bzgl. des angegebenen klinischen Nutzens 	
Ergebnis Bewertung der Leistung	
IV. b) Hinweise zur Bewertung der Sicherheit eines Prüfgegenstands <ul style="list-style-type: none"> • bzgl. unerwünschter Nebenwirkungen • bzgl. Risiken durch Fehlfunktionen • bzgl. Risiken durch Anwendungsfehler • bzgl. ergonomischer Merkmale • bzgl. Risiken durch hierdurch verursachte Fehlentscheidungen oder -maßnahmen • bzgl. des Nutzen-Risiko-Verhältnisses 	
Ergebnis Bewertung der Sicherheit	
IV. c) Hinweise darauf, dass keine Bewertung der Leistung oder Sicherheit erfolgt <ul style="list-style-type: none"> • Erprobung der Anwenderakzeptanz • Effizienz der medizinischen Behandlung • Kosten der medizinischen Behandlung • Sonstige 	
Ergebnis, dass keine Bewertung der Leistung oder Sicherheit erfolgt	
Ergebnis Zweck der Studie	
V. Hinweise zu zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren: <ul style="list-style-type: none"> • invasive Verfahren unter normalen Verwendungsbedingungen • belastende Verfahren unter normalen Verwendungsbedingungen • zusätzliche invasive Verfahren gegenüber den normalen Verwendungsbedingungen • zusätzliche belastende Verfahren gegenüber den normalen Verwendungsbedingungen 	
Ergebnis zusätzliche invasive oder belastende Verfahren	

A 2.2 Fragenkatalog zum Prüfschema Qualifizierung als klinische Prüfung

Nachfolgend ist das Prüfschema zur Qualifizierung einer klinischen Studie als klinische Prüfung in Kapitel 4 in tabellarischer Form wiedergegeben. Die Notation der Fragen entspricht derjenigen im Prüfschema.

Nr.	Frage	Antwort	Referenz zur Studiensynopse
PQ-F#1	Handelt es sich um eine Untersuchung am Menschen?		
PQ-F#2	Handelt es sich um eine systematische Untersuchung, bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer einbezogen werden?		
PQ-F#3	Bezieht sich die systematische Untersuchung auf einen Prüfgegenstand?		
PQ-F#4a	Handelt es sich bei dem Prüfgegenstand um ein CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt nach Art. 2 Nr. 1 MDR oder ein Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR?		
PQ-F#4b	Handelt es sich bei dem Prüfgegenstand um ein mit einer CE-Kennzeichnung zu versehenes Medizinprodukt, für das eine systematische Untersuchung innerhalb eines klinischen Entwicklungsplans nach Anhang XIV Nr. 1 a MDR durchgeführt wird?		
PQ-F#4c	Soll der nicht für eine CE-Kennzeichnung vorgesehene Prüfgegenstand zu einem medizinischen Zweck gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR angewendet werden?		
PQ-F#5	Erfolgt die systematische Untersuchung gemäß Art. 2 Nr. 45 MDR zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung des Prüfgegenstands?		
	Ergebnis Qualifizierung		

A 2.3 Fragenkatalog zum Prüfschema Typisierung einer klinischen Prüfung

Nachfolgend ist das Prüfschema zur Typisierung klinische Prüfung in Kapitel 5 in tabellarischer Form wiedergegeben. Die Notation der Fragen entspricht derjenigen im Prüfschema.

Nr.	Frage	Antwort	Referenz zur Studiensynopse
	Ergebnis Qualifizierung		
PT-F#1	Handelt es sich um eine klinische Prüfung mit einem CE-gekennzeichneten Prüfprodukt?		
PT-F#2	Handelt es sich um eine klinische Prüfung im Rahmen der Zweckbestimmung des Produkts?		
PT-F#3	Handelt es sich um eine klinische Prüfung zur Feststellung oder Überprüfung der Konformität des Prüfprodukts?		
PT-F#4	Handelt es sich um eine klinische Prüfung zur klinischen Nachbeobachtung oder weitergehenden Bewertung des Prüfprodukts?		
PT-F#4a	Handelt es sich um eine klinische Prüfung zur klinischen Nachbeobachtung oder weitergehenden Bewertung des Prüfprodukts mit zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren?		
PT-F#5	Handelt es sich um eine klinische Prüfung mit zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren, die mit einem CE-gekennzeichneten Prüfprodukt im Rahmen seiner Zweckbestimmung, aber weder zur Feststellung oder Überprüfung der Konformität noch zur klinischen Nachbeobachtung oder weitergehenden Bewertung durchgeführt wird?		
	Ergebnis Typisierung		

Anhang 3 – Glossar

Das Glossar erläutert die im Leitfaden verwendeten Begriffe. Sofern möglich, greift es hierbei auf Legaldefinitionen zurück und weist diese dann explizit aus. Sind Legaldefinitionen nicht verfügbar, werden, sofern möglich, Definitionen aus einschlägigen Normen herangezogen. Einschränkungen erfahren diese Definitionen nur, insoweit dies vor dem Hintergrund des Leitfadens erforderlich ist. Die weiteren Begriffsbestimmungen dienen dem besseren Verständnis des Leitfadens.

A B C E G H I K L M N P Q R S T U W Z

A

Annex XVI-Produkt (Anhang XVI-Produkt)

Als „Annex XVI-Produkt“ wird ein in Anhang XVI MDR aufgeführtes Produkt ohne medizinischen Verwendungszweck bezeichnet, das dennoch den Regularien der MDR unterliegt, soweit diese für ein solches Produkt zutreffend und anwendbar sind.

Antragsdokumentation

„Antragsdokumentation“ umfasst im Rahmen dieses Leitfadens alle Unterlagen, die zur Genehmigung oder Anzeige einer klinischen Prüfung den Prüfinstanzen vorgelegt werden müssen. Eine Auflistung und Beschreibung der Dokumente ist Anhang 4 zu entnehmen.

B

Benannte Stelle; Konformitätsbewertungsstelle

„Benannte Stelle“ bezeichnet eine Konformitätsbewertungsstelle, die gemäß MDR in den jeweiligen Mitgliedsstaaten benannt wurde (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 42 MDR).

„Konformitätsbewertungsstelle“ bezeichnet eine Stelle, die Konformitätsbewertungstätigkeiten einschließlich Kalibrierungen, Prüfungen, Zertifizierungen und Kontrollen durchführt und dabei als Drittpartei tätig wird (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 41 MDR).

Bereitstellung auf dem Markt

„Bereitstellung auf dem Markt“ bezeichnet jede entgeltliche oder unentgeltliche Abgabe eines Produkts, mit Ausnahme von Prüfprodukten, zum Vertrieb, zum Verbrauch oder zur Verwendung auf dem Unionsmarkt im Rahmen einer gewerblichen Tätigkeit (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 27 MDR).

Berufsordnung für Ärzte (BO-Ä)

„BO-Ä“ bezeichnet die Abkürzung für Berufsordnung für Ärzte, die die standesrechtlichen Vorgaben für die an einer klinischen Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzte regelt und ausgehend von der Musterberufsordnung für Ärzte (MBO-Ä) von jeder Landesärztekammer verabschiedet wird.

► *Im Rahmen dieses Leitfadens ist § 15 der Berufsordnungen maßgeblich. Denn dieser regelt die Pflicht der Ärztinnen und Ärzte, sich vor Beginn einer klinischen Studie von der für sie zuständigen Ethik-Kommission berufsethisch und berufsrechtlich beraten zu lassen. In § 15 Abs. 3 BO-Ä werden die Ärzte darüber hinaus verpflichtet, die Grundsätze der Deklaration von Helsinki zu beachten.*

► *Die Berufsordnungen der einzelnen Landesärztekammern können punktuell von der MBO-Ä abweichen und sind im Bedarfsfall insbesondere hinsichtlich des Wortlauts des § 15 BO-Ä der zuständigen Landesärztekammer zu prüfen.*

Bestimmungsgemäße Verwendung (intended use)

„Bestimmungsgemäße Verwendung“ oder auch „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ bezeichnet gem. der Norm IEC 60601-1:2013 zur Prüfung und Zertifizierung von medizinischen elektrischen Geräten den „Betrieb einschließlich Routineprüfung und Einstellungen durch Bediener, und Stand-By-Betrieb entsprechend der Gebrauchsanweisung“

► *Die bestimmungsgemäße Verwendung schließt die Zweckbestimmung eines Medizinprodukts ein. Sie geht zugleich darüber hinaus, indem sie dessen Handhabung im Betrieb gemäß Gebrauchsanweisung inklusive Lagerung, Transport, Service, Reinigung und Wartung einschließt.*

Bewertung der Sicherheit

Im Kontext dieses Leitfadens beschreibt der Begriff den Zweck klinischer Studien (und nicht nur klinischer Prüfungen), mit denen untersucht wird, ob das Produkt bzw. der Prüfgegenstand unter den vom Hersteller bzw. Sponsor festgelegten normalen Verwendungsbedingungen für Patienten und Anwender sicher ist und das im Rahmen des Risikomanagements ermittelte Nutzen-Risiko-Verhältnis valide ist.

Bewertung der Leistung

Im Kontext dieses Leitfadens beschreibt der Begriff den Zweck klinischer Studien (und nicht nur klinischer Prüfungen), mit denen untersucht wird, ob das Produkt bzw. der Prüfgegenstand die von ihrem Hersteller bzw. dem Sponsor vorgesehene Leistung gemäß ihrer vom Hersteller bzw. Sponsor festgelegten Zweckbestimmung erfüllt.

Bundesoberbehörde (BOB)

Die Abkürzung „BOB“ oder „BfArM“ wird im Rahmen dieses Leitfadens für die Bundesoberbehörde in Deutschland, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, als diejenige Prüfinstanz verwendet, bei der die Durchführung genehmigungspflichtiger klinischer Prüfungen nach Art. 62 ff. MDR zu beantragen sowie klinischer Prüfungen nach Art. 74 Abs. 1 MDR bzw. sonstiger klinischer Prüfungen nach Art. 82 MDR i. V. m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG anzuzeigen ist.

C

CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt; mit einer CE-Kennzeichnung versehenes Medizinprodukt; mit einer CE-Kennzeichnung zu versehenes Medizinprodukt

„CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt“ bezeichnet im Rahmen dieses Leitfadens ein mit einer CE-Kennzeichnung versehenes Medizinprodukt gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR (inkl. der Annex XVI-Produkte). „Mit einer CE-Kennzeichnung zu versehenes Medizinprodukt“ bezeichnet im Rahmen dieses Leitfadens ein Medizinprodukt gemäß Art. 2 Nr. 1 MDR, das in Verkehr gebracht werden soll und dann mit einer CE-Kennzeichnung zu versehen ist, sich aber noch im Konformitätsbewertungsverfahren und damit vor dem Inverkehrbringen befindet.

► *Die Begriffe schließen somit Medizinprodukte aller Risikoklassen ein.*

CE-Kennzeichnung oder CE-Konformitätskennzeichnung

„CE-Konformitätskennzeichnung“ oder „CE-Kennzeichnung“ bezeichnet eine Kennzeichnung, durch die ein Hersteller angibt, dass ein Produkt den einschlägigen Anforderungen genügt, die in dieser Verordnung oder in anderen Rechtsvorschriften der Union über die Anbringung der betreffenden Kennzeichnung festgelegt sind (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 43 MDR).

E

EK-Beratung bzw. Beratung EK

Als „EK-Beratung“ wird im Rahmen dieses Leitfadens die berufsrechtliche Beratung durch die zuständige medizinische Ethik-Kommission bezeichnet, die durchführende Ärztinnen und Ärzte vor einer Durchführung einer klinischen Studie wahrnehmen müssen, sofern diese nicht im Geltungsbereich der MDR liegen oder für diese aufgrund rechtlicher Vorgaben in MDR oder MPDG von einer Anzeige- oder Genehmigungspflicht abgesehen wird.

EK-Stellungnahme bzw. zustimmende Stellungnahme EK

Vor Beginn einer klinischen Prüfung muss eine nach nationalem Recht gebildete medizinische Ethik-Kommission das Vorhaben prüfen. Nur mit einer zustimmenden Stellungnahme der zuständigen medizinischen Ethik-Kommission darf mit der klinischen Prüfung begonnen werden.

Ethik-Kommission (EK)

„Ethik-Kommission“ bezeichnet ein in einem Mitgliedstaat eingerichtetes unabhängiges Gremium, das gemäß dem Recht dieses Mitgliedstaats eingesetzt wurde und dem die Befugnis übertragen wurde, Stellungnahmen für die Zwecke dieser Verordnung unter Berücksichtigung der Standpunkte von Laien, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen, abzugeben (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 56 MDR).

Erste klinische Prüfung am Menschen; First-in-Human-Prüfung; First-in-Human-Studie

„First-in-Human-Prüfung“ oder „erste klinische Prüfung am Menschen“ bezeichnet gemäß DIN EN ISO 14155:2021 eine klinische Prüfung, bei der die Anwendung eines Medizinprodukts für

eine bestimmte Indikation zum ersten Mal an menschlichen Prüfungsteilnehmern beurteilt wird. Es handelt sich somit um eine explorative klinische Prüfung.

► In Anhang XIV Nr. 1 a MDR werden die Begriffe „Studien zur Erstanwendung am Menschen“ und „First-in-man“-Studien“ als Synonyme für eine „First-in-Man-Prüfung“ verwendet. Im Kontext dieses Leitfadens werden die Begriffe nicht synonym verwendet, um den begrifflichen Unterschied zwischen klinischer Studie und klinischer Prüfung beizubehalten. Somit ist im Kontext dieses Leitfadens eine „First-in-man-Studie“ eine klinische Studie, die der Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Medizinprodukts dienen kann, aber nicht muss.

Explorative klinische Studie; explorative klinische Prüfung

„Explorative klinische Studien“ sind erste klinische Studien am Menschen oder klinische Machbarkeitsstudien. Explorative Studien eignen sich für die Hypothesengenerierung von späteren klinischen Prüfungen bzw. Studien. Erfolgt hierbei eine Bewertung des Prüfgegenstands hinsichtlich seiner Sicherheit oder Leistung, handelt es sich um „explorative klinische Prüfungen“ an einem Prüfprodukt, bei denen es sich gemäß DIN EN ISO 14155:2021 sowohl um erste klinische Prüfungen am Menschen als auch um klinische Machbarkeitsstudien handeln kann.

G

Gebrauchsanweisung

„Gebrauchsanweisung“ bezeichnet vom Hersteller zur Verfügung gestellte Informationen, in denen der Anwender über die Zweckbestimmung und korrekte Verwendung eines Produkts sowie über eventuell zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen unterrichtet wird (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 14 MDR).

H

Hauptprüfer

„Hauptprüfer“ [bezeichnet] den verantwortlichen Leiter einer Gruppe von Prüfern, die in einer Prüfstelle eine klinische Prüfung oder Leistungsstudie durchführen (Legaldefinition, § 3 Nr. 5 MPDG).

Hersteller

„Hersteller“ bezeichnet eine natürliche oder juristische Person, die ein Produkt herstellt oder als neu aufbereitet bzw. entwickelt, herstellen oder als neu aufbereiten lässt und dieses Produkt unter ihrem eigenen Namen oder ihrer eigenen Marke vermarktet (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 30 MDR).

I**Inbetriebnahme**

„Inbetriebnahme“ bezeichnet den Zeitpunkt, zu dem ein Produkt, mit Ausnahme von Prüfprodukten, dem Endanwender als ein Erzeugnis zur Verfügung gestellt wird, das erstmals als gebrauchsfertiges Produkt entsprechend seiner Zweckbestimmung auf dem Unionsmarkt verwendet werden kann (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 29 MDR).

Invasives Produkt

„Invasives Produkt“ bezeichnet ein Produkt, das durch die Körperoberfläche oder über eine Körperöffnung ganz oder teilweise in den Körper eindringt (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 6 MDR).

Inverkehrbringen

„Inverkehrbringen“ bezeichnet die erstmalige Bereitstellung eines Produkts, mit Ausnahme von Prüfprodukten, auf dem Unionsmarkt (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 28 MDR).

K**Klinische Beobachtungsstudie**

Eine „klinische Beobachtungsstudie“ bezeichnet nach DIN EN ISO 14155:2021 eine klinische Prüfung, bei der Rückschlüsse auf die mögliche Wirkung einer Intervention auf Prüfungsteilnehmer gezogen werden. Der Prüfer teilt jedoch keine Prüfungsteilnehmer in Behandlungsgruppen ein und macht keine Versuche, Daten zu sammeln, die über die im Verlauf der normalen klinischen Praxis verfügbaren Daten hinausgehen und deren Erhebung die Prüfungsteilnehmer belasten würde.

► *Gemäß Anhang XIV MDR handelt es sich hierbei um eine Studie zur klinischen Nachbeobachtung (PMCF study). Vor diesem Hintergrund wird auch im Kontext dieses Leitfadens der Begriff „Beobachtungsstudie“ beibehalten, obwohl es sich im Rahmen der MDR und im Kontext des Leitfadens formal um eine klinische Beobachtungsprüfung handelt.*

Klinische Bewertung

„Klinische Bewertung“ bezeichnet einen systematischen und geplanten Prozess zur kontinuierlichen Generierung, Sammlung, Analyse und Bewertung der klinischen Daten zu einem Produkt, mit dem Sicherheit und Leistung, einschließlich des klinischen Nutzens, des Produkts bei vom Hersteller vorgesehener Verwendung überprüft wird (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 44 MDR).

► *Die klinische Bewertung für den Konformitätsnachweis und damit auch klinische Prüfungen als Teil der klinischen Bewertung stellen somit auf die Bewertung der Sicherheit und Leistung bei normaler bestimmungsgemäßer Verwendung (intended use) des Produkts und nicht ausschließlich auf dessen Zweckbestimmung (intended purpose) ab.*

Klinische Daten

„Klinische Daten“ bezeichnen Angaben zur Sicherheit oder Leistung, die im Rahmen der Anwendung eines Produkts gewonnen werden und die aus den folgenden Quellen stammen:

- klinische Prüfung(en) des betreffenden Produkts,
- klinische Prüfung(en) oder sonstige in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebene Studien über ein Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann,
- in nach dem Peer-Review-Verfahren überprüfter wissenschaftlicher Fachliteratur veröffentlichte Berichte über sonstige klinische Erfahrungen entweder mit dem betreffenden Produkt oder einem Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann,
- klinisch relevante Angaben aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, insbesondere aus der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 48 MDR).

Klinische Entwicklung

Die „klinische Entwicklung“ eines Medizinprodukts umfasst nach DIN EN ISO 14155:2021 drei Stadien: das Pilotstadium (pilot stage), das Bestätigungsstadium (pivotal stage) sowie das Stadium nach Inverkehrbringen (post market stage). Das Pilotstadium umfasst im Wesentlichen explorative klinische Prüfungen, das Bestätigungsstadium konfirmatorische klinische Prüfungen, das PMCF-Stadium klinische Anwendungsbeobachtungen.

► *Die klinische Entwicklung eines Medizinprodukts ist klar zu trennen von der technischen Entwicklung. Erstere umfasst in erster Linie die klinischen Prüfungen zur Bewertung des Produkts; letztere umfasst technische Reifegrade auf dem Weg zu einem Produkt (z. B. Labordemonstrator, Prototyp etc.).*

Klinischer Entwicklungsplan

Der „klinische Entwicklungsplan“ (Clinical Development Plan, CDP) ist gemäß Anhang XIV Nr. 1 a MDR ein verpflichtender Bestandteil des klinischen Bewertungsplans. Er beschreibt zu Beginn des klinischen Entwicklungsprozesses die Planung aller mit Blick auf die klinische Bewertung eines Medizinprodukts geplanten klinischen Prüfungen sowohl vor dem Inverkehrbringen als auch klinische Nachbeobachtungen (PMCF-Studien) nach dem Inverkehrbringen.

Der klinische Entwicklungsplan hat in Bezug auf klinische Prüfungen vor dem Inverkehrbringen eines Medizinprodukts gemäß Anhang XIV Nr. 1 a MDR die vollständige Planung aller klinischer Prüfungen zu umfassen: von explorativen Studien, wie Studien zur Erstanwendung am Menschen („First-in-man“-Studien), Durchführbarkeitsstudien und Pilotstudien bis hin zu Bestätigungsstudien, wie pivotale klinische Prüfungen, [...] unter Angabe von Etappenzielen und Beschreibung möglicher Akzeptanzkriterien.

► *Klinische Prüfungen, die Gegenstand eines solchen klinischen Entwicklungsplans sind, sollen nicht unter die Vorschrift des Art. 82 MDR fallen, auch dann nicht, wenn die klinische Produktentwicklung noch am Anfang steht. Siehe Maßgabe des deutschen Gesetzgebers gemäß S. 120 der BT-Drucksache 19/15620.*

Klinische Fragestellung

Die klinische Fragestellung schreibt fest, was genau in der klinischen Studie untersucht werden soll. Häufig ist sie nach dem PICO-Schema aufgebaut. Die Fragestellung muss mess- und beurteilbar sein.

► *Im Kontext dieses Leitfadens bildet die klinische Fragestellung den Ausgangspunkt des Prüfschemas zur*

Qualifizierung einer klinischen Studie als klinische Prüfung. Dieser Ausgangspunkt bezieht sich nicht nur auf die ggf. explizit formulierte klinische Fragestellung, sondern hierbei sind auch diesbezügliche Hinweise und Aussagen in Bezug auf das Studienziel, die Studienhypothese, die Studienendpunkte, das Studienprotokoll oder den Prüfplan zu berücksichtigen.

Klinische Leistung

„Klinische Leistung“ bezeichnet die Fähigkeit eines Produkts, die sich aufgrund seiner technischen oder funktionalen – einschließlich diagnostischen – Merkmale aus allen mittelbaren oder unmittelbaren medizinischen Auswirkungen ergibt, seine vom Hersteller angegebene Zweckbestimmung zu erfüllen, sodass bei bestimmungsgemäßer Verwendung nach Angabe des Herstellers ein klinischer Nutzen für Patienten erreicht wird (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 52 MDR).

Klinische Machbarkeitsprüfung; Durchführbarkeitsstudie, Pilotstudie

„Klinische Machbarkeitsprüfungen“ lassen sich gemäß DIN EN ISO 14155:2021 in „frühe klinische Machbarkeits-Prüfungen“ und „herkömmliche Machbarkeitsprüfungen“ unterteilen. Bei Ersteren handelt es sich gemäß DIN EN ISO 14155:2021 um begrenzte klinische Prüfungen von Produkten für eine bestimmte Indikation in einem frühen Stadium ihrer Entwicklung, üblicherweise vor der endgültigen Entwicklung deren Designs. Bei Letzteren handelt es sich um klinische Prüfungen, die in der Regel eingesetzt werden, um vorläufige Informationen zur Leistung, Wirksamkeit oder Sicherheit von (fast) abgeschlossenen Produktdesigns zu sammeln.

► *In Anhang XIV Nr. 1 MDR werden die Begriffe „Durchführbarkeitsstudien“ bzw. „Pilotstudien“ verwendet. Sie können als Synonyme für „frühe bzw. herkömmliche Machbarkeitsstudien“ gemäß DIN EN ISO 14155:2021 betrachtet werden. Im Kontext dieses Leitfadens werden die vorstehenden Begriffe jedoch nicht synonym mit dem Begriff „klinische Machbarkeitsprüfung“ verwendet, um den begrifflichen Unterschied zwischen klinischer Studie (zu jedwedem Zweck) und klinischer Prüfung (zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung) strikt einzuhalten.*

Klinischer Nachweis

„klinischer Nachweis“ bezeichnet die klinischen Daten und die Ergebnisse der klinischen Bewertung zu einem Produkt, die in quantitativer und qualitativer Hinsicht ausreichend sind, um qualifiziert beurteilen zu können, ob das Produkt sicher ist und den angestrebten klinischen Nutzen bei bestimmungsgemäßer Verwendung nach Angabe des Herstellers erreicht (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 51 MDR).

Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen

Die klinische Nachbeobachtung bezeichnet gemäß Anhang XIV Nr. 5 MDR den [vom Hersteller durchzuführenden] fortlaufenden Prozess zur Aktualisierung der klinischen Bewertung eines Medizinprodukts nach dessen Inverkehrbringen.

Klinischer Nutzen

„Klinischer Nutzen“ bezeichnet die positiven Auswirkungen eines Produkts auf die Gesundheit einer Person, die anhand aussagekräftiger, messbarer und patientenrelevanter klinischer Ergebnisse einschließlich der Diagnoseergebnisse angegeben werden, oder eine positive Auswirkung auf das Patientenmanagement oder die öffentliche Gesundheit (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 53 MDR).

Klinischer Prüfplan

„Klinischer Prüfplan“ bezeichnet ein Dokument, in dem die Begründung, die Ziele, die Konzeption, die Methodik, die Überwachung, statistische Erwägungen, die Organisation und die Durchführung einer klinischen Prüfung beschrieben werden (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 47 MDR).

Klinische Prüfung (clinical investigation)

„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 (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 45 MDR).

► *Im Sinne dieses Leitfadens ist eine klinische Prüfung somit ein Spezialfall einer klinischen Studie – und zwar hinsichtlich des Zwecks der klinischen Studie.*

Klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen (PMCF investigation)

„Klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen“ bezeichnet gemäß DIN EN ISO 14155:2021 eine klinische Prüfung, die nach dem erstmaligen Inverkehrbringen eines Medizinprodukts durchgeführt wird und deren Zweck es ist, spezifische Fragen zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit oder Sicherheit eines Medizinprodukts [...] zu beantworten. Im Kontext dieses Leitfadens wird hiermit gemäß Art. 74 Abs. 1 MDR eine klinische Prüfung bezeichnet, die der weitergehenden Bewertung eines Produkts, das bereits die CE-Kennzeichnung trägt, im Rahmen seiner Zweckbestimmung dient.

► *„Klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen“ (PMCF investigations) unterscheiden sich damit von Studien über die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF studies) dahingehend, dass sie als interventionelle klinische Studien der weitergehenden Bewertung des Produkts dienen.*

Klinische Studie

„Klinische Studie“ bezeichnet im Rahmen dieses Leitfadens eine systematische Untersuchung, bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer einbezogen sind.

► *Im Sinne dieses Leitfadens ist eine klinische Prüfung somit ein Spezialfall einer klinischen Studie – und zwar hinsichtlich des Zwecks der klinischen Studie.*

Klinische Studien über die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF studies)

Klinische „PMCF-Studien“ bezeichnen nicht-interventionelle klinische Prüfungen, einschließlich Anwendungsbeobachtungen, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, die gemäß Anhang XIV MDR im Rahmen der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (Post-Market Surveillance) durchzuführen sind.

► *Aufgrund des Umstands, dass klinische PMCF-Studien in aller Regel nur die Beratung durch eine Ethik-Kommission erfordern, werden sie im allgemeinen Sprachgebrauch als klinische Studien bezeichnet, obwohl sie formal als klinische Prüfungen nach Art. 2 Nr. 45 MDR einzustufen sind.*

Konfirmatorische klinische Prüfung; klinische Bestätigungsstudie; pivotale klinische Prüfung

Eine konfirmatorische klinische Prüfung stellt gemäß DIN EN ISO 14155:2021 eine klinische Prüfung zur Sammlung von (klinischen) Daten zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit oder Sicherheit eines Produkts für seine bestimmungsgemäße Verwendung dar, die in der Regel an einer statistisch gerechtfertigten Zahl an menschlichen Prüfungsteilnehmern durchgeführt wird.

► *DIN EN ISO 14155:2021 und Anhang XIV MDR verwenden die Begriffe „klinische Bestätigungsstudie“ und „pivotale klinische Prüfung“ synonym. Im Kontext dieses Leitfadens wird lediglich letzterer Begriff synonym zur konformatorischen klinischen Prüfung verwendet, um so den begrifflichen Unterschied zwischen klinischer Studie und klinischer Prüfung beizubehalten.*

Konformitätsbewertung

„Konformitätsbewertung“ bezeichnet das Verfahren, nach dem festgestellt wird, ob die Anforderungen der MDR an ein Produkt erfüllt worden sind (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 40 MDR).

Konformitätsnachweis

„Konformitätsnachweis“ bezeichnet die Bestätigung der Erfüllung der einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I MDR bei normaler bestimmungsgemäßer Verwendung des Produkts sowie die Beurteilung unerwünschter Nebenwirkungen und der Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gemäß Anhang I Nrn. 1 und 8 MDR.

