

BIOPRO Spezial: Die Klinische Prüfung im Blick

PMS/PMCF – Gewinnung klinischer Daten von CE-gekennzeichneten Medizinprodukten gemäß MDR

Mit dem Inverkehrbringen eines Medizinproduktes muss gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte ein Post-Market-Surveillance-System etabliert werden, das aktiv, systematisch und kontinuierlich Daten über Leistung und Sicherheit eines Produkts erfasst und bewertet. Die Erfassung klinischer Leistung und Sicherheit ist mit einer klinischen Nachbeobachtung verbunden.

Klinische Nachbeobachtung (Post-Market Clinical Follow-up, PMCF) und klinische Leistungsdarstellung erfordern naturgemäß die Erfassung klinischer Daten. Klinische Daten sind die Angaben über die Sicherheit oder Leistung, die im Rahmen der Anwendung eines Produkts üblicherweise am Menschen gewonnen werden. Sie werden daher in der Regel unmittelbar oder mittelbar von Ärztinnen und Ärzten erzeugt und dokumentiert. Wichtige Quellen klinischer Daten sind Daten in Patientenakten oder Registern von Ärzten/Ärztinnen und Klinische Studien initiiert von Ärzten/Ärztinnen oder Herstellern. Werden klinische Daten wissenschaftlich ausgewertet, sprechen Ärzte/Ärztinnen von einer Klinischen Studie – hier stimmt die Wortwahl von Ärzten/Ärztinnen und Wissenschaftlern/-innen bzw. des Gesetzgebers (in Bezug auf Medizinprodukte) nicht immer überein. Eine Klinische Studie kann mit oder ohne studienbedingte Intervention (hier die Anwendung eines Medizinproduktes) durchgeführt werden. Ein PMCF enthält daher grundsätzlich auch eine Klinische Studie.

Für die klinische Nachbeobachtung sind ein PMCF-Plan und ein PMCF-Bericht nach Artikel 61 der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR)¹ im Post-Market-Surveillance-Plan (PMS) (MDR, Artikel 84) und PMS-Report (MDR, Artikel 85 für Klasse-I-Produkte) bzw. Periodic-Safety-Update-Report (PSUR) (MDR, Artikel 86 für Klasse IIa und höher) bzw. der Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP, MDR, Artikel 32 für Klasse III-Produkte/Implantate) abzubilden.

I. Klinische Prüfungen

II. Klinische Studien ohne studienbedingte Intervention

III. Alternativen zu Klinischen Studien

IV. Fazit

I. Klinische Prüfungen

Eine wichtige Untergruppe Klinischer Studien und damit auch möglicher PMCF-Vorhaben können Klinische Prüfungen sein. Wird im Rahmen des PMCF eine Studie explizit zur studienbedingten Anwendung eines Medizinproduktes am Menschen geplant, wird die Studie – insbesondere auch vom Gesetzgeber – als Klinische Prüfung bezeichnet. Weil die Studie geplant wird, verwenden Ärzte/Ärztinnen bei einer Klinischen Prüfung häufig auch den Begriff prospektive (vorausschauende) Studie.

Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten müssen vor ihrem Beginn durch eine Ethikkommission zustimmend bewertet oder beraten und in einem Teil der Fälle von der Bundesoberbehörde genehmigt bzw. ihr angezeigt werden. Darüber hinaus muss das informierte Einverständnis der Probanden/Probandinnen oder Patienten/Patientinnen zur Studienteilnahme und zusätzlich zur Datennutzung vorliegen.²

Rechtliche Grundlage für Klinische Prüfungen ist die MDR, insbesondere Kapitel VI „Klinische Bewertung und klinische Prüfungen“ und Anhang XV, Kapitel II „Mit dem Antrag auf Genehmigung einer Klinischen Prüfung vorzulegende Unterlagen“ in Verbindung mit dem Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG)³, darin insbesondere Kapitel 4 „Klinische Prüfungen und sonstige klinische Prüfungen“.

