



# In-Vitro-Diagnostika-Verordnung 2017/746

## Klinische Studien und die neue IVDR

Dr. Hans Maria Heyn  
Innsbruck, 20. März 2018

## Gliederung

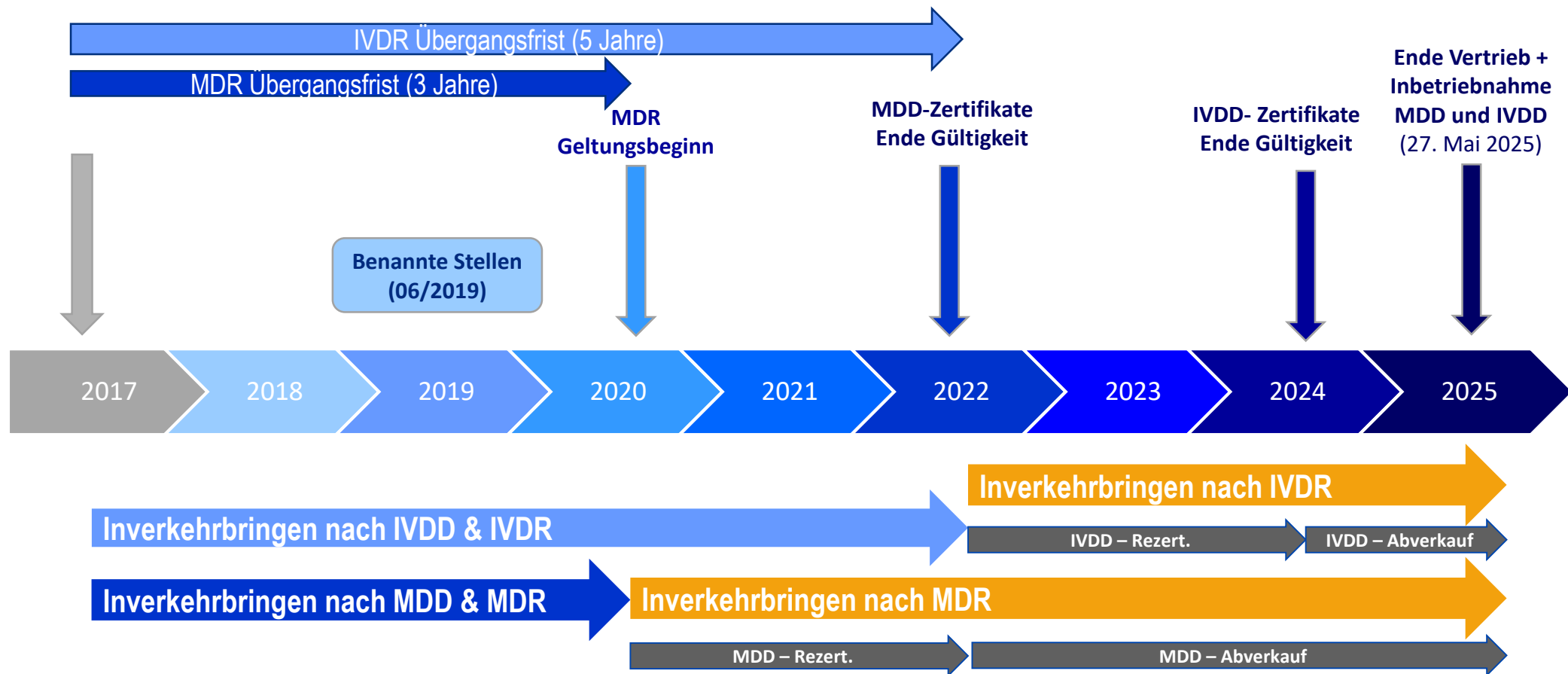
1. MDR und IVDR – Zeiten und Übergangsfristen
2. Regulatorische Rahmenbedingungen klinische Daten IVDR
3. Nationale Umsetzung: Durchführungsrechtsakte, die Ergebnisse des NAKI
4. Staatliche Förderprogramme

- 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 veröffentlicht im Amtsblatt der Europäischen Union am 05.05.2017
- VERORDNUNG (EU) 2017/746 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 **über In-vitro-Diagnostika** und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission



**Durchführungsrechtsakte (Art. 77) und delegierte Rechtsakte (Art. 108) zur Ergänzung und Änderung der IVD-Verordnung noch nicht vollständig**