► *Erst der Konformitätsnachweis berechtigt einen Hersteller dazu, das betreffende Medizinprodukt oder Zubehör mit einer CE-Kennzeichnung zu versehen.*

L

Leistung

„Leistung“ bezeichnet die Fähigkeit eines Produkts, seine vom Hersteller angegebene Zweckbestimmung zu erfüllen (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 22 MDR).

Leiter der klinischen Prüfung

„Leiter der klinischen Prüfung“ [bezeichnet] einen Prüfer, den der Sponsor mit der Leitung einer im Geltungsbereich dieses Gesetzes in mehreren Prüfstellen durchgeführten klinischen Prüfung oder Leistungsstudie beauftragt hat (Legaldefinition, § 3 Nr. 6 MPDG).

M

MDR (Medical Device Regulation)

„MDR“ ist die Abkürzung für die EU-Medizinproduktverordnung 2017/745 in der aktuell gültigen Fassung.

► *Die Verordnung wird im Rahmen dieses Leitfadens aufgrund des weit verbreiteten Sprachgebrauchs mit der Abkürzung „MDR“ abgekürzt, obwohl die deutschsprachige juristische Literatur die Abkürzung „MP-VO“ vorsieht.*

Medizinischer Verwendungszweck

Anhang XVI MDR listet Produkte, die in den Geltungsbereich der MDR fallen, ohne einen medizinischen Verwendungszweck zu haben. Der „medizinische Verwendungszweck“ (intended medical purpose) kann somit im Umkehrschluss als der vom Hersteller bestimmte medizinische Zweck eines Produkts bezeichnet werden.

Medizinischer Zweck

Als „medizinischer Zweck“ (medical purpose) werden im Rahmen dieses Leitfadens die folgenden spezifischen Zwecke bezeichnet, die gemäß Art. 2 Nr. 1 UAbs. 1, UAbs. 2 Spiegelstrich 1 MDR ein Medizinprodukt charakterisieren:

- Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands,
- Empfängnisverhütung und -förderung
- Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation von Medizinprodukten und ihrem Zubehör sowie von Medizinprodukten und Zubehör zur Empfängnisverhütung oder -förderung

► *Der Anwendungsbereich des Leitfadens (s. Kap. 2.1) umfasst Medizinprodukte und Zubehör, soweit es sich nicht um Medizinprodukte, die unter die In-vitro-Diagnostika-Verordnung 2017/746 fallen, Medizinprodukte ohne medizinische Zweckbestimmung nach Anhang XVI MDR oder Medizinprodukte als Sonderanfertigungen nach Art. 2 Nr. 3 MDR handelt.*

Medizinprodukt

„Medizinprodukt“ bezeichnet nach Art. 2 Nr. 1 MDR ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere der vorgenannten spezifischen „medizinischen Zwecke“ erfüllen soll und dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, dessen Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann (weitere Einzelheiten siehe Kap. 3).

Ebenfalls als Medizinprodukte gelten Produkte zur Empfängnisverhütung oder -förderung sowie Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation von Medizinprodukten, Zubehör, Anhang XVI-Produkten sowie Produkten zur Empfängnisverhütung und -förderung bestimmt sind.

MPDG

„MPDG“ ist die Abkürzung für das Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz). Es regelt im Kern die Durchführung der MDR in der Bundesrepublik Deutschland und ergänzt diese in einzelnen Punkten.

► *Die nationalen Vorschriften gemäß MPDG sind stets in Verbindung mit den unionsrechtlichen Vorschriften gemäß MDR zu betrachten. Insbesondere gelten die Begriffsbestimmungen der MDR in unveränderter Form auch für das MPDG, sofern diese nicht im MPDG durch explizite Vorschriften abgewandelt wurden (siehe v. a. § 3 MDPG).*

N

Normale Verwendungsbedingungen

„Normale Verwendungsbedingungen“ bezeichnen den vom Hersteller vorgesehenen Rahmen für die bestimmungsgemäße Verwendung eines Produkts, wie sie in der Gebrauchsanweisung festgelegt ist.

► *Bei Anwendung eines Medizinprodukts außerhalb der seitens des Herstellers festgelegten bestimmungsgemäßen Verwendung verliert dessen CE-Kennzeichnung ihre Gültigkeit.*

Nutzen-Risiko-Abwägung

„Nutzen-Risiko-Abwägung“ bezeichnet die Analyse aller Bewertungen des Nutzens und der Risiken, die für die bestimmungsgemäße Verwendung eines Produkts entsprechend der vom Hersteller angegebenen Zweckbestimmung von möglicher Relevanz sind (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 24 MDR).

P

Plan für die klinische Nachbeobachtung (PMCF-Plan)

Der „PMCF-Plan“ legt gemäß Anhang XIV Nr. 6 MDR die Methode dar, wie die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen durchzuführen ist. Er beschreibt hierbei die Methoden und Verfahren für das proaktive Sammeln von klinischen Daten.

Präklinische Studien

Als „präklinische Studien“ werden im Rahmen dieses Leitfadens systematische Untersuchungen mit dem Ziel des Erkenntnisgewinns verstanden, die nicht an menschlichen Studienteilnehmenden, sondern in-vivo, z. B. an Tieren, ex-vivo, z. B. an aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, in-vitro, z. B. an biomolekularen Testsystemen, oder in-silico, z. B. in computergestützten Organ-Modellen, durchgeführt werden.

Produkte

Als „Produkte“ werden im Rahmen dieses Leitfadens gemäß Art. 1 Abs. 4 MDR Medizinprodukte und ihr Zubehör sowie die in Anhang XVI MDR aufgeführten Produkte bezeichnet.

► *Erwägungsgrund 71 der MDR führt aus, dass diese Verordnung für klinische Prüfungen gelten soll, die dazu bestimmt sind, klinische Nachweise, aus denen die Konformität von Produkten hervorgeht, zu erbringen. Vor dem Hintergrund werden im Rahmen dieses Leitfadens unter Produkten auch noch nicht in Verkehr gebrachte Medizinprodukte und ihr Zubehör sowie sonstige Produkte, die zu einem medizinischen Zweck nach Art. 2 Nr. 1 MDR im Rahmen einer klinischen Studie angewendet werden sollen, subsummiert.*

Prüfer

„Prüfer“ bezeichnet eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 54 MDR).

Prüfgegenstand

„Prüfgegenstand“ bezeichnet im Rahmen dieses Leitfadens unter Bezugnahme auf Art. 2 Nr. 1 MDR ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, dessen Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, dessen Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann UND dessen Untersuchung Gegenstand der bezüglichen klinischen Studie ist.

► *Ein Prüfgegenstand unterscheidet sich damit von einem Prüfhilfsmittel dadurch, dass Letzteres zur Durchführung einer klinischen Studie notwendig ist, ohne selbst Gegenstand der Untersuchung im Rahmen der klinischen Studie zu sein.*

Prüfhilfsmittel

„Prüfhilfsmittel“ bezeichnet im Kontext dieses Leitfadens die Hilfsmittel (z. B. Vorrichtungen, Werkzeuge, Messgeräte, Messmittel oder Referenzmaterialien), die zur Durchführung der klinischen Studie und zum Erreichen des Studienziels notwendig sind, ohne selbst ein zu bewertender Prüfgegenstand zu sein. Ein mögliches Unterscheidungskriterium kann sein, dass ein Prüfgegenstand bzw. Prüfprodukt exakt definiert und nicht austauschbar ist, ein Prüfhilfsmittel dagegen im Prinzip ersetzbar, wenn bestimmte Kriterien eingehalten werden.

► *Die Frage, ob ein an der Studie beteiligtes Medizinprodukt ein Prüfgegenstand oder ein Prüfhilfsmittel ist, ist abhängig vom Einzelfall und von der klinischen Fragestellung. Ist ein Medizinprodukt ein Prüfhilfsmittel, so sollte dieses vorzugsweise CE-gekennzeichnet sein und im Rahmen seiner bestimmungsgemäßen Verwendung eingesetzt werden.*

Prüfprodukt

„Prüfprodukt“ bezeichnet gemäß Art. 2 Nr. 46 MDR ein Produkt, das im Rahmen einer klinischen Prüfung bewertet wird. Der Begriff „Produkt“ wird im Rahmen dieses Leitfadens wie oben beschrieben verwendet.

Prüfinstanzen

Als „Prüfinstanzen“ werden im Rahmen dieses Leitfadens Institutionen bezeichnet, die mit der Überprüfung bzw. Beratung eines Antrags zur Durchführung einer klinischen Studie bzw. einer klinischen Prüfung mit Medizinprodukten befasst sein können. In Bezug auf derartige klinische Studien oder Prüfungen mit Medizinprodukten zählen hierzu in Deutschland die Bundesoberbehörde (BfArM), die zuständigen und ggf. weitere beteiligte medizinische Ethik-Kommissionen sowie die Überwachungsbehörden der Länder.

Prüfungsteilnehmer

„Prüfungsteilnehmer“ bezeichnet eine Person, die an einer klinischen Prüfung teilnimmt (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 50 MDR).

Prüfungstyp

„Prüfungstyp“ bezeichnet den Typ einer klinischen Prüfung gemäß seiner regulatorischen Einordnung im Rahmen dieses Leitfadens.

Q

Qualifizierung als klinische Prüfung

„Qualifizierung als klinische Prüfung“ bezeichnet im Rahmen dieses Leitfadens den Prozess zur regulatorischen Einordnung einer klinischen Studie als klinische Prüfung nach der MDR.