Klinische Prüfungen ohne Beteiligung der Bundesoberbehörde

Werden PMCF-Vorhaben als Klinische Prüfung geplant, unterliegen sie üblicherweise weiterhin lediglich der Beratungspflicht der Ethikkommission gemäß § 15 BO (Berufsordnung der Ärzte, MBO-Ä⁴) sowie den bereits genannten Einwilligungen der Patienten/Patientinnen.

Denn es handelt sich um Klinische Prüfungen mit bereits CE-gekennzeichneten Medizinprodukten, für welche früher die Ausnahmeregelung zur Genehmigungspflicht des § 23b Medizinproduktegesetz (MPG)⁵ galt. Jetzt fallen sie unter § 47 (3) MPDG.

Der Wortlaut des § 47 MPDG Anforderungen an sonstige klinische Prüfungen lautet wie folgt:

(3) Die Absätze 1 und 2 sind nicht anzuwenden auf eine sonstige klinische Prüfung eines Produktes, das bereits die CE-Kennzeichnung nach Artikel 20 Absatz 1 der Verordnung (EU) 2017/745 trägt, soweit

1. die sonstige klinische Prüfung im Rahmen der von der CE-Kennzeichnung umfassten Zweckbestimmung durchgeführt wird und
2. die Prüfungsteilnehmer über die normalen Verwendungsbedingungen des Produktes hinaus keinen zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden.

Danach entfällt weiterhin die Genehmigungs- und Anzeigepflicht bei der Bundesoberbehörde gemäß den Artikeln 62 ff. der MDR für eine Klinische Prüfung eines CE-gekennzeichneten Produktes, es sei denn, die Klinische Prüfung dient der Bewertung des Produktes außerhalb der von der CE-Kennzeichnung erfassten Zweckbestimmung oder die Klinische Prüfung ist mit studienbedingten zusätzlichen belastenden oder invasiven Verfahren für den Prüfungsteilnehmenden verbunden.

Klinische Prüfungen mit Beteiligung der Bundesoberbehörde

Derartige Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten dienen in der Regel der Erlangung der CE-Kennzeichnung und sind deshalb nur in Ausnahmefällen Teil eines PMCF, weil die CE-Kennzeichnung bei PMCF-Studien bereits vorliegt. Beispiel eines solchen Ausnahmefalles ist die Fortsetzung einer Klinischen Zulassungsprüfung zur Erlangung der CE-Kennzeichnung mittels einer Prä-CE-Studie, um nach CE-Kennzeichnung weitere Daten zu Langzeitwirksamkeit und Sicherheit zu gewinnen (Post-CE-Studie). Sie müssen vor ihrem Beginn durch eine Ethikkommission zustimmend bewertet sowie von der Bundesoberbehörde genehmigt bzw. ihr angezeigt werden und die bereits genannten Einwilligungen der Patienten/Patientinnen sind erforderlich.

Eine weitere Ausnahme ist die Klinische Prüfung mit einem CE-gekennzeichneten Medizinprodukt, die zwar im Rahmen seiner Zweckbestimmung, jedoch mit zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren nach dem Inverkehrbringen durchgeführt wird. Hier gelten wieder die Artikel 62 Absatz 4 Buchstaben b bis k und m, die Artikel 75 bis 77 und Artikel 80 Absatz 5 der MDR sowie die einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XV der MDR in Verbindung mit § 24 ff. MPDG, Artikel 74 Absatz 1 der MDR.

Und eine dritte Ausnahme: Wird die Klinische Prüfung mit einem Produkt, das bereits die CE-Kennzeichnung trägt, außerhalb seiner Zweckbestimmung durchgeführt (z. B. zur Erweiterung der Zweckbestimmung), so greifen ebenfalls wieder die allgemeinen Anforderungen gemäß den Artikeln 62 bis 81 der MDR und Anhang XV Kapitel II der MDR in Verbindung mit § 24 ff. des MPDG, Artikel 74 Absatz 2 MDR.

II. Klinische Studien ohne studienbedingte Intervention

Klinische Studien/PMCF ohne studienbedingte Anwendung des Medizinproduktes, das heißt das Medizinprodukt wird stattdessen im Rahmen der üblichen Krankenversorgung verwendet, werden hier nicht als Klinische Prüfungen bezeichnet – anderenorts wird diese sprachliche Trennung nicht unbedingt durchgeführt, was die Kommunikation nicht gerade erleichtert. Der wissenschaftliche, aber auch der ethische Anspruch und damit auch der Verfahrensanspruch dieser Klinischen Studien ist geringer als bei Klinischen Prüfungen.