## MDR und IVD – Übergangsbestimmungen, Inkrafttreten und Geltungsbeginn



## 2. Regulatorische Rahmenbedingungen klinische Daten IVDR

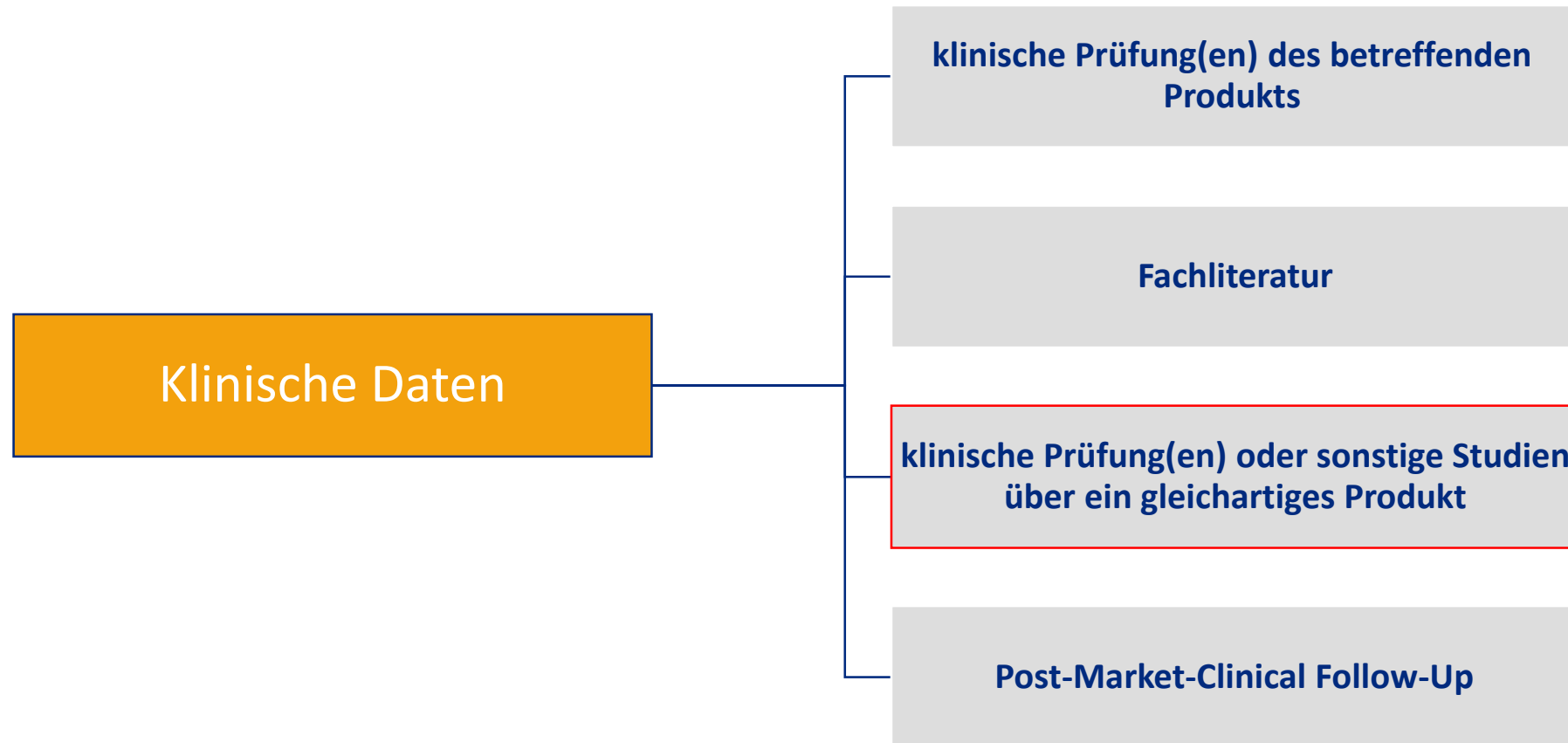
### **IVDR (61): Klinische Daten**

„Um ein hohes Sicherheits- und Leistungsniveau zu gewährleisten, sollte die Erfüllung der in dieser Verordnung festgelegten grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen durch den klinischen Nachweis belegt werden.

Die Anforderungen an den klinischen Nachweis, der auf Daten zur wissenschaftlichen Validität, zur Analyseleistung und zur klinischen Leistung des Produkts beruht, müssen eindeutig festgelegt werden. Um ein strukturiertes und transparentes Verfahren, in dessen Rahmen zuverlässige und robuste Daten gewonnen werden, zu ermöglichen, sollten die Beschaffung und die Bewertung der verfügbaren wissenschaftlichen Informationen und Daten aus Leistungsstudien auf der Grundlage eines Leistungsbewertungsplans erfolgen.



**Signifikanz klinischer Daten nimmt deutlich zu**

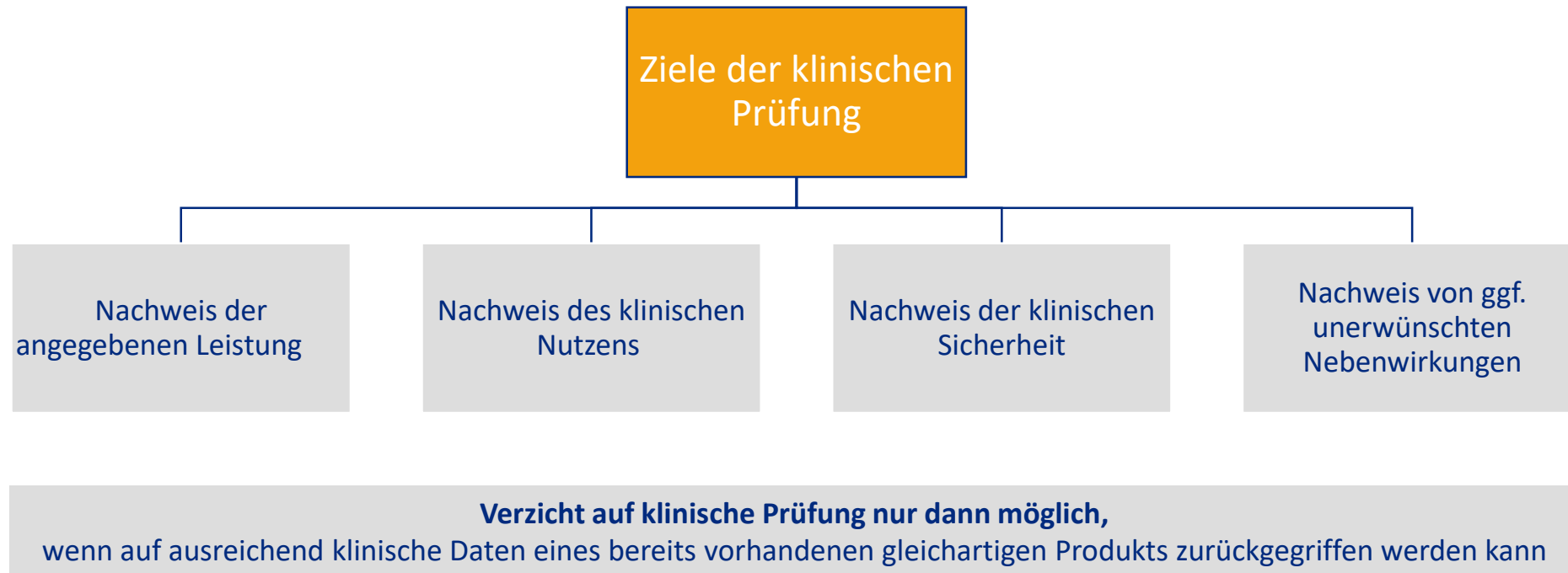


## 2. Regulatorische Rahmenbedingungen klinische Daten IVDR

### IVDR (36): Klinischer Nachweis

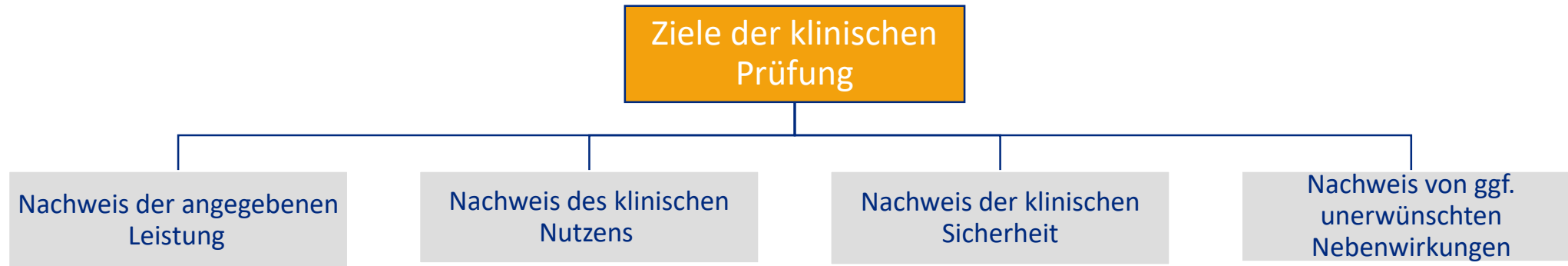
„**klinischer Nachweis**“ bezeichnet die **klinischen Daten und die Ergebnisse der Leistungsbewertung** zu einem Produkt, die in quantitativer und qualitativer Hinsicht ausreichend sind, um qualifiziert beurteilen zu können, ob das Produkt **sicher** ist und den **angestrebten klinischen Nutzen** bei bestimmungsgemäßer Verwendung nach Angabe des Herstellers erreicht“

## Ziele der klinische Prüfung





## Ziele der klinische Prüfung



### Gleichartigkeit (Anhang XIV, A, 3)

- Technisch:** Das Produkt ist von **ähnlicher Bauart**, wird unter ähnlichen Anwendungsbedingungen angewandt, hat ähnliche Spezifikationen und Eigenschaften einschließlich physikalisch-chemischer Eigenschaften und hat ähnliche **Funktionsgrundätze**
- Biologisch:** Das Produkt verwendet die gleichen **Materialien** oder **Stoffe** im Kontakt mit den **gleichen menschlichen Geweben** oder Körperflüssigkeiten für eine ähnliche Art und Dauer des Kontakts bei ähnlichem Abgabeverhalten der Stoffe