R

Risiko

„Risiko“ bezeichnet die Kombination von Wahrscheinlichkeit eines Schadenseintritts und Schwere des Schadens (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 23 MDR).

Risikoklasse

Medizinprodukte werden Risikoklassen zugeordnet und dabei in die vier Klassen I, IIa, IIb und III unterteilt. Die Klassifizierung erfolgt nach den Klassifizierungsregeln in Anhang VIII MDR.

► *Wichtig für die Klassifizierung ist insbesondere die Zweckbestimmung des Produkts, die vom Hersteller festgelegt wird. Weitere Details zur Risikoklassifizierung sind der [MDCG-Leitlinie 2021-24](#) zu entnehmen.*

S

Sonderanfertigung

„Sonderanfertigung“ bezeichnet ein Produkt, das speziell gemäß einer schriftlichen Verordnung einer [...] berechtigten Person angefertigt wird, die eigenverantwortlich die genaue Auslegung und die Merkmale des Produkts festlegt, das nur für einen einzigen Patienten bestimmt ist [...]. Serienmäßig hergestellte Produkte, die angepasst werden müssen, um den spezifischen Anforderungen eines berufsmäßigen Anwenders zu entsprechen, und Produkte, die gemäß den schriftlichen Verordnungen einer dazu berechtigten Person serienmäßig in industriellen Verfahren hergestellt werden, gelten jedoch nicht als Sonderanfertigungen (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 3 MDR).

Sonstige klinische Prüfung

„Sonstige klinische Prüfung“ bezeichnet gemäß Art. 82 Abs. 1 MDR eine klinische Prüfung, die nicht für Konformitätsbewertungszwecke durchgeführt wird.

Für klinische Prüfungen, die in Deutschland durchgeführt werden, gilt gemäß § 3 Nr. 4 MPDG eine gegenüber der MDR erweiterte Definition. Hiernach bezeichnet eine „sonstige klinische Prüfung“ eines Produkts eine klinische Prüfung, die

- a) nicht Teil eines systematischen und geplanten Prozesses zur Produktentwicklung oder der Produktbeobachtung eines gegenwärtigen oder künftigen Herstellers ist,
- b) nicht mit dem Ziel durchgeführt wird, die Konformität eines Produkts mit den Anforderungen der MDR nachzuweisen,

- c) der Beantwortung wissenschaftlicher oder anderer Fragestellungen dient und
- d) außerhalb eines klinischen Entwicklungsplans nach Anhang XIV Nr. 1 a MDR erfolgt (Legaldefinition, § 3 Nr. 4 MPDG).

► *Im Rahmen dieses Leitfadens wird der bezügliche rechtliche Rahmen jeweils explizit ausgewiesen.*

Sponsor

„Sponsor“ bezeichnet jede Person, jedes Unternehmen, jede Einrichtung oder jede Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung der klinischen Prüfung übernimmt (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 49 MDR).

Studiendesign

Das „Studiendesign“ beschreibt die Gesamtheit der Vorgehensweisen in einer klinischen Studie. Das Studiendesign ist entscheidend für das Evidenzniveau, und damit für die wissenschaftliche Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf die zugrundeliegende klinische Fragestellung.

Studienendpunkt

„Studienendpunkte“ sind die Kriterien, mit denen die Zielerreichung einer klinischen Studie gemessen wird, z. B. der Nachweis der Sicherheit, der Leistungsfähigkeit oder des patientenrelevanten Nutzens. Sie werden als messbare Parameter formuliert. Eine Studie kann mehr als einen Studienendpunkt haben.

Studienhypothese

„Studienhypothese“ ist eine auf dem Stand der Wissenschaft gründende Annahme, die zwar geeignet ist, bestimmte Erscheinungen zu erklären, deren Gültigkeit aber nicht oder noch nicht bewiesen bzw. verifiziert ist. Die Studienhypothese soll durch die Ergebnisse einer klinischen Studie entweder bestätigt oder widerlegt werden.

Studienprotokoll, Prüfprotokoll

Das „Studienprotokoll“ ist das grundlegende Dokument für eine klinische Studie, in dem die Begründung, die Ziele, die Konzeption, die Methodik, die Überwachung, statistische Erwägungen, die Organisation und die Durchführung einer klinischen Prüfung beschrieben werden.

Studientyp

„Studientyp“ bezeichnet den Typ einer klinischen Studie gemäß seiner regulatorischen Einordnung im Rahmen dieses Leitfadens.

► *Der Begriff „Studientyp“ wird im Rahmen dieses Leitfadens nur für klinische Studien verwendet, die nicht als klinische Prüfungen einzustufen sind. In letztem Fall wird der Begriff „Prüfungstyp“ verwendet.*

Studienziel

Das „Studienziel“ stellt das Ziel dar, das mit der Durchführung der klinischen Studie verfolgt wird. Bei Studienzielen kann es sich u. a. um die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen, die Erprobung von medizinischen Untersuchungs- oder Behandlungsformen oder die Bewertung eines Produkts oder Verfahrens etc. handeln.

T

Technische Dokumentation

„Technische Dokumentation“ bezeichnet die gemäß Anhang II MDR, respektive Anhang III MDR seitens des Herstellers zu erstellende Dokumentation über die Konformitätsbewertung eines Medizinprodukts, respektive über die herstellerseitige Überwachung des Medizinprodukts nach dem Inverkehrbringen.

Typisierung einer klinischen Prüfung

„Typisierung einer klinischen Prüfung“ bezeichnet im Rahmen dieses Leitfadens den Prozess zur regulatorischen Einordnung einer klinischen Prüfung in einen bestimmten Prüfungstyp.

U

Untersuchung am Menschen; systematische Untersuchung am Menschen

Eine „systematische Untersuchung“ ist eine Erhebung an einer oder mehreren Personen, die nach einem im Vorfeld definierten Schema oder Untersuchungsprotokoll stattfindet und deren Ergebnisse systematisch ausgewertet werden.

W

Weitergehende Bewertung

Klinische Prüfungen zur „weitergehenden Bewertung“ stellen gemäß Art. 74 Abs. 1 MDR interventionelle klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen eines Medizinprodukts oder Zubehörs dar, die im Rahmen der Zweckbestimmung und der bestimmungsgemäßen Verwendung des Produkts durchgeführt werden und zu klinischen Daten führen sollen, die über die bisherige vom Hersteller bzw. Sponsor durchgeführte klinische Bewertung hinausgehen.

► *Derartige klinische Prüfungen werden gemäß Art. 74 Abs. 1 MDR als klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen (PMCF investigation) bezeichnet. Sie sind von klinischen Nachbeobachtungen (PMCF studies) abzugrenzen.*

Z

Zubehör nach Art. 2 Nr. 2 MDR

„Zubehör eines Medizinprodukts“ bezeichnet einen Gegenstand, der zwar an sich kein Medizinprodukt ist, aber vom Hersteller dazu bestimmt ist, zusammen mit einem oder mehreren bestimmten Medizinprodukten verwendet zu werden, und der speziell dessen /deren Verwendung gemäß seiner/ ihrer Zweckbestimmung(en) ermöglicht oder mit dem die medizinische Funktion des Medizinprodukts bzw. der Medizinprodukte im Hinblick auf dessen /deren Zweckbestimmung(en) gezielt und unmittelbar unterstützt werden soll (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 2 MDR).

Zusätzliche invasive oder belastende Verfahren

„Zusätzlich“ bedeutet im Kontext dieses Leitfadens, dass innerhalb einer klinischen Prüfung weitere Verfahren durchgeführt werden sollen, die über die bei normalen Verwendungsbedingungen des Produkts durchgeführten Verfahren gemäß der vom Hersteller bzw. Sponsor festgelegten bestimmungsgemäßen Verwendung des Prüfprodukts hinausgehen. „Invasive Verfahren“ sind Verfahren, bei denen die Hautoberfläche durchdrungen wird oder über Körperöffnungen Stoffe, Produkte oder Materialien in den Körper eingebracht werden (siehe auch invasives Produkt). Als „belastende Verfahren“ bzw. „belastende Verfahren“ werden gemäß [Empfehlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen](#) Verfahren definiert, die zu einer „medizinisch definierbaren Reaktion des Organismus oder der Psyche mit grundsätzlichem Gefährdungspotential“ führen (Einzelheiten s. Antwort zu Frage Q 6.4.3 in Kapitel 6.4 dieses Leitfadens).

Zweckbestimmung (intended purpose)

„Zweckbestimmung“ bezeichnet die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist (Legaldefinition, Art. 2 Nr. 12 MDR).

► *Es sei darauf hingewiesen, dass die MDR neben dem Begriff Zweckbestimmung (intended purpose) noch die verwandten Begriffe medizinischer Zweck (medical purpose), medizinischer Verwendungszweck (intended medical purpose) und bestimmungsgemäße Verwendung (intended use) kennt. Auf Basis des Sprachgebrauchs der MDR legt der Hersteller mit der Zweckbestimmung den medizinischen Zweck seines Produkts fest, der mit dieser Festlegung durch den Hersteller zum medizinischen Verwendungszweck des Produkts wird. Die bestimmungsgemäße Verwendung wird ebenfalls vom Hersteller festgelegt und schließt hierbei die Zweckbestimmung ein.*

Anhang 4 – Checklisten zur Antragstellung

Nachfolgend werden die erforderlichen Schritte zur Einreichung eines Antrags zur Durchführung einer klinischen Studie bzw. klinischen Prüfung bei der zuständigen Prüfinstanz für die im Ergebnis der Prüfungsschemata resultierenden Studien- bzw. Prüfungstypen in Form einer Checkliste skizziert. Die Notation der Studien- bzw. Prüfungstypen entspricht derjenigen in Kap. 4 bzw. Kap. 5.

