

## Keine CE-Kennzeichnung ohne klinische Bewertung

Medizinprodukte können in der Regel nicht ohne klinische Daten und deren Bewertung auf den Markt gelangen. Zudem besteht für Medizinprodukte der Klasse III und implantierbare Produkte die Anforderung, klinische Prüfungen durchzuführen und die daraus resultierenden klinischen Daten für die medizinische Leistungsfähigkeit zu bewerten.

Jährliche Audits und regelmäßige Re-Zertifizierungen durch unabhängige Benannte Stellen, Marktüberwachungsmaßnahmen durch Marktaufsichtsbehörden sowie die verpflichtende Durchführung klinischer Überwachung seitens der Hersteller nach dem Inverkehrbringen gewährleisten eine umfangreiche Überwachung von auf dem Markt befindlichen Medizinprodukten.

### Klinische Bewertungen von Medizinprodukten

Für Medizinprodukte gelten die europäischen Richtlinien 93/42/EWG<sup>1</sup>, 90/385/EWG<sup>2</sup> und 2007/47/EG<sup>3</sup>.

Die grundlegenden Anforderungen an Medizinprodukte im Allgemeinen sind in Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG geregelt.<sup>4</sup> In Absatz 1 heißt es:

*„Die Produkte müssen so ausgelegt und hergestellt sein, dass ihre Anwendung unter den vorgesehenen Bedingungen und zu den vorgesehenen Zwecken weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter gefährdet, wobei etwaige Risiken im Zusammenhang mit der vorgesehenen Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein müssen.“*

Grundsätzlich muss für jedes Medizinprodukt nach Anhang X der Richtlinie 93/42/EWG eine klinische Bewertung durch den Hersteller durchgeführt werden. Diese Anforderung wurde durch die Richtlinie 2007/47/EWG konkretisiert. In Anhang X Abs. 1.1 heißt es:

*„Der Nachweis, dass die in Anhang I Abschnitte 1 und 3 genannten merkmals- und leistungsrelevanten Anforderungen von dem Produkt bei normalen Einsatzbedingungen erfüllt werden, sowie die Beurteilung von unerwünschten Nebenwirkungen und der Annehmbarkeit des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses, auf das in Anhang I Abschnitt 6 Bezug genommen wird, müssen generell auf der Grundlage klinischer Daten erfolgen.“*

---

<sup>1</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:de:PDF>

<sup>2</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:de:PDF>

<sup>3</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:de:PDF>

<sup>4</sup> Die grundlegenden Anforderungen an aktive implantierbare medizinische Geräte sind in der Richtlinie 90/385/EWG festgelegt und entsprechen im Wesentlichen den im Folgenden dargestellten grundlegenden Anforderungen an Medizinprodukte.

Die klinische Bewertung muss gemäß einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren erfolgen und gegebenenfalls einschlägige harmonisierte Normen berücksichtigen. Mit der klinischen Bewertung ist zu:

- zeigen, dass unter normalen Einsatzbedingungen das Produkt die vom Hersteller angegebene medizinische Leistungsfähigkeit erfüllt,<sup>5</sup>
- ermitteln, ob unerwünschte Nebenwirkungen auftreten,
- beurteilen, ob die unerwünschten Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Leistung vertretbar sind,
- beurteilen, ob das Nutzen-/Risiko-Verhältnis annehmbar ist.

Die klinische Bewertung erfolgt in der Regel auf der Grundlage klinischer Daten. Klinische Daten werden aus abgeschlossenen und nicht abgeschlossenen klinischen Prüfungen gewonnen. Sie können auch auf wissenschaftlicher Literatur, auf früheren klinischen Prüfungen oder auf klinischen Prüfungen ergänzt durch Literaturangaben basieren. Basieren die klinischen Daten auf Literatur, auch in Kombination mit Daten aus klinischen Prüfungen, muss der Hersteller dieses Vorgehen begründen und die Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt - insbesondere im Hinblick auf Sicherheit, Leistung, Auslegmerkmale und Zweckbestimmung - nachweisen.

Die Hersteller haben grundsätzlich die Verpflichtung die klinische Bewertung ihrer Produkte immer auf dem neuesten Stand zu halten und eine aktive klinische Überwachung ihrer Produkte nach dem Inverkehrbringen durchzuführen. Die klinische Überwachung der in Verkehr gebrachten Medizinprodukte stellt somit eine weitere wesentliche Quelle der Beschaffung klinischer Daten dar.

Liegt bei einem Medizinprodukt ein ungünstiges und nicht annehmbares Nutzen-Risiko-Verhältnis vor (es besteht der begründete Verdacht, dass bei Gebrauch nach entsprechender Zweckbestimmung das Produkt eine schädliche Wirkung haben könnte, die nach Kenntnisstand der medizinischen Wissenschaft ein vertretbares Maß übersteigt) oder kann die medizinische Leistungsfähigkeit nicht nachgewiesen werden, darf keine CE-Kennzeichnung durch den Hersteller erfolgen.

### **Einbindung einer Benannten Stelle**

Im Rahmen des vom Hersteller ausgewählten und angewendeten Konformitätsbewertungsverfahrens ist bei Medizinprodukten der höheren Risikoklassen (IIa, IIb und III), für sterile Medizinprodukte und solche mit Messfunktion der Klasse I und für aktive implantierbare medizinische Geräte eine Benannte Stelle<sup>6</sup> einzubinden. Die Benannte Stelle prüft anhand der vom Hersteller vorgelegten Dokumentation, ob dieser damit die vollständige Konformität seines

---

<sup>5</sup> Neben der technischen Leistungsfähigkeit die ebenfalls Bestandteil des Konformitätsnachweises ist.

<sup>6</sup> Benannte Stellen sind für die Durchführung von Prüfungen und die Erteilung von Bescheinigungen im Zusammenhang mit Konformitätsbewertungsverfahren nach europäischem Recht staatlich benannt.

Produkts mit den gesetzlichen Anforderungen nachweisen kann. Die Benannte Stelle bewertet folglich die vorgelegten Dokumente hinsichtlich der technischen und klinischen Leistungsfähigkeit, der Sicherheit des betreffenden Produkts sowie die Akzeptanz der Nutzen-Risiko-Analyse des Herstellers.

Wesentliche Grundlagen für die Bewertung von klinischen Daten durch Benannte Stellen sind - neben den einschlägigen nationalen und europäischen Gesetzen, Richtlinien und Verordnungen - die Dokumente MEDDEV 2.7.1. Rev. 3 <sup>7</sup> (welches auch wesentliche Änderungen durch die Richtlinie 2007/47/EG berücksichtigt und zugleich auf der GHTF-Leitlinie SG5/N2R8:2007 <sup>8</sup> basiert), