

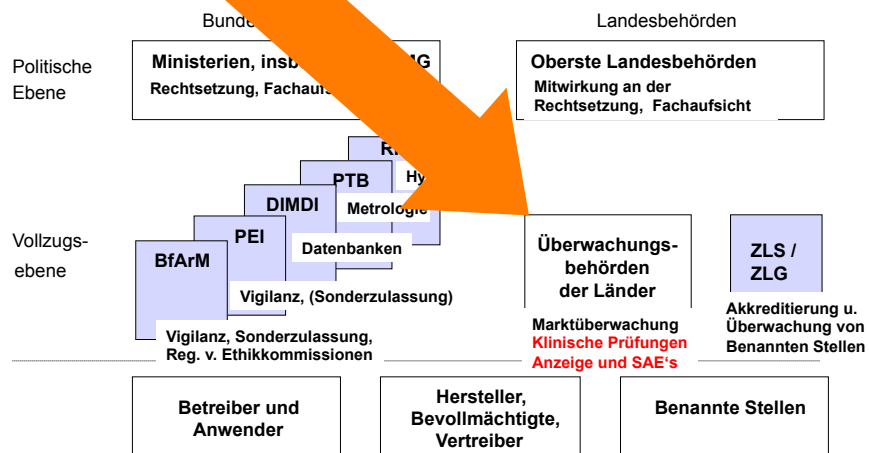
Die Änderungen zu Klinischen Prüfungen im Medizinproduktegesetz (MPG)



Dirk Wetzel, Bonn, April 2010
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Tel.: +49-228-207 5235
Fax: +49-228-207-5300

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Verteilung der Verantwortlichkeiten zuvor, Anzeigeverfahren



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Regelungen des MPG § 6 Nr. 1 und 2 CE-Kennzeichnung

(1) Medizinprodukte, mit Ausnahme von Sonderanfertigungen, Medizinprodukten aus Eigenherstellung, Medizinprodukten gemäß § 11 Abs. 1 sowie Medizinprodukten, die zur klinischen Prüfung oder In-vitro-Diagnostika, die für Leistungsbewertungszwecke bestimmt sind, dürfen in Deutschland nur in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit einer CE-Kennzeichnung versehen sind. ...

(2) Mit der CE-Kennzeichnung dürfen Medizinprodukte nur versehen werden, wenn die Grundlegenden Anforderungen nach § 7, erfüllt sind und ein für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenes Konformitätsbewertungsverfahrendurchgeführt worden ist.

Regelungen des MPG § 3 Nr. 10 Zweckbestimmung

10. Zweckbestimmung ist die Verwendung, für die das Medizinprodukt in der Kennzeichnung, der Gebrauchsanweisung oder den Werbematerialien nach den Angaben des in Nummer 15 genannten Personenkreises bestimmt ist.

Und

§ 2 der MP Betreiber Verordnung

Medizinprodukte dürfen nur ihrer Zweckbestimmung entsprechend...
errichtet, betrieben, angewendet und in Stand gehalten werden

Die Zweckbestimmung erfolgt durch den Hersteller und wird spezifiziert durch die Indikationen, Kontraindikationen und bekannte Nebenwirkungen, die von diesem zu spezifizieren sind.

Regelungen des MPG § 3 Nr. 8 Sonderanfertigungen

8. Sonderanfertigung ist ein Medizinprodukt, das nach schriftlicher Verordnung nach spezifischen Auslegungsmerkmalen eigens angefertigt wird und zur ausschließlichen Anwendung bei einem namentlich benannten Patienten bestimmt ist. Das serienmäßig hergestellte Medizinprodukt, das angepasst werden muss, um den spezifischen Anforderungen des Arztes, Zahnarztes oder des sonstigen beruflichen Anwenders zu entsprechen, gilt nicht als Sonderanfertigung

Auch für diese gelten die Grundlegenden Anforderungen !
Sie tragen kein CE-Kennzeichen, sind aber mit eindeutigen Hinweisen versehen.

Regelungen des MPG § 3 Nr. 21 Produkte aus Eigenherstellung

21. Medizinprodukte aus Eigenherstellung sind Medizinprodukte einschließlich Zubehör, die in einer Gesundheitseinrichtung hergestellt und angewendet werden, ohne dass sie in den Verkehr gebracht werden oder die Voraussetzungen einer Sonderanfertigung nach Nummer 8 erfüllen.

Auch für diese gelten die Grundlegenden Anforderungen, sie durchlaufen jedoch keine Konformitätsbewertungsverfahren und (brauchen) tragen das CE-Kennzeichen nicht!

Begriffsdefinition Klinische Prüfung

Klinische Prüfung nach DIN EN ISO 14155-1 Ziffer 3.4:
„eine geplante systematische Studie an Versuchspersonen, die vorgenommen wird um die Sicherheit und oder Leistungsfähigkeit eines Medizinprodukts zu überprüfen“

Der Begriff ist jedoch nicht gesetzlich definiert. In diesem Sinne würden jedoch auch einige sog. Anwendungsbeobachtungen (Register) und wissenschaftlich bedingte Studien als Klinische Prüfungen anzusehen sein.

Regelungen des MPG und der RI 93/42/ EWG: Produkte für Klinische Prüfungen

Diese tragen im Allgemeinen keine CE-Kennzeichnung und sind mit dem Hinweis: Nur für klinische Prüfungen“ zu versehen. So ist der Verwendungszweck klar begrenzt. Es gibt keinen anderen gesetzlich zulässigen Abgabezweck (für den klinischen Einsatz) für nicht CE-gekennzeichnete Produkte als diesen, auch nicht für Prototypen, Leihgaben, Produkten zu Forschungszwecken oder ähnliches.

RI 93/42 Anhang I Ziffer 13.3
Aber dies ist eine Bestimmung im Anhang I, Grundlegende Anforderungen, aber § 23 b MPG n.F. Ausnahmeregelung

Regelungen des MPG § 23 Ausnahmeregelung zuvor

§ 23 Ausnahmen zur klinischen Prüfung

Die Bestimmungen der §§ 20 und 21 finden keine Anwendung, wenn eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten durchgeführt wird, die nach den §§ 6 und 10 die CE-Kennzeichnung tragen dürfen, es sei denn, diese Prüfung hat eine andere Zweckbestimmung des Medizinproduktes zum Inhalt oder es werden zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt.

Gilt also nicht für Produkte, die kein CE-Kennzeichen tragen (dürfen). Es wäre zu klären (im Einzelfall) ob Register unter diese Ausnahmeregelung fallen. Sicherlich gilt dies für MP die im Rahmen ihrer Zweckbestimmung (diagnostisches Röntgen) eingesetzt werden.

Regelungen des MPG §§ 20, 21 GCP ähnliche Regelungen zuvor

§ 20 Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung

(1) Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

§ 21 Besondere Voraussetzungen zur klinischen Prüfung

Auf eine klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, findet § 20 Abs. 1 bis 3 sowie 6 bis 8 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Medizinproduktes nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern.

Regelungen des MPG §§ 20, 21 GCP ähnliche Regelungen zuvor

Es gilt die Pflicht zu u.a.:

Anzeige bei der Überwachungsbehörde
Genehmigung durch eine registrierte Ethikkommission
Probandeneinwilligung
Prüfplan
Dokumentation
Probandenversicherung

Regelungen des MPG alte Fassung, Sicherheitsstandards der Produkte

§ 22 Durchführung der klinischen Prüfung

Neben den §§ 20 und 21 gelten für die Durchführung klinischer Prüfungen von aktiven implantierbaren Medizinprodukten auch die Bestimmungen der Nummer 2.3 des Anhangs 7 der Richtlinie 90/385/EWG und für die Durchführung klinischer Prüfungen von sonstigen Medizinprodukten die Bestimmungen der Nummer 2.3 des Anhangs X der Richtlinie 93/42/EWG.