A 4.1 Studientyp kST#1: Klinische Studie nach BO-Ä außerhalb MDR

Vorbemerkung

Die Anforderungen der lokal zuständigen Ethik-Kommissionen können variieren. Daher sind in jedem Fall die Informationen auf der Webseite der zuständigen Ethik-Kommission einzubeziehen. Auf den Webseiten der Ethik-Kommissionen finden sich zudem Hinweise, ob der Antrag nur elektronisch oder zusätzlich in Papierform einzureichen ist.

Für multizentrische Studien hat der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen ein neues Verfahren zur **koordinierten Bearbeitung** entwickelt und unter akek.de veröffentlicht. Allerdings nehmen noch nicht alle Ethik-Kommissionen an dem koordinierten Verfahren teil.

I. Erforderliche Aktivitäten und Unterlagen zur Antragstellung

Anschreiben im Rahmen des Antrags an die zuständige Ethik-Kommission

Dokumente als Anlagen zum Ethikantrag oder Teilabschnitte des Ethikantrags entsprechend den lokalen Anforderungen (die Beratungspflicht ist in den Berufsordnungen der einzelnen Länder unterschiedlich ausgestaltet)

Studienprotokoll

Deutschsprachige Synopse bei englischsprachigem Studienprotokoll

Geplante Fallzahl mit Begründung (sofern nicht im Studienprotokoll dargestellt)

Explizite Darstellung der Verfahren, die nicht ausschließlich der ärztlichen Praxis entsprechen

Stellungnahme, dass keine zusätzlichen invasiven oder belastenden Untersuchungen durchgeführt werden

Nutzen-/Risikoabwägung (sofern nicht im Studienprotokoll dargestellt)

ggf. Unterlagen zum Nachweis der CE-Kennzeichnung der eingesetzten Medizinprodukte, wenn nicht im Studienprotokoll dargelegt wird, dass es sich um ein zugelassenes, in der Routine eingesetztes MP handelt

ggf. Gebrauchsanweisung(en) zu den eingesetzten Medizinprodukten, wenn nicht im Studienprotokoll dargelegt wird, dass es sich um ein zugelassenes, in der Routine eingesetztes MP handelt

Darlegung der Erfahrungen der Anwender im Gebrauch der Medizinprodukte

Probanden-/Patienteninformation inkl. Angaben zum Datenschutz

Muster Einwilligungserklärung für Studienteilnehmer

Angaben zum Datenschutz, sofern nicht in der Patienteninformation enthalten

ggf. Fragebögen für Probanden /Patienten

Datenerhebungsbogen oder Ausdruck des elektronischen Erhebungsbogens (eCRF)

Liste der beteiligten Studienzentren bei multizentrischen Studien, sofern nicht Bestandteil des Studienprotokolls

Liste der Prüfer, für die der Antrag auf Beratung gestellt werden soll

Lebenslauf für die Prüfer, für die der Antrag gestellt wird

ggf. vertragliche Vereinbarungen mit dem Studienzentrum

ggf. Vollmacht des Sponsors /Studieninitiators /CRO, wenn der Antrag stellvertretend für die teilnehmende(n) Person(en) gestellt wird

ggf. Kostenübernahmeerklärung

Zustimmung der Klinikleitung

II. Anforderungen, die vor Beginn der Studie erfüllt sein müssen

Votum der Ethik-Kommission und ggf. erforderliche Zweitvoten liegen vor.

Die Studie ist registriert, z. B. im Deutschen Register Klinischer Studien ([DRKS](#)).

A 4.2 Prüfungstyp kPT#1: Klinische Prüfung nach Art 62 ff. MDR

Vorbemerkung

Es ist ein einziger Antrag für Ethik-Kommission und Bundesoberbehörde über das Deutsche Medizinprodukte-Informationssystem und Datenbanksystem (**DMIDS**) zu stellen.

Der Antrag wird bei Erstantrag automatisch an die zuständige Ethik-Kommission weitergeleitet.



Achtung! Es erfolgt keine automatische Weiterleitung an BfArM nach Stellungnahme durch die Ethik-Kommission!

Die Anforderungen der Art. 62 – 81 MDR und des Anhangs XV MDR sowie der §§ 20 – 46 MPDG und §§ 62 – 63 und 65 – 67 MPDG sind zu erfüllen. Die Vorschriften der DIN EN ISO 14155:2021 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis“ sind zu beachten (Anhang XV Nr. 2.7 MDR).

Für diesen Prüfungstyp muss es einen Sponsor oder einen bevollmächtigten Vertreter desselben mit Sitz in einem der Mitgliedsstaaten der EU geben.

Hierbei ist zu unterscheiden, ob es sich

1. um das verkürzte Antragsverfahren für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten der Klasse I oder nicht-invasive Medizinprodukte der Klasse IIa nach § 31 Abs. 1 MPDG oder
2. um das Antragsverfahren bei invasiven Medizinprodukten der Klasse IIa bzw. bei Medizinprodukten der Klasse IIb oder Klasse III nach § 31 Abs. 2 MPDG handelt.

I. Erforderliche Aktivitäten und Unterlagen zur Antragstellung

Registrierung bei **DMIDS** (Webseite BfArM) (nur bei Erstantrag erforderlich)

Ermittlung der zuständigen Landesbehörden für Prüfstellen und Sponsoren sowie der zuständigen Ethik-Kommissionen für Prüfer

► *Die Landesbehörden und Ethik-Kommissionen sind im Formular hinterlegt, müssen allerdings anhand der **Adressen** und weiteren Informationen (z. B. universitäre Einrichtung) ausgewählt werden.*

Antrag über DMIDS (Webseite BfArM)

► *EUDAMED-Nr. wird von DMIDS vergeben.*

Dokumente als Anlagen zum Antrag oder als Bestandteil des Handbuchs bzw. Prüfplans

Prüfplan gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 3 MDR

Handbuch des klinischen Prüfers gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 2 MDR

Zusammenfassung (Synopsis) des Prüfplans in Deutsch gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 1.11 MDR

Beschreibung der Prozedur/Untersuchungsmethoden gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 2.8 MDR

präklinische Bewertung gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 2.3 MDR

(vorläufige) Gebrauchsanweisung und Herstellerangaben zur Installation, Wartung und Handhabung gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 2.2 MDR

Liste der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 2.7 MDR

Risikoanalyse- und bewertung gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 2.5 MDR

zusammenfassende Risikobeurteilung

Sicherheitsberichterstattung gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 3.14 MDR

Versicherung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen, Anhang XV Kap. II Nr. 4.1 MDR

► *Eine unterzeichnete Erklärung der natürlichen oder juristischen Person, die für die Herstellung des Prüfprodukts verantwortlich ist, dass das betreffende Produkt mit Ausnahme der Punkte, die Gegenstand der klinischen Prüfung sind, den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen entspricht und dass hinsichtlich dieser Punkte alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers getroffen wurden.*

Plan zur Weiterbehandlung von Prüfungsteilnehmern, Anhang XV Kap. II Nr. 3.16 MDR

ggf. Vollmacht für Vertreter des Sponsors, Anhang XV Kap. II Nr. 3.1.2 MDR

Angaben Eignung Prüfstelle, Anhang XV Kap. II Nr. 1.13 MDR

► *Die Räumlichkeiten, in denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, müssen für die klinische Prüfung geeignet sein und den Räumlichkeiten, in denen das Produkt verwendet werden soll, ähneln (Art. 62 Abs. 7 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1 Nr. 5 MPDG).*

Nachweise der Qualifikation der Prüfer, Anhang XV Kap. II Nr. 1.13 MDR i.V.m. § 30 MPDG

Angaben Qualifikation sonstige Personen, die das Medizinprodukt anwenden

Probanden-/Patienteninformation, Einverständniserklärung, Anhang XV Kap. II Nr. 4.4 MDR einschließlich Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten entsprechend § 29 MPDG

ggf. Rechtfertigung Einbeziehung besonders vulnerabler Gruppen, vgl. Art. 62 Abs. 4 MDR i.V.m. Art. 64–68 MDR

Versicherung nach Anhang XV Kap. II Nr. 4.3 MDR i.V.m. § 26 MPDG

Erklärung zur finanziellen Beeinflussung/Abhängigkeit der Prüfungsteilnehmer gemäß Art. 62 Abs. 4 k MDR

Erklärung Datenschutz, Anhang XV Kap. II Nr. 4.5 MDR inklusive Verarbeitung und Pseudonymisierung personenbezogener Daten entsprechend § 65 MPDG

Finanzierung der klinischen Prüfung/wesentliche Vertragsinhalte, Anhang XV Kap. II Nr. 3.1.4 MDR

Bedingungen und Verfahren zu Nachbeobachtung, Aussetzung, Abbruch, Anhang XV Kap. II Nr. 3.15 MDR

Plan zur klinischen Bewertung, Anhang XV Kap. II Nr. 1.5 MDR

Informationen zum Arzneimittel, Gewebe oder Derivat, Anhang XV Kap. II Nr. 2.6 MDR (nur bei Kombinationsprodukten u. Ä.)

Verzeichnis Technische Dokumentation, Anhang XV Kap. II Nr. 3.18 MDR

Anlagencheck anhand Liste in [DMIDS](#)

II. Anforderungen, die vor Beginn der klinischen Prüfung erfüllt sein müssen

Zustimmendes Votum der Ethik-Kommission liegt vor. Antrag aktiv weiterleiten an BfArM!

Genehmigung BfArM liegt vor.