- Klinisch:** Das Produkt wird unter der **gleichen klinischen Bedingung oder zum gleichen klinischen Zweck**, einschließlich eines ähnlichen Schweregrads und Stadiums der Krankheit, an der gleichen Körperstelle und bei ähnlichen Patientenpopulationen in Bezug auf u.a. Alter, Anatomie und Physiologie angewandt

## 2. Regulatorische Rahmenbedingungen klinische Daten IVDR

### **IVDR (Kap.VI, Art. 56 (3)): Leistungsbewertung**

„Eine Leistungsbewertung erfolgt nach einem genau definierten und methodisch soliden Verfahren und im Einklang mit diesem Artikel und mit Anhang XIII Teil A zum Nachweis folgender Aspekte:

- a) Wissenschaftliche Validität;
- b) Analyseleistung;
- c) Klinische Leistung.

## 2. Regulatorische Rahmenbedingungen klinische Daten IVDR



**Beleg für die Erfüllung der allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen**

- bei normaler bestimmungsgemäßer Verwendung
- Beurteilung der Interferenzen und Kreuzreaktionen
- Annehmbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

## 2. Regulatorische Rahmenbedingungen klinische Daten IVDR

<b>Wissenschaftliche Validität</b>	<b>Analyseleistung</b>	<b>Klinische Leistung</b>
<p>(Art. 2, 38)</p> <p><b>Zusammenhang eines Analyten mit einem bestimmten klinischen oder physiologischen Zustand</b></p>	<p>(Art. 2, 40)</p> <p><b>Fähigkeit eines Produkts, einen bestimmten Analyten korrekt nachzuweisen oder zu messen</b></p>	<p>(Art. 2, 41)</p> <p><b>Fähigkeit eines Produkts, Ergebnisse zu liefern, die mit bestimmtem kl. Zustand oder physiologischen oder pathologischen Vorgang oder Zustand bei einer bestimmten Zielbevölkerung und bestimmten vorgesehenen Anwendern korrelieren</b></p>

(Art. 2, 36)

**Klinischer Nachweis bezeichnet**

**Klinische Daten und Ergebnisse** der Leistungsbewertung zu einem Produkt, die in **quantitativer und qualitativer Hinsicht** ausreichend sind, um **qualifiziert beurteilen** zu können