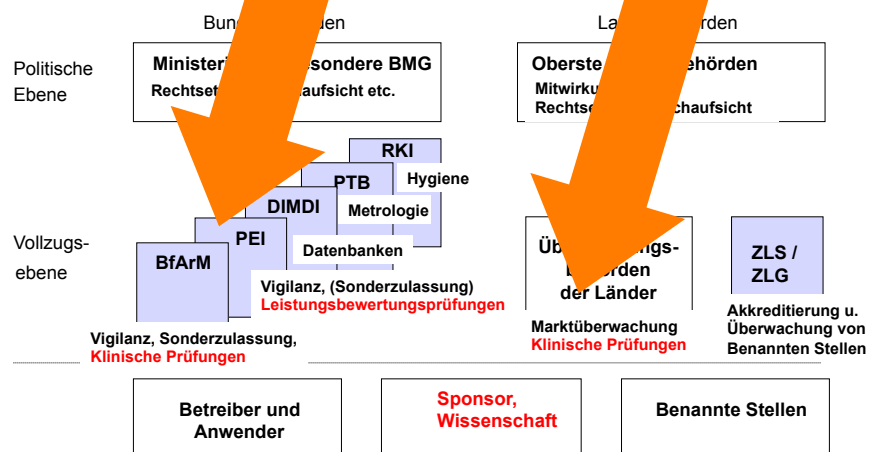
Aus diesen Regelungen ergab sich, dass die Produkte alle sicherheitstechnischen Eigenschaften aufweisen müssen. Fehlen dürfen lediglich die (klinischen) Aspekte, die Gegenstand der Studie sind. Im MPG neue Fassung finden sich die Bestimmungen in der Auflistung des § 20 (1) 1. bis 9. und § 22 a (3)

OFF-Label Use und Individuelle Heilsversuche

Eine OFF-Label Use, also eine vorgesehene Verwendung außerhalb der Zweckbestimmung des MP befindet sich in Konflikt mit der MP Betreiber Verordnung und bedingt eine „Verlagerung der Haftung auf den Anwender.“ Er ist im MPG nicht vorgesehen.

Der individuelle Heilversuch ist ein „Einsatz einer noch nicht erprobten Therapie“ Er kann somit durch die Zweckbestimmung des MP nicht abgedeckt sein. Er entspricht der ärztlichen Therapiefreiheit, kann jedoch nicht als Ersatz für klinische Prüfungen bei der Bewertung von MP dienen.

Verteilung der Verantwortlichkeiten in Zukunft Genehmigungsverfahren



Vierte Novelle des MPG zum 21.03.2010

Bisher: MPG alt

- § 19 Klinische Bewertung, Leistungsbewertung
- § 20 Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung
- § 21 Besondere Voraussetzungen zur klinischen Prüfung
- § 22 Durchführung der klinischen Prüfung

- § 23 Ausnahmen zur klinischen Prüfung

- § 24 Leistungsbewertungsprüfung

Vierte Novelle: MPG neu

- § 19 Klinische Bewertung, Leistungsbewertung
- **§ 20 Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung**
- § 21 Besondere Voraussetzungen zur klinischen Prüfung
- **§ 22 Verfahren bei der Ethik-Kommission**
- **§ 22a Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde**
- **§ 22b Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung oder der zustimmenden Bewertung**
- **§ 22c Änderungen nach Genehmigung von klinischen Prüfungen**
- § 23 Durchführung der klinischen Prüfung
- **§ 23a Meldungen über Beendigung oder Abbruch von klinischen Prüfungen**
- § 23b Ausnahmen zur klinischen Prüfung
- § 24 Leistungsbewertungsprüfung

Aufgaben der Abteilung 9 des BfArM im Genehmigungsverfahren

“§ 20 Abs. 1 Satz 1:

a) Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung: „Mit der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes darf in Deutschland erst begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 22 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 22a genehmigt hat

Vgl. ISO 14155-1, 6.6

Anmerkung:

Für Medizinprodukte der Klasse III und für implantierbare Medizinprodukte müssen grundsätzlich klinische Prüfungen durchgeführt werden. s. Referentenentwurf S.30 u.46

Aufgaben der Abteilung 9 des BfArM im Genehmigungsverfahren, Ausnahme I

§ 20 Abs. 1 Satz 2 u. 3:

Bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko kann die zuständige Bundesoberbehörde von einer Genehmigung absehen. Das Nähere zu diesem Verfahren wird in einer Rechtsverordnung nach § 37 Abs. 2a geregelt.

Aufgaben der Abteilung 9 des BfArM im Genehmigungsverfahren, Ausnahme II

§ 23 b:

Die §§ 20 bis 23a sind nicht anzuwenden, wenn eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten durchgeführt wird, die nach den §§ 6 und 10 die CE-Kennzeichnung tragen dürfen, es sei denn, diese Prüfung hat eine andere Zweckbestimmung* des Medizinproduktes zum Inhalt oder es werden zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt.