Ein Prozess für eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen entsprechend § 66 MPDG ist festgelegt.

Ein Prozess zur Umsetzung der Meldepflichten des Prüfers oder Hauptprüfers (§ 63 MPDG) ist eingerichtet.

Die klinische Prüfung ist registriert, z. B. im Deutschen Register Klinischer Studien ([DRKS](#)).

Wesentliche Änderungen gemäß Art. 75 MDR an der klinischen Prüfung müssen über das DMIDS gemeldet werden. Das Verfahren ist in §§ 40 – 42 MPDG geregelt.

A 4.3 Prüfungstyp kPT#2: Sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i.V. m. § 47 Abs. 1, Abs. 2 MPDG mit zusätzlichen invasiven bzw. belastenden Verfahren oder mit nicht CE-zertifizierten Prüfprodukten oder mit CE-zertifizierten Prüfprodukten außerhalb ihrer Zweckbestimmung

Vorbemerkung

Die gute klinische Praxis (DIN EN ISO 14155:2021 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis) sollte eingehalten werden.

Für diese Prüfungsart muss es einen Sponsor oder einen bevollmächtigten Vertreter desselben mit Sitz in einem der Mitgliedsstaaten der EU geben.

I. Erforderliche Aktivitäten und Unterlagen zur Antragstellung

Registrierung bei **DMIDS** (Webseite BfArM) (nur bei Erstantrag erforderlich)

Ermittlung der zuständigen Landesbehörden für Prüfstellen und Sponsoren sowie zuständigen Ethik-Kommissionen für Prüfer

► *Die Landesbehörden und Ethik-Kommissionen sind im Formular hinterlegt, müssen allerdings anhand der **Adressen** und weiteren Informationen (z. B. universitäre Einrichtung) ausgewählt werden.*

Antrag über DMIDS (Webseite BfArM)

Dokumente als Anlagen zum Antrag oder als Bestandteil des Handbuchs bzw. Prüfplans

Prüfplan, Anhang XV Kap. II Nr. 3 MDR

Handbuch des klinischen Prüfers, Anhang XV Kap. II Nr. 2 MDR

Synopse des Prüfplans in Deutsch, Anhang XV Kap. II Nr. 1.11 MDR

Beschreibung der Prozedur/Untersuchungsmethoden, Anhang XV Kap. II Nr. 2.8 MDR

Die vorklinische Bewertung, Anhang XV Kap. II Nr. 2.3 MDR

Gebrauchsanweisung, Anhang XV Kap. II Nr. 2.2 MDR

Risikoanalyse und -bewertung, Anhang XV Kap. II Nr. 2.5 MDR

Versicherung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang XV Kap. II Nr. 4.1 MDR oder CE-Zertifikat

► *Eine unterzeichnete Erklärung der natürlichen oder juristischen Person, die für die Herstellung des Prüfprodukts verantwortlich ist, dass das betreffende Produkt mit Ausnahme der Punkte, die Gegenstand der klinischen Prüfung sind, den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen entspricht und dass hinsichtlich dieser Punkte alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers getroffen wurden.*

Plan zur Weiterbehandlung, Anhang XV Kap. II Nr. 3.16 MDR

ggf. Vollmacht für Vertreter des Sponsors, Anhang XV Kap. II Nr. 3.1.2 MDR

Angaben Eignung Prüfstelle, Anhang XV Kap. II Nr. 1.13 MDR

► *Angaben zu den Räumlichkeiten, in denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll. Diese müssen für die klinische Prüfung geeignet sein und den Räumlichkeiten, in denen das Produkt verwendet werden soll, ähneln (Art. 62 Abs. 7 MDR i. V. m. § 47 Abs. 1 Nr. 5 MPDG)*

Nachweise der Qualifikation der Prüfer, Anhang XV Kap. II Nr. 1.13 MDR i. V. m. § 30 MPDG

Angaben Qualifikation sonstiger Personen, die das Medizinprodukt anwenden

Probanden-/Patienteninformation, Einverständniserklärung, Anhang XV Kap. II Nr. 4.4 MDR einschließlich Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten entsprechend § 29 MPDG

ggf. Rechtfertigung Einbeziehung besonders vulnerabler Gruppen, vgl. Art. 62 Abs. 4 MDR i. V. m. Art. 64–68 MDR

Versicherung nach Anhang XV Kap. II Nr. 4.3 MDR i. V. m. § 26 MPDG

Erklärung Datenschutz, Anhang XV Kap. II Nr. 4.5 MDR inklusive Verarbeitung und Pseudonymisierung personenbezogener Daten entsprechend § 65 MPDG

Finanzierung der klinischen Prüfung/wesentliche Vertragsinhalte, Anhang XV Kap. II Nr. 3.1.4 MDR

Bedingungen und Verfahren Nachbeobachtung, Aussetzung, Abbruch, Anhang XV Kap. II Nr. 3.15 MDR

Anlagencheck anhand Liste in [DMIDS](#)

II. Anforderungen, die vor Beginn der sonstigen klinischen Prüfung erfüllt sein müssen

Zustimmendes Votum der Ethik-Kommission liegt vor. Dann Antrag aktiv weiterleiten an BfArM!

Ein Prozess für eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen entsprechend § 66 MPDG ist festgelegt.

Die sonstige klinische Prüfung ist registriert, z. B. im Deutschen Register Klinischer Studien ([DRKS](#)).

Ein Prozess zur Umsetzung der Meldepflichten des Prüfers oder Hauptprüfers (§ 63 MPDG) und von Meldungen des Sponsors (§ 64 MPDG) ist eingerichtet.

Änderungen der sonstigen klinischen Prüfung müssen bei der Ethik-Kommission eingereicht werden. Das Verfahren ist in §§ 54–59 MPDG geregelt.

A 4.4 Prüfungstyp kPT#3: Sonstige klinische Prüfung nach Art. 82 MDR i. V. m. § 47 Abs. 3 MPDG mit CE-gekennzeichnetem Medizinprodukt im Rahmen seiner Zweckbestimmung ohne zusätzliche invasive oder belastende Verfahren

Vorbemerkung

Eine Beratung bei der zuständigen Ethik-Kommission ist nach Berufsordnung erforderlich. Es ist umstritten und wird in Europa unterschiedlich ausgelegt, ob Art. 82 Abs. 1 MDR (im Wortlaut: „Klinische Prüfungen, die nicht zu einem der in Art. 62 Abs. 1 MDR genannten Zwecke durchgeführt werden, müssen den Bestimmungen des Art. 62 Abs. 2, Abs. 3, Abs. 4 b, c, d, f, h und I und Abs. 6 MDR genügen.“) auch für sonstige klinische Prüfungen nach Art. 82 MDR i. V. m. § 47 Abs. 3 MPDG ohne zusätzliche invasive oder belastende Verfahren gilt.

Die gute klinische Praxis (DIN EN ISO 14155:2021 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis) sollte eingehalten werden.

Die Anforderungen der lokal zuständigen Ethik-Kommissionen können variieren (Check Webseite der zuständigen Ethik-Kommission). Für multizentrische Studien hat der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen ein neues [koordiniertes Verfahren](#) entwickelt.

I. Erforderliche Aktivitäten und Unterlagen zur Antragstellung

Anschreiben im Rahmen des Antrags an die zuständige Ethik-Kommission

Studienprotokoll

deutschsprachige Synopse bei englischsprachigen Protokollen

geplante Fallzahl mit Begründung (sofern nicht im Studienprotokoll dargestellt)

explizite Darstellung der Verfahren, die nicht ausschließlich der ärztlichen Praxis entsprechen

Stellungnahme, dass keine zusätzlichen invasiven oder belastenden Untersuchungen durchgeführt werden

Nutzen-/Risikoabwägung (sofern nicht im Studienprotokoll dargestellt)

Unterlagen zum Nachweis der CE-Kennzeichnung der eingesetzten Medizinprodukte

Gebrauchsanweisung(en) zu den eingesetzten Medizinprodukten

Probanden-/Patienteninformation

Einwilligungserklärung

Angaben zum Datenschutz

ggf. Fragebögen für Probanden /Patienten

Datenerhebungsbögen oder Ausdruck des eCRF

Liste der beteiligten Studienzentren bei multizentrischen Studien

Liste der Prüfer, für die der Antrag auf Beratung gestellt werden soll

Lebenslauf für die Prüfer, für die der Antrag gestellt wird

Darlegung der Erfahrungen der Anwender im Gebrauch des Medizinprodukts

vertragliche Vereinbarungen mit dem Studienzentrum (inkl. Angabe zu Honoraren)

ggf. Vollmacht des Studieninitiators/CRO, wenn der Antrag stellvertretend für die teilnehmende(n) Prüfer gestellt wird

Kostenübernahmeerklärung

Zustimmung der Klinikleitung

II. Anforderungen, die vor Beginn der Studie erfüllt sein müssen

Votum der Ethik-Kommission und ggf. erforderliche Zweitvoten liegen vor.

Die Studie ist registriert, z. B. im Deutschen Register Klinischer Studien ([DRKS](#)).

A 4.5 Prüfungstyp kPT#4: Klinische Prüfung nach Art 74 Abs. 1 MDR mit zusätzlichen invasiven oder belastenden Untersuchungen

Vorbemerkung

Für klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gelten Art. 62 Abs. 4 b bis k und m MDR, die Art. 75 bis 77 MDR und Art. 80 Abs. 5 MDR sowie die einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XV MDR. Die gute klinische Praxis (DIN EN ISO 14155:2021 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis) muss eingehalten werden (Anhang XV Kap. I Nr. 2.7 MDR).

