



Einschätzungen zum Dokument MDCG 2020-6

Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC

Das Empfehlungspapier MDCG 2020-6 definiert sogenannte „legacy devices“ als solche Medizinprodukte, welche unter Geltung der 93/42/EWG bzw. 90/385/EWG (im Folgenden zusammenfassend „Richtlinien“ genannt) CE-zertifiziert wurden¹. Hersteller stehen nun vor der Herausforderung, eben solche Produkte aus den Richtlinien heraus in den Geltungsbereich der Verordnung (EU) 2017/745 (im Folgenden „MDR“) zu überführen, was auch eine Revision der klinischen Bewertung notwendig macht.

Die folgenden Ausführungen geben die Einschätzungen der novineon CRO GmbH zu den im Empfehlungspapier MDCG 2020-6 behandelten Themen wieder.

Klinische Evidenz und Äquivalenz bei „legacy devices“

Das Empfehlungspapier MDCG 2020-6 eruiert die Qualität und Quantität an klinischer Evidenz („level of clinical evidence“), daher die Gesamtheit an klinischen Daten, die notwendig ist, um die Konformität eines „legacy devices“ mit den relevanten grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen (im Folgenden „GSPR“, General Safety and Performance Requirements) der MDR zu bestätigen². Im Vergleich zu den grundlegenden Anforderungen der Richtlinien (ER, Essential Requirements), sind die GSPR erweitert und detaillierter formuliert; die Anforderungen an die klinische Bewertung sind unter MDR (wie schon unter der MEDDEV 2.7/1 in der Revision 4) weiter gestiegen. Es gilt, dass „legacy devices“ ungeachtet des bereits erfolgten „Inverkehrbringens“, die GSPR und die erweiterten Anforderungen an die klinische Bewertung unter MDR zu erfüllen haben³. Daher ist im Rahmen der Transition in die MDR entweder eine Gap-Analyse durchzuführen, welche mögliche Lücken in der klinischen Evidenz zwischen ER/Richtlinien und GSPR/MDR identifiziert, oder eine komplett neue Analyse der Anforderungen zu erstellen⁴.

Diese Lücken können u.a. bei Fällen auftreten, in denen durch die MDR in Bezug auf den Gebrauch des Äquivalenzprinzips neue Anforderungen entstehen oder die MDR auf qualitativ

hochwertigere Daten bzw. Datenquellen besteht⁵. Bei Anwendung des Äquivalenzprinzips müssen zwingend die Kriterien der MDR für die technische, klinische und biologische Äquivalenz eingehalten werden⁶.

Das Empfehlungspapier MDCG 2020-5 „Guidance on Clinical Evaluation – Equivalence“ gibt Hilfestellung zum Themenfeld der Äquivalenzbewertung, und wichtig, zu den Unterschieden der Definitionen der Äquivalenzparameter zwischen der MDR und der MEDDEV 2.7/1. Die 4. Revision der MEDDEV 2.7/1, publiziert im Juli 2016 und formal bezogen auf die Richtlinie, soll gemäß MDCG 2020-5 auch unter MDR zur Äquivalenzbewertung herangezogen werden. Allerdings sind die in der MEDDEV 2.7/1 definierten technischen, biologischen und klinischen Anforderungen nicht vollständig zur MDR deckungsgleich⁷. Daher gelten im Falle der kleinen, aber feinen Unterschiede die Maßgaben der im Anhang XIV der MDR genannten Kriterien⁸.

Medizinprodukte der Risikoklasse III und/oder Implantate als „legacy devices“

Artikel 61 (6) der MDR definiert, neben anderen Ausnahmeprodukten, dass Medizinprodukte der Risikoklasse III und/oder Implantate, die gemäß den Richtlinien rechtmäßig in Verkehr gebracht wurden, von der Pflicht eine klinische Prüfung gemäß Artikel 61(4) durchzuführen, befreit sind.

Aber es gilt die Maßgabe, dass sich deren klinische Bewertung auf ausreichend klinische Daten stützt⁹. Was denn nun genau unter „ausreichend klinische Daten“ zu verstehen ist, bleibt auch nach der Lektüre der MDCG 2020-6 offen. Das kann aufgrund der Vielzahl der Medizinprodukte mit jeweils spezifischen Indikationen und Risikoprofilen auch gar nicht anders sein und muss von Fall zu Fall geklärt werden. Der grundlegend gemeinsame Nenner in der Definition des Terms „ausreichend klinische Daten“ ist in den Richtlinien wie auch in der MDR zu finden, nämlich dass die Quantität und Qualität der klinischen Daten ausreichen muss, um die Sicherheit, Leistungsfähigkeit sowie die Annehmbarkeit des Nutzen-Risikoverhältnisses darzustellen^{9,10}.

Auf dieser Basis liegt es nun nach wie vor beim Hersteller, die Tiefe der nötigen klinischen Evidenz begründet festzulegen und es liegt bei der benannten Stelle, diese zu verifizieren. Die Quantität und Qualität der klinischen Evidenz begründet sich aus der Natur des Medizinprodukts und aus seiner Zweckbestimmung¹¹. Für gut charakterisierte „legacy devices“ sollte es möglich sein, die notwendige klinische Evidenz zu begründen (und mögliche Lücken zur Konformität mit den GSPR der MDR zu identifizieren), da bereits unter der Richtlinie klinische Daten für das initiale Konformitätsbewertungsverfahren herangezogen werden mussten¹¹.

Dennoch, klinische Daten, welche unter den Richtlinien herangezogen wurden, reichen nun nicht notwendigerweise vollständig für das Konformitätsbewertungsverfahren unter der MDR aus³. Die MDR fordert weiterreichende Bewertungen für das Konformitätsbewertungsverfahren als die

Richtlinien. So müssen im Rahmen der klinischen Bewertung z.B. auch der möglicherweise geänderte Stand-der-Technik, alternative Behandlungsoptionen oder auch Daten aus der regulären klinischen Anwendung aus dem Lebenszyklus des Medizinprodukts mit möglicherweise neu aufgetretenen Aspekten mitbetrachtet werden³. Daher endet der Prozess der klinischen Bewertung nicht mit Erlangung der CE-Zertifizierung, sondern schließt die Daten der Überwachung nach dem Inverkehrbringen und daher die reale Anwendung des Medizinprodukts am Markt ausdrücklich mit ein. Dies gilt umso mehr für die Transition eines „legacy devices“ jedweder Risikoklasse in die MDR.

Auf diesen Überlegungen beruht eine der Kernaussagen des Dokuments MDCG 2020-6:

“Post-market clinical data together with the clinical data generated for the conformity assessment under the MDD/AIMDD will be the basis of the clinical evaluation process for legacy devices under the MDR³.”

„Klinische Daten aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen im Zusammenspiel mit klinischen Daten, welche für das Konformitätsbewertungsverfahren unter der Richtlinie erstellt wurden, stellen die Basis des klinischen Bewertungsprozesses für „legacy devices“ unter der MDR dar“.

Übersetzung aus dem englischsprachigen Originaltext durch novineon CRO GmbH

Daher stellt das Empfehlungspapier MDCG 2020-6 die Wichtigkeit heraus, alle Datenquellen der Vormarkt- und der Nachmarktphase heranzuziehen. Dies beinhaltet proprietäre klinische Prä- und Postmarktdaten, welche von den Herstellern bereitgehalten und generiert wurden sowie klinische Daten zu den Äquivalenzprodukten und auch den „similar devices“, sofern die Anforderungen der MDR hierzu erfüllt werden⁶.

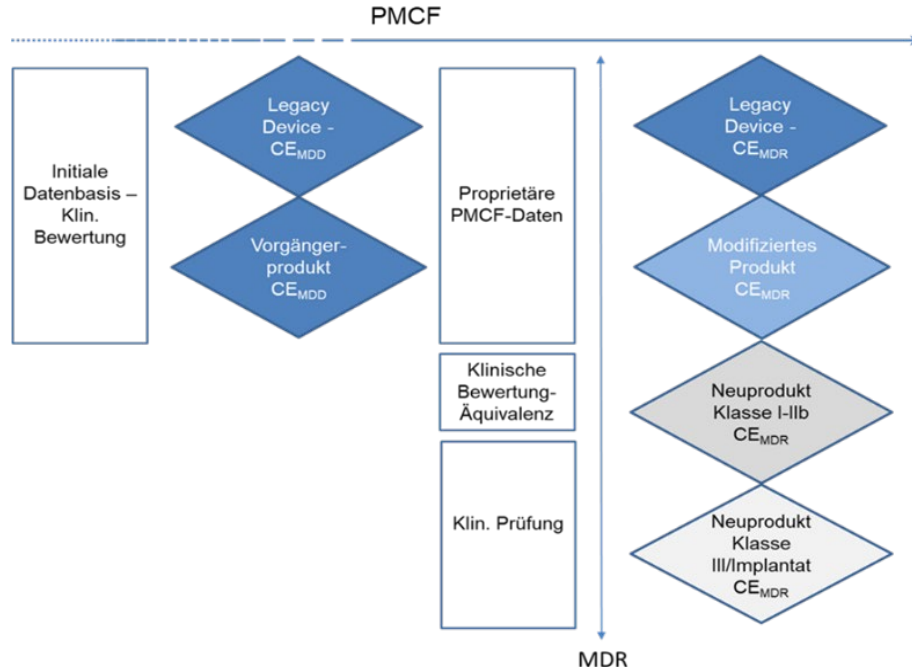
Demzufolge wird erwartet, dass der Hersteller die, auch schon unter der Richtlinie geforderte, Überwachung nach dem Inverkehrbringen (PMS) und die klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen (PMCF) zu einem „legacy device“ konsequent durchgeführt hat¹². Dies gilt umso mehr, wenn bereits die Kriterien der MEDDEV 2.12/2 ohnehin eine PMCF-Studie forderten (z.B. im Falle, dass die klinische Bewertung, wie im Rahmen der Richtlinie in aller Regel üblich, auf Basis eines Vergleichsprodukts erstellt wurde). Weiterhin sind „legacy devices“ unter der MDR nicht von der Pflicht zu weiteren PMS/PMCF-Maßnahmen über den gesamten Lebenszyklus unter der MDR ausgenommen, was in überraschender Deutlichkeit auch im MDCG 2020-6 Empfehlungspapier dargelegt wird³.

Die Erhebung eigener klinischer Daten in der Nachmarktphase

Die Wichtigkeit von PMCF Maßnahmen kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Dies gilt für „legacy devices“, für neue Produkte sowie für Modifikationen/Weiterentwicklungen bestehender Medizinprodukte.

Die „scharfe“ Forderung nach eigenen klinischen Prüfungen für „neue“ implantierbare Produkte und Produkte der Klasse III¹³, die „de novo“ für das Konformitätsverfahren der MDR antreten, liegt wohl auch darin begründet, dass hier eben noch keine zeitliche Chance bestand, eigene klinische Datensätze durch geeignete PMS/PMCF-Maßnahmen in der Regelversorgung zu gewinnen und somit eben noch keine „ausreichenden klinischen Daten“ vorhanden sein können.

Die unter Artikel 61 (4) gemachten Ausnahmen zur Pflicht zur klinischen Prüfungen im Falle von Weiterentwicklungen/Modifikationen bestätigen diese Ansicht. Hersteller, die die Äquivalenz (gemäß MDR-Kriterien!) zu einem eigenen Vorgängerprodukt nachweisen, können die klinische Bewertung des Vorgängerprodukts in Kombination mit den erstellten PMCF-Daten heranziehen, um die Konformität des Nachfolgers zu erklären¹³. Im Sinne dieses Prinzips der „Binnenäquivalenz“ (eben auch eine Art von „legacy device“) sind Hersteller einmal mehr gut beraten, heute PMCF-Daten für das Konformitätsbewertungsverfahren von morgen zu gewinnen. Dies gilt im besonderen Maße gerade auch für Medizinprodukte der Risikoklasse III/Implantate.



In aller Regel sollten für etablierte Medizinprodukte, daher „Legacy Devices“ oder Vorgängerprodukte, schon klinische Daten aus der Post-Market Phase (PMS/PMCF) unter den Richtlinien vorhanden sein. Daher besteht ein final „ausreichender klinischer Datensatz“ für die Transition in die MDR immer auch aus proprietären klinischen Daten zum eigenen Produkt.

Eine weitere Ausnahme zur Pflicht zur klinischen Prüfung betrifft „einfache“ Implantate, wie sie z.B. in der Kieferorthopädie, Zahnimplantologie und Orthopädie/Unfallchirurgie in der Regelversorgung schon dauerhaft und bewährt Verwendung finden¹⁴. Für solche Medizinprodukte scheint es möglich, obwohl kein „legacy device“ im Sinne einer bereits vorhandenen Richtlinienertifizierung, sich auf das Prinzip der etablierten Technologie zu stützen.

Well-established technologies

Gegeben, dass ein Produkt die im Dokument MDCG 2020-6 gelisteten Kriterien des einfachen, bewährten Designs mit einem durch lange Verwendungshistorie gut charakterisierten Risiko- und Leistungsverhaltens erfüllt, kann es als Medizinprodukt in die Gruppe der „well-established technologies“ eingeordnet werden¹⁵. Eine klinische Bewertung für solche Standardprodukte mit geringem Risiko kommt gegebenenfalls mit einem qualitativ-methodisch niedrigerem Grad an klinischer Evidenz aus, welche sich aber im Gegenzug auf die mitunter Jahrzehnte lange Erfahrung mit diesen Produkten in der klinischen Regelversorgung stützt. Hierzu können auch klinische Daten herangezogen werden, welche sich von Medizinprodukten ableiten, die nicht notwendigerweise äquivalent zum Bewertungsprodukt sind, aber derselben generischen Produktgruppe angehören („similar device“)¹⁶.