- ob das **Produkt sicher ist** und
- den **angestrebten klinische Nutzen** bei bestimmungsgemäßer Verwendung nach Herstellerangaben **erreicht**

## 2. Regulatorische Rahmenbedingungen klinische Daten IVDR

Wissenschaftliche Validität	Analyseleistung	Klinische Leistung
<p>(Anhang XIII A, 1.2.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einschlägige Angaben über wissenschaftliche Validität von Produkten, mit denen der gleiche Analyt oder Marker gemessen wird</li> <li>▪ Wissenschaftliche Literatur (Peer-Review)</li> <li>▪ Einvernehmliche Expertengutachten/-stellungen einschlägiger Fachorganisationen</li> <li>▪ Ergebnisse aus Studien zum Nachweis des Wirkprinzips</li> <li>▪ Ergebnisse aus klinischen <u>Leistungsstudien</u></li> </ul> <p><b>Bericht</b></p> <p>Erforderlich für jedes Produkt – etabliert oder neu</p>	<p>(Anhang XIII A, 1.2.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analytische <u>Leistungsstudie</u></li> <li>▪ Vergleich mit der gegenwärtigen klinischen Standardpraxis in klinischer Leistungsstudie, falls die Richtigkeit nicht mit Referenz-/Vergleichsmethoden oder anderen gut dokumentierten Methoden nachgewiesen werden kann</li> </ul> <p><b>Bericht</b></p> <p>Erforderlich für jedes Produkt – etabliert oder neu</p>	<p>(Anhang XIII A, 1.2.3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinische <u>Leistungsstudien</u> (Verzicht nur bei ausreichenden Gründen, auf andere Quellen klinischer Daten zurückzugreifen)</li> <li>▪ Wissenschaftliche Literatur (Peer-Review)</li> <li>▪ Veröffentlichte Erfahrungen, die in diagnostischen Routinetests gewonnen wurden</li> </ul> <p><b>Bericht</b></p> <p>Erforderlich für jedes Produkt – etabliert oder neu</p>

Ergebnisse der Sitzung des Nationalen Arbeitskreises zur Implementierung der neuen EU-Verordnungen über Medizinprodukte (MDR) und In-vitro-Diagnostika (IVDR)

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/medizinprodukte/naki.html>

### 3. NAKI-Sitzung: Sonstige klinische Prüfungen im Sinne von Art. 82 MDR

MDR 82 (2) „Um bei klinischen Prüfungen, die nicht zu einem der in Artikel 62 Absatz 1 genannten Zwecke durchgeführt werden, die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer zu schützen und die Einhaltung wissenschaftlicher und ethischer Grundsätze zu gewährleisten, legt jeder betroffene Mitgliedstaat für ihn geeignete zusätzliche Anforderungen für diese Prüfungen fest.“

- Somit können unter Artikel 82 MDR fallen
  - wissenschaftliche Erforschung/Erprobungen **von neuentwickelten Geräten**, Apparaturen oder von technisch abgeänderten (marktüblichen) Medizinprodukten,
  - wissenschaftliche Erforschung/Erprobung **einer neuen Zweckbestimmung von CE gekennzeichneten Medizinprodukten**
  - wissenschaftlich ausgerichtete klinische Prüfungen von CE gekennzeichneten Medizinprodukten im Rahmen der vom **CE-Kennzeichen umfassten Zweckbestimmung**, wenn dabei Prüfungsteilnehmer über die normalen Verwendungsbedingungen hinaus zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden.

### 3. Sonstige klinische Prüfungen im Sinne von Art. 82 MDR / Auswirkungen auf IVD

MDR 82 (2) „Um bei klinischen Prüfungen, die nicht zu einem der in Artikel 62 Absatz 1 genannten Zwecke durchgeführt werden, die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer zu schützen und die Einhaltung wissenschaftlicher und ethischer Grundsätze zu gewährleisten, legt jeder betroffene Mitgliedstaat für ihn geeignete zusätzliche Anforderungen für diese Prüfungen fest.“

Festgelegt wurden:

- Die **vorhersehbaren Risiken und Nachteile** der Prüfungsteilnehmer gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit **ärztlich vertretbar sind**,
- Die Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt ist,
- Die **Verantwortung** für die **medizinische Versorgung** der Prüfungsteilnehmer ein **Arzt** - bei für die Zahnheilkunde bestimmten Medizinprodukten ein Zahnarzt - mit geeigneter Qualifikation trägt,
- Die Prüfeinrichtung und deren Räumlichkeiten für die klinische Prüfung geeignet sind