** Die Zweckbestimmung muss nun „sehr genau“ beschrieben werden (Funktion, Indikation, Kontraindikation; siehe S. 53 Referentenentwurf)*

Aufgaben der Abteilung 9 des BfArM im Genehmigungsverfahren, Ausnahme III

§ 24 :

Auf Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika sind die §§ 20 bis 23b entsprechend anzuwenden, wenn

1. eine invasive Probenahme ausschließlich oder in erheblicher zusätzlicher Menge zum Zwecke der Leistungsbewertung eines IVD erfolgt oder
2. im Rahmen der Leistungsbewertungsprüfung zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt werden oder
3. die im Rahmen der Leistungsbewertung erhaltenen Ergebnisse für die Diagnostik verwendet werden sollen, ohne dass sie mit etablierten Verfahren bestätigt werden können.

Prüfungen nach § 20 Abs. 1 Satz 4 Nummer 1, 5, 6 und 8 MPG neu

- „Die KP eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn
1. die **Risiken** durchzuführen sind, bei der sie voraussichtlichen **Bedeutung** des Medizinproduktes für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind. **Durch das BfArM zu prüfen!**
 5. soweit wissenschaftliche Erkenntnisse entsprechende **Risiko/Bedeutung** **Biologische Sicherheit** oder sonstige für die vorgesehene Zwecksetzung durchgeführte **Prüfung**
 6. soweit erforderlich, die **Sicherheitstechnische Unbedenklichkeit** des Medizinproduktes unter Berücksichtigung der Arbeitsschutz- und Unfallvermeidungsvorschriften nachgewiesen wird. **Sicherheitstechnische Unbedenklichkeit**
 8. ein dem Produkt entsprechender **Prüfplan** vorhanden ist. **Prüfplan**

Anforderungen nach § 20 Abs. 1 Satz 4 Nummer 1, 5, 6 und 8 MPG neu

Die KP eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

1. die **Risiken**, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen **Bedeutung** des Medizinproduktes für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind,
5. soweit erforderlich, eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende **biologische Sicherheitsprüfung** oder sonstige für die vorgesehene Zweckbestimmung des Medizinproduktes **erforderliche Prüfung** durchgeführt worden ist,
6. soweit erforderlich, die **sicherheitstechnische Unbedenklichkeit** für die Anwendung des Medizinproduktes unter Berücksichtigung des Standes der Technik sowie der Arbeitsschutz- und Unfallverhütungsvorschriften nachgewiesen wird,
8. ein dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechender **Prüfplan** vorhanden ist

Aufgaben der Abteilung 9 des BfArM im Genehmigungsverfahren, Aufgaben BoB

§ 22a Abs. 2:

Die zuständige Bundesoberbehörde hat die Aufgabe, den Prüfplan und die erforderlichen Unterlagen, insbesondere nach wissenschaftlichen und technischen Gesichtspunkten zu prüfen, ob die Voraussetzungen nach § 20 Abs. 1 Satz 4 Nummer 1, 5, 6 und 8 erfüllt werden.

Aufgaben der Abteilung 9 des BfArM im Genehmigungsverfahren, Versagung BoB

§ 22a Abs. 3:

Die Genehmigung darf nur versagt werden, wenn

1. die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,
2. das Medizinprodukt oder die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die Angaben zum Prüfplan einschließlich der Prüferinformation nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit, Leistung oder Wirkung des Medizinproduktes zu erbringen oder
3. die in § 20 Abs. 1 Satz 4 Nummer 1, 5, 6 und 8 genannten Anforderungen nicht erfüllt sind.

Verfahren des BfArM im Genehmigungsverfahren

- Elektronische Antragsstellung über das DIMDI
- Genehmigung innerhalb von 30 Tagen
- Prüfauftrag ist gesetzlich definiert
- Elektronische Benachrichtigung der Länder über das DIMDI
- Genehmigung wesentlicher Änderungen
- Rücknahme, Widerruf und Ruhen durch das BfArM

Nach Vorliegen der Verordnung zu Klinischen Prüfungen
mit Medizinprodukten sind die Verfahren ggf. noch anzupassen

Verfahren des BfArM im Genehmigungsverfahren II

- Verzicht auf die Genehmigung bei Produkten mit geringem Sicherheitsrisiko
- SAE Bewertung nach den Vorgaben der MPSV
- Übermittlung der Bewertungen an die Länder und Sponsoren
- Statistische Auswertung abgeschlossener Prüfungen

Nach Vorliegen der Verordnung zu Klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten sind die Verfahren ggf. noch anzupassen