Erforderlicher klinischer Datensatz für „legacy devices“

In der Konsequenz gehen die Verfasser des Dokuments MDCG 2020-6 daher (unserer Einschätzung nach) davon aus, dass für „legacy devices“ in der Regel ausreichend klinische Evidenz vorhanden sein müsste (Ausnahmen durchaus möglich!), um die Sicherheit, Leistung und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis darzustellen¹⁷, sofern

- a) die initiale klinische Bewertung für das Konformitätsbewertungsverfahren unter den Richtlinien nach allen Regeln der Kunst erstellt wurde und entsprechend den Vorgaben der MDR aktualisiert wurde,^{9,3}
- b) bei Verwendung des Äquivalenzprinzips die Gleichwertigkeit auch unter den MDR Anforderungen nachgewiesen werden kann, und⁶
- c) der Hersteller die geforderte Pflicht zur PMS/PMCF in einer Weise durchgeführt hat, die dem Medizinprodukt gemäß der MEDDEV 2.12/2 angemessen ist³.

Das Dokument MDCG 2020-6 legt auch Wert auf die Feststellung, dass die herstellereigenen Daten aus der Nachmarktphase einem gewissen Qualitätsanspruch genügen müssen, der über die z.B. reine Reklamationsstatistik hinausgeht¹⁸.

In der Zusammenfassung bleibt festzuhalten, dass für die klinische Bewertung zur Transition eines „legacy devices“ in die MDR die klinischen Daten des initialen Konformitätsbewertungsverfahrens unter der Richtlinie sowie eigene klinische Daten zum Medizinprodukt selbst aus den PMS/PMCF-Prozessen, welche in aller Regel schon unter den Richtlinien durchzuführen waren, heranzuziehen sind. Medizinprodukte der Risikoklasse III sowie Implantate erfahren unter der MDR besondere Anforderungen. Demzufolge ist für diese Produkte die Transition in die MDR aufwendig und die Notwendigkeit eigener klinischer Daten kann nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Referenzen

- ¹ MDCG 2020-6; chapter 1.2 - definition 1
- ² MDCG 2020-6; chapter 3
- ³ MDCG 2020-6; chapter 5
- ⁴ MDCG 2020-6; chapter 6.1a
- ⁵ MDCG 2020-6; chapter 6.5e
- ⁶ MDCG 2020-6; chapter 6.2.2
- ⁷ MDCG 2020-5; chapter 1
- ⁸ MDR, Anhang XIV, 3
- ⁹ MDCG 2020-6; chapter 4
- ¹⁰ 93/42/EWG, Anhang X,1 und MDR Artikel 61 (1)
- ¹¹ MDCG 2020-6; chapter 6.1d
- ¹² 93/42/EWG, Anhang X 1.1c
- ¹³ MDR Artikel 61(4)
- ¹⁴ MDR Artikel 61(6b)
- ¹⁵ MDCG 2020-6; chapter 1.2 -definition 2
- ¹⁶ MDCG 2020-6; chapter 1.2 -definition 8
- ¹⁷ MDCG 2020-6; chapter 6.4
- ¹⁸ MDCG 2020-6; chapter 6.3

Die **novineon CRO GmbH** ist ein Beratungs- und Forschungsunternehmen der Gesundheitstechnologie.

Als professionelle Dienstleister an der Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Wirtschaft sind wir international tätig. Wir unterstützen Hersteller und Anwender medizinischer Produkte und Dienstleistungen in allen Fragen der Entwicklung, Erprobung und Vermarktung.

Außerdem beteiligen wir uns an Unternehmen der Gesundheitsbranche und helfen ihnen bei der Umsetzung ihrer Technologien in vermarktbare Produkte.

Mit unseren vier Geschäftsbereichen cro, consulting, technologies und ventures unterstützen wir unsere Kunden dabei Innovation, aktiv als langfristige Basis für wirtschaftliches Wachstum zu nutzen.

novineon CRO ist der Partner medizintechnischer Unternehmen in allen Fragen der vorklinischen Forschung, klinischer Studien und bei der klinischen Bewertung und Zulassung von Produkten.

Aufgrund unserer erprobten und dokumentierten Methoden sind wir für die Forschung mit Medizinprodukten nach ISO 9001 zertifiziert und werden regelmäßig von DEKRA Certification GmbH auditiert.

novineon CRO GmbH
Friedrich-Miescher-Straße 9
72076 Tübingen
info@novineon.com
www.novineon.com