**Offen (in der Diskussion) sind weiter:**

- **Genehmigungspflicht klinischer Studien nach Art. 82 MDR und Notwendigkeit (Umfang) der Probandenversicherung**



### 3. Einbindung von Ethik-Kommissionen

IVDR 58 (5b) „Eine nach nationalem Recht eingesetzte Ethik-Kommission hat keine ablehnende Stellungnahme in Bezug auf die klinische Prüfung abgegeben, die nach dem nationalen Recht des betreffenden Mitgliedstaats für dessen gesamtes Hoheitsgebiet gültig ist;

Welches Verfahren ist anzuwenden:

- **Sequentielles Verfahren:** Verfahren bei der EK muss abgeschlossen sein, bevor der Antrag bei der BOB eingereicht wird (EU-rechtlich aufgrund von Anhang XV 4.2 möglich)
- **Paralleles Verfahren** bei Behörde und Ethikkommission
- **BMG, BOBs und Länder** sehen Vorteile im **sequentiellen Verfahren**, während **Vertreter der Industrieverbände** dem sequentiellen Verfahren **ablehnend** gegenüberstehen.

### 3. Ausreichend klinische Daten

IVDR: Anh. XIII A, 1.2.3:

„Auf die Durchführung klinischer Leistungsstudien kann nur dann verzichtet werden, wenn es ausreichende Gründe dafür gibt, auf andere Quellen klinischer Leistungsdaten zurückzugreifen.“

Kap. VI, Art. 56 (4)

„Auf die Durchführung klinischer Leistungsstudien gemäß Anhang XIII Teil A Abschnitt 2 kann nur dann verzichtet werden, wenn es ausreichende Gründe dafür gibt, auf andere Quellen klinischer Leistungsdaten zurückzugreifen.“

- Def. „Ausreichen klinische Daten“ soll möglichst spezifisch und EU-weit einheitlich in Form von Leitlinien oder Gemeinsamen Spezifikationen beantwortet werden
- Vereinbart wurde, dass Industrie und Benannte Stellen den prioritären Bedarf für solche produktspezifischen Leitlinien mitteilen.
- Seitens der Benannten Stellen wurden bisher **Herzklappe, interventioneller Führungsdraht, Gelenkendoprothesen und Osteosynthese-Schraube** als Produkte genannt, für die exemplarisch bestimmt werden sollte, welche klinischen Daten als ausreichende angesehen werden.
- Einigkeit in der Untergruppe, dass neben Literaturdaten auch Erkenntnisse aus der Nachmarktbeobachtung (z.B. Vigilanzdaten) sowie Ergebnisse aus PMCF-Studien für die klinische Bewertung im Rahmen des Art. 61 Abs. 6 MDR herangezogen werden können.
- Die Dauer der Vermarktung (z.B. länger als fünf Jahre) allein stellt dagegen keinen Ersatz für klinische Daten dar.

### 3. Öffnungsklauseln

Öffnungsklauseln der IVDR in Bezug auf gruppennützige Leistungsstudien mit minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern. Die IVDR lässt - anders als die MDR - gruppennützige Leistungsstudien von IVD bei Minderjährigen und Nichteinwilligungsfähigen zu, gestattet aber dem nationalen Gesetzgeber strengere Regelungen (Art. 60 Abs. 3, Art. 61 Abs. 2 IVDR)

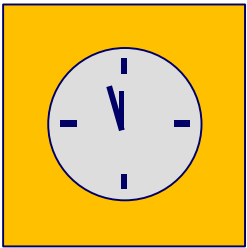
- Ob davon Gebrauch gemacht werden soll, wurde mit folgenden Ergebnissen erörtert: -
- **Minderjährige: Nein, denn es bestehe Bedarf an der Möglichkeit derartige Studien durchzuführen.** (Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Mehrzahl der Leistungsstudien mit überschüssigem Probenmaterial durchgeführt wird.)
- **Nichteinwilligungsfähige: Ein generelles Verbot wurde in der UG 6 mehrheitlich nicht befürwortet.** BMG wies auf die neue AMG - Regelung hin, der schwierige und langwierige parlamentarische Debatten vorausgegangen sind und die in der Diskussion im Rahmen der IVDR zu berücksichtigen wären.