Retrospektive Studien

Retrospektiv bedeutet Rückschau: entscheidet man sich für eine retrospektive Studie, existieren die Daten bereits, man schaut auf sie zurück. Und: Sie wurden nicht für die Studie erzeugt. Personenbezogenen Daten, die im Rahmen von nicht studienbedingter Diagnostik und Behandlung erhoben wurden, dürfen in folgenden Fällen von behandelnden Ärzten/Ärztinnen retrospektiv zu Forschungszwecken verarbeitet werden:

- *wenn die betroffene Person in die Verarbeitung ihrer Daten eingewilligt hat oder ein gesetzlicher Erlaubnistatbestand vorliegt.* Das Einholen einer Einwilligungserklärung kann retrospektiv häufig nur mit unverhältnismäßigem Aufwand erreicht werden oder ist gar nicht mehr möglich. § 27 Absatz 1 des Bundesdatenschutz-Anpassungsgesetzes⁶ (ähnlich § 13 Absatz 1 Landesdatenschutzgesetz z. B. Baden-Württemberg⁷) lässt deshalb die Verarbeitung besonderer Kategorien personenbezogener Daten ohne Patienteneinwilligung für wissenschaftliche Forschungszwecke zu, wenn die Verarbeitung zu diesen Zwecken erforderlich ist und die Interessen des Verantwortlichen an der Verarbeitung die Interessen der betroffenen Person an einem Ausschluss der Verarbeitung erheblich überwiegen. Dabei ist zu beachten, dass die genannte retrospektive Erfassung von Patientendaten ohne Einwilligung der Patienten/Patientinnen nur innerhalb der behandelnden Klinischen Einheit (z. B. Krankenhausabteilung) zulässig ist. Bei einer Einzelfallauswertung ist im besonderen Maße die nicht einschränkbare Geltung der ärztlichen Schweigepflicht aus § 203 Strafgesetzbuch zu berücksichtigen. Eine Weitergabe zur Publikation oder zur gemeinsamen Analyse mit den Daten anderer Abteilungen ist nur in anonymisierter Form zulässig. Dies schließt die Datennutzung durch Hersteller ein. Der Verantwortliche hat dies in seinem Antrag auf berufsrechtliche Beratung durch die Ethikkommission entsprechend zu begründen. Die Ethikkommission legt dann einen besonderen Fokus auf die Maßnahmen zur Wahrung der Interessen der betroffenen Person. Eine Beteiligung der Bundesoberbehörde entfällt.
- *Studien mit anonymisierten Daten.* Eine besondere Form retrospektiver Studien sind Studien mit anonymisierten Daten. Sie bedürfen weder einer Patienteneinwilligung noch eine Bewertung oder Meldung an Ethikkommission oder Bundesoberbehörde. Freilich ist die Beurteilung, ob eine Anonymisierung und damit keine Rückverfolgbarkeit tatsächlich vorliegt, im Einzelfall nicht immer einfach. Der auswertende Arzt sollte im Zweifel die berufsrechtliche Beratung der Ethikkommission in Anspruch nehmen.
- *Registerstudien.* Eine weitere besondere Form retrospektiver Studien sind Registerstudien. Dies sind Studien mit Daten, die zuvor über einen längeren Zeitraum in einem Register gesammelt wurden. Die Datensammlung wurde zuvor in der Regel von einer Ethikkommission beurteilt und die Patienten/Patientinnen haben ihr Einverständnis zur Datensammlung gegeben. Ausnahmen sind Register zur Qualitätssicherung, die weder eines Patienteneinverständnisses noch eines Ethikkommissionsvotums bedürfen. Dazu gehören beispielsweise Studien für den jährlichen „Strukturierten Qualitätsbericht“ eines Krankenhauses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nr. 3 Sozialgesetzbuch V. Eine Weitergabe zur Publikation oder zur gemeinsamen Analyse mit den Daten anderer Abteilungen ist nur in anonymisierter Form zulässig. Dies schließt die Datennutzung durch Hersteller ein.