Für diese Prüfungsart muss es einen Sponsor oder einen bevollmächtigten Vertreter desselben mit Sitz in einem der Mitgliedsstaaten der EU geben.

I. Erforderliche Aktivitäten und Unterlagen zur Antragstellung

Registrierung bei **DMIDS** (Webseite BfArM)

Ermittlung der zuständigen Landesbehörden für Prüfstellen und Sponsoren sowie zuständigen Ethik-Kommissionen für Prüfer

► *Die Landesbehörden und Ethik-Kommissionen sind im Formular hinterlegt, müssen allerdings anhand der **Adressen** und weiteren Informationen (z. B. universitäre Einrichtung) ausgewählt werden.*

Antrag über DMIDS (Webseite BfArM)

Dokumente als Anlagen zum Antrag oder als Bestandteil des Handbuchs bzw. Prüfplans

Prüfplan, Anhang XV Kap. II Nr. 3 MDR

Handbuch des klinischen Prüfers, Anhang XV Kap. II Nr. 2 MDR

Synopse des Prüfplans in Deutsch, Anhang XV Kap. II Nr. 1.11 MDR

Beschreibung der Prozedur/Untersuchungsmethoden, Anhang XV Kap. II Nr. 2.8 MDR

die vorklinische Bewertung, Anhang XV Kap. II Nr. 2.3 MDR

Gebrauchsanweisung, Anhang XV Kap. II Nr. 2.2 MDR

Risikoanalyse und -bewertung, Anhang XV Kap. II Nr. 2.5 MDR

Versicherung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen, Anhang XV Kap. II Nr. 4.1 MDR oder CE-Zertifikat

► *Eine unterzeichnete Erklärung der natürlichen oder juristischen Person, die für die Herstellung des Prüfprodukts verantwortlich ist, dass das betreffende Produkt mit Ausnahme der Punkte, die Gegenstand der klinischen Prüfung sind, den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen entspricht und dass hinsichtlich dieser Punkte alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers getroffen wurden.*

Plan zur Weiterbehandlung der Prüfungsteilnehmer, Anhang XV Kap. II Nr. 3.16 MDR

ggf. Vollmacht für Vertreter des Sponsors, Anhang XV Kap. II Nr. 3.1.2 MDR

Angaben zur Eignung der Prüfstelle, Anhang XV Kap. II Nr. 1.13 MDR

► *Die Räumlichkeiten, in denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, müssen für die klinische Prüfung geeignet sein und den Räumlichkeiten, in denen das Produkt verwendet werden soll, ähneln (Art. 62 Abs. 7 MDR i.V.m. § 47 Abs. 1 Nr. 5 MPDG).*

Nachweise der Qualifikation der Prüfer, Anhang XV Kap. II Nr. 1.13 MDR i.V.m. § 30 MPDG

Angaben Qualifikation sonstiger Personen, die das Medizinprodukt anwenden

Probanden- /Patienteninformation, Einverständniserklärung, Anhang XV Kap. II Nr. 4.4 MDR einschließlich Einwilligung in die Verarbeitung personenbezogener Daten entsprechend § 29 MPDG

ggf. Rechtfertigung Einbeziehung besonders vulnerabler Gruppen, vgl. Art. 62 Abs. 4 MDR i.V.m. Art. 64 – 68 MDR

Versicherung nach Anhang XV Kap. II Nr. 4.3 MDR i.V.m. § 26 MPDG

Erklärung zur finanziellen Beeinflussung/Abhängigkeit der Prüfungsteilnehmer.

Erklärung Datenschutz, Anhang XV Kap. II Nr. 4.5 MDR inklusive Verarbeitung und Pseudonymisierung personenbezogener Daten entsprechend § 65 MPDG

Finanzierung der klinischen Prüfung/wesentliche Vertragsinhalte, Anhang XV Kap. II Nr. 3.1.4 MDR

Bedingungen und Verfahren Nachbeobachtung, Aussetzung oder Abbruch, Anhang XV Kap. II Nr. 3.15 MDR

Plan zur klinischen Bewertung, Anhang XV Kap. II Nr. 1.5 MDR

Informationen zum Arzneimittel, Gewebe oder Derivat, Anhang XV Kap. II Nr. 2.6 MDR (nur bei Kombinationsprodukten u. Ä.)

Verzeichnis Technische Dokumentation, Anhang XV Kap. II Nr. 3.18 MDR

Anlagencheck anhand Liste in [DMIDS](#)

II. Anforderungen, die vor Beginn der Studie erfüllt sein müssen

Zustimmendes Votum der Ethik-Kommission liegt vor. Dann Antrag weiterleiten an das BfArM!

30-Tagesfrist nach Anzeige beim BfArM ist ohne Widerspruch abgelaufen.

Ein Prozess für eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen entsprechend § 66 MPDG ist festgelegt.

Die Studie ist registriert, z. B. im Deutschen Register Klinischer Studien ([DRKS](#)).

Verfahren zur Einhaltung der Informationspflichten des Sponsors am Ende oder bei vorübergehender Aussetzung oder vorzeitigem Abbruch einer klinischen Prüfung nach Art. 77 MDR ist aufgesetzt.

Für Meldungen von Vorkommnissen bei klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gemäß Art. 74 Abs. 1 MDR gelten die Vigilanz-Bestimmungen der Art. 87 MDR (Meldung von schwerwiegenden Vorkommnissen und Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld), Art. 88 MDR (Meldung von Trends), Art. 89 MDR (Analyse schwerwiegender Vorkommnisse und Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld) und Art. 90 MDR (Analyse der Vigilanz-Daten). Nach Art. 91 MDR sollen weitere Rechtsakte Durchführungsdetails regeln (Art. 80 Abs. 5 MDR). Des Weiteren gilt die Aufzeichnungs- und Meldepflicht von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Rahmen der klinischen Prüfung nach Art. 80 Abs. 6 der MDR.

Wesentliche Änderungen gemäß Art. 75 MDR an der klinischen Prüfung müssen über das DMIDS gemeldet werden. Das Verfahren ist in §§ 40–42 MPDG geregelt.

Anhang 5 – Strategischer BMBF-Dialog

Der Strategische BMBF-Dialog „Klinische Studien mit Medizinprodukte-Innovationen“ wurde Anfang 2022 vom BMBF initiiert. Er fand online auf dem vom BMBF-initiierten Nationalen Community-Portal Medtec Online unter [medteconline.de](https://www.medteconline.de) statt und wurde von der innoVance GmbH inhaltlich vorbereitet, organisiert, moderiert und dokumentiert.

Klinische Machbarkeitsstudien waren bislang ein fester Bestandteil des Innovationsprozesses in der Medizintechnik und insbesondere auch der Forschungs- und Innovationsförderung. Der Nachweis der klinischen Machbarkeit ist ein gern gewählter Meilenstein in der Innovationsförderung. Denn er markiert den Übergang von der Forschung in die Produktentwicklung.

Mit Inkrafttreten der MDR im Mai 2021 hat sich die Rechtslage bei klinischen Machbarkeitsstudien mit innovativen Medizinprodukten verändert. Bislang zumeist in Form klinischer Studien nach dem ärztlichen Berufsrecht gehandhabt, unterfallen produktzentrierte klinische Machbarkeitsstudien nunmehr durchweg dem Geltungsbereich des Medizinprodukterechts. Dies hat die erwartbare Folge, dass es zu einer Vorverlagerung und zugleich Erhöhung der regulatorischer Anforderungen in die Forschungsphase kommt, mit potenziell erheblichen Folgen für das Innovationsgeschehen und die Innovationsförderung.

Vor diesem Hintergrund hat das BMBF im Rahmen des o. g. Strategischen Dialogs die Fokusgruppe „Klinische Machbarkeitsstudien“ ins Leben gerufen, die – bestehend aus Vertreterinnen und Vertretern von Ministerien, Behörden, Ethik-Kommissionen und spezialisierten öffentlichen wie privaten Dienstleistern sowie Fachanwälten – in drei Sitzungen Handlungsbedarfe, Handlungsempfehlungen und Lösungsansätze diskutiert und erarbeitet hat.

Als zentralen Handlungsbedarf hat die Fokusgruppe identifiziert, die notwendige Transparenz hinsichtlich der regulatorischen Einordnung von klinischen Machbarkeitsstudien mit Medizinprodukten für Antragsteller und Prüfinstanzen zu schaffen und so einen Beitrag zu einer einheitlichen Rechtsauffassung und Auslegungspraxis aller Beteiligten zu leisten.

Eine Umfrage unter den Ethik-Kommissionen mit freundlicher Unterstützung des Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen e. V. und der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS / ZKS) mit freundlicher Unterstützung der Geschäftsstelle des KKS-Netzwerks verdeutlichte den Bedarf nach einer Hilfestellung zur Auslegungspraxis.

Als zentrale Handlungsempfehlung hat die Fokusgruppe daher die Erarbeitung des vorliegenden Leitfadens zur regulatorischen Einordnung empfohlen, der vom Autorenteam der innoVance GmbH nach Abschluss der Dialogphase ausgearbeitet und von Mitgliedern der Fokusgruppe einem ausgiebigen Review unterzogen wurde. Kern des Leitfadens sind die Prüfschemata zur Qualifizierung und Typisierung von klinischen Studien mit Medizinprodukten, die noch in der Dialogphase in Gruppensitzungen und Einzelgesprächen mit allen Mitgliedern der Fokusgruppe erarbeitet und konsentiert wurden.

Version 0.9 vom 22. Juni 2023

Änderungen gegenüber der Version 0.9 vom 14. April 2023**Redaktionelle Änderungen**

• Seiten 91, 93, 95, 99