### 3. Klinische Daten

MDR Art. 61 (4): „Im Falle von implantierbaren Produkten und Produkten der Klasse III werden klinische Prüfungen durchgeführt“

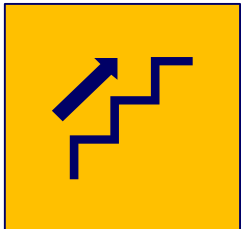
- Diese Vorgabe sehen Hersteller von **generischen Produkten** als große Herausforderung an. Für diese Produkte existiert kein realistisch nutzbarer Ausnahmetatbestand
- Keine Auslegungsspielräume an dieser Stelle
- Aber: Klinische Daten dürfen weitgehend aus der Literatur stammen,
- Klinische Prüfung nur auf solche Aspekte beschränken, die durch die Literatur nicht abgedeckt werden, oder darauf ausrichten, die Vergleichbarkeit der Sicherheit und Leistung des eigenen Produkts mit dem bereits am Markt befindlichen zu zeigen.

## Trotz 3 bzw. 5 Jahren Übergangsfrist:



### Zeit für die Umsetzung der MDR/ IVDR ist sehr gering

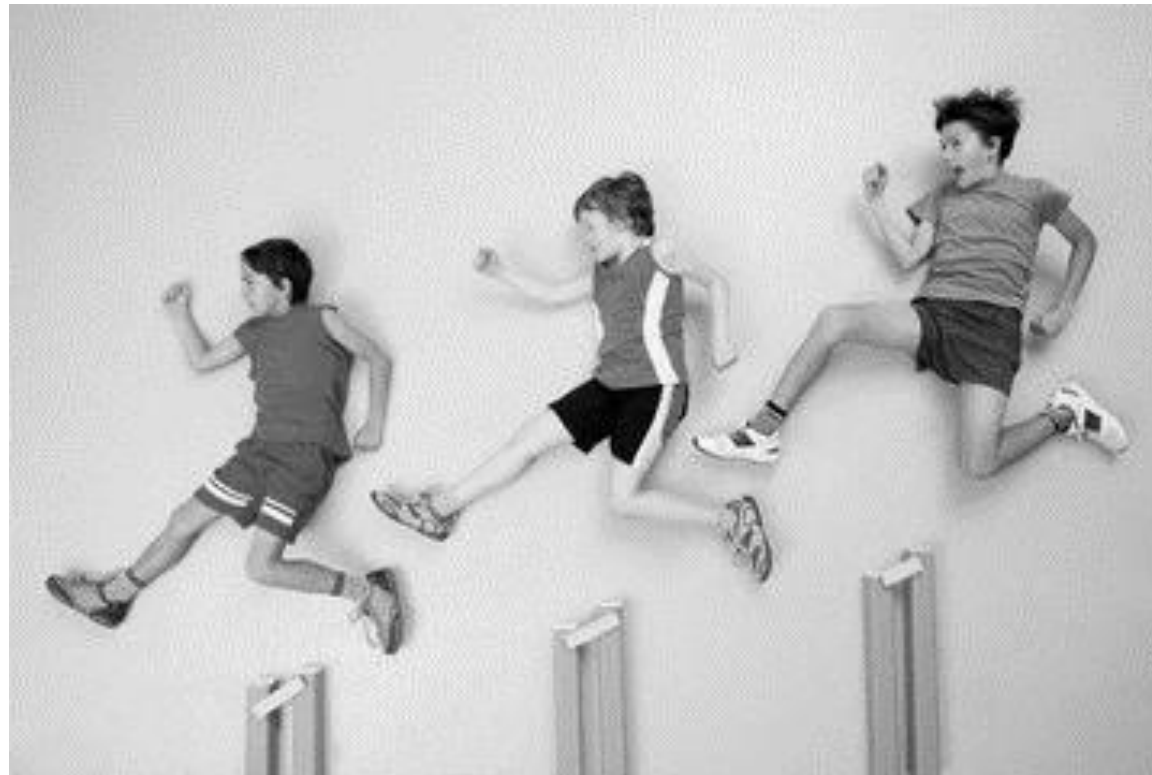
- Verfügbarkeit eigener Ressourcen für den Erhalt bestehender Produkte im Markt
- Verfügbarkeit von Daten, um die Erfüllung der neuen Anforderungen an die Produkte zu belegen
- Verfügbarkeit von Benannten Stellen
- Verfügbarkeit von Referenzlabors
- Bewertungsdauer bei komplexeren Verfahren