Prospektive Studien

Prospektive Studien ohne studienbedingte Intervention sind v.a. Anwendungsbeobachtungen (AWB). Als vor der Datenerzeugung geplante Studien zählen sie als prospektive Studie, bei der die Anwendung des Medizinproduktes jedoch nicht studienbedingt ist, sondern im Rahmen der Krankenversorgung erfolgt. Die Studie beeinflusst die Krankenversorgung nicht. Sie können im Rahmen eines PMCF durchgeführt werden und auch die klinischen Daten für die Rezertifizierung eines Bestandsproduktes liefern. Für alle derartigen Studien mit CE-gekennzeichneten Medizinprodukten muss eine Beurteilung bei der für den Studienarzt zuständigen Ethikkommission beantragt werden. Die informierte Einwilligung der Patienten/Patientinnen zur Teilnahme und auch zur Datenverarbeitung muss eingeholt werden. Liegt keiner der bereits genannten Tatbestände wie Zweckbestimmungserweiterung, zusätzliche invasive Maßnahmen oder Belastungen vor und handelt es sich nicht um die Fortsetzung einer Prä-CE-Studie entfällt die Beteiligung der Bundesoberbehörde.

III. Alternativen zu Klinischen Studien

Wenn Hersteller im Rahmen des PMS klinische Informationen durch ihren Außendienst oder mittels Auswertung von Behördenmeldungen erlangen, können auch diese klinischen Daten enthalten, die je nach Datenqualität eine (gegebenenfalls auch teilweise) Alternative zu einer Klinischen Studie darstellen können. Die Nutzung derartiger Alternativen bedarf regelmäßig einer medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Begründung (z. B. basierend auf dem jeweils aktuellen Stand der Deklaration von Helsinki) im Rahmen einer Klinischen Bewertung gem. MEDDEV 2.7/1 Revision 4⁸.

IV. Fazit

Die Gewinnung erforderlicher klinischer Daten für die Aktualisierung der klinischen Bewertung oder den PMCF mittels Klinischer Studien muss rechtskonform erfolgen. Die Materie ist sehr stark reglementiert. Bei der Planung und Durchführung sind insbesondere medizinprodukt-, datenschutz- und berufsrechtliche Vorschriften zu beachten.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass unser Webangebot lediglich dem unverbindlichen Informationszweck dient. Alle angebotenen Informationen sind ohne Gewähr und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit. Eine Haftung für die Angaben sowie für deren Rechtsverbindlichkeit wird nicht übernommen.

Literatur:

- 1) (EU) Verordnung 2017/745 (MDR): Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates
- 2) Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)
- 3) Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz vom 28. April 2020 (BGBl. I S. 960), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 28. April 2020 (BGBl. I S. 960) geändert worden ist
- 4) (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997: „(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 –*) in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt geändert durch Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer am 14.12.2018“.
- 5) Medizinproduktegesetz - MPG „Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 223 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist
- 6) Gesetz zur Anpassung des Datenschutzrechts an die Verordnung (EU) 2016/679 und zur Umsetzung der Richtlinie (EU) 2016/680 (Datenschutz-Anpassungs- und Umsetzungsgesetz EU – DSAnpUG-EU)
- 7) Landesdatenschutzgesetz Baden-Württemberg, LDSG, vom 12. Juni 2018
- 8) MEDDEV 2.7/1 revision 4 – Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC, vom 16. Juni 2016

Weiterführende Quellen:

ISO 14155:2020-07: „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis“

Fachbeitrag

26.08.2021

Prof. Dr. med. H.P. Zenner

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Informationen, Checklisten und Musterdokumente zum Thema Klinische Prüfung finden Sie in unserer Infothek.

Lesen Sie mehr zum Thema Klinische Prüfung:

- ▶ [Zulassung nach MDR – Wann ist eine Klinische Prüfung notwendig?](#)
- ▶ [Klinische Prüfung von Medizinprodukten: Von der Planung bis zum Abschluss](#)
- ▶ [Klinische Prüfung von Medizinprodukten: Welche Fehler es zu vermeiden gilt](#)