### Längerfristige Effekte

- „Workarounds“ wegen verzögerter Bereitstellung von EUDAMED
- Pflege der Technischen Dokumentation / klinischem Nachweis erhöht sich

**Eine** EU-  
Verordnung für  
alle  
Medizintechnik -  
Hersteller in  
Europa aber  
trotzdem  
**unterschiedliche**  
Hürden zu  
überwinden



## **BMBF-Förderung von klinischen Studien nach MDR und IVDR**

### *Qualifizierungsphase/Studienkonzeption (Modul 1)*

- Klinische Prüfung konzipieren/vorbereiten

### *Umsetzungsphase/Studiendurchführung (Modul 2)*

- Klinische Prüfung/Validierung durchführen

### *Offen für alle medizinischen Indikationen*

- Medizinprodukte Risikoklasse: IIa und IIb , III
- In-vitro-Diagnostikum (IVD): C und D

## BMBF-Förderung von klinischen Studien nach MDR und IVDR

### Qualifizierungsphase/Studienkonzeption (Modul 1)

#### *Förderfähig:*

##### • Rechteckiges Ausschneiden

- Etablierung relevanter Qualifikationen
- Erstellung von Übersichtsarbeiten zur Konzeption des Prüfdesigns
- Konzeption des Prüfdesigns (inkl. Feasibility-Prüfung bei multizentrischen Studien)
- Erstellung relevanter Unterlagen zur Erlangung behördlicher Genehmigungen / des Ethikvotums



## BMBF-Förderung von klinischen Studien nach MDR und IVDR

### Umsetzungsphase/Studiendurchführung (Modul 2)

#### *Förderfähig:*

- Prospektive klinische Prüfungen (Mono-/Multicenter)
- Aufrechterhaltung/Etablierung weitergehender Qualifikationen hinsichtlich der Studiendurchführung

#### *Nicht förderfähig:*

- Studien mit Ziel der Re-Zertifizierung von bereits vermarkteten Produkten
- Post-Marketing-Studien bzw. Anwendungsbeobachtungen

## BMBF-Förderung von klinischen Studien nach MDR und IVDR

### Umsetzungsphase/Studiendurchführung (Modul 2)

#### *Förderfähig:*

- Prospektive klinische Prüfungen (Mono-/Multicenter)
- Aufrechterhaltung/Etablierung weitergehender Qualifikationen hinsichtlich der Studiendurchführung

#### *Nicht förderfähig:*

- Studien mit Ziel der Re-Zertifizierung von bereits vermarkteten Produkten
- Post-Marketing-Studien bzw. Anwendungsbeobachtungen

## BMBF-Förderung von klinischen Studien nach MDR und IVDR

### Besondere Zuwendungsvoraussetzungen

#### *Prälinik abgeschlossen*

- Bestätigung, dass grundlegende Anforderungen (POC, Biokompatibilität, Sterilisierbarkeit etc.) erbracht sind

#### *Geeignetes Prüfdesign*

- Modul 2: behördliche Genehmigung/positives Ethikvotum
- biometrische Fallzahlabeschätzung, Rekrutierungszeitplan, relevante primäre/sekundäre Endpunkte etc.

#### *Mehrwert/Nachhaltigkeit der Qualifizierungsmaßnahmen*

#### *Versorgungsrelevanz des geplanten Produkts*

- Neuheit/Innovationshöhe, Integrierbarkeit in die Versorgung

#### *Bei Planung, Durchführung, Dokumentation klinischer Prüfungen:*

#### *Beachtung rechtlicher Vorgaben/Richtlinien*

- MDR
- IVDR
- Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV)
- MEDDEV 2.7.1

#### *Beachtung internationaler Standards/Maßstäbe*

- Deklaration von Helsinki
- ISO 14155 (GCP)



**Dr. Hans Maria Heyn**

TRIGA-S; Leiter Unternehmensentwicklung und Regulatory Affairs

Mühltal 5, 82392 Habach

Tel. 08847 6957844

Mail: [hans.heyn@triga-s.de](mailto:hans.heyn@triga-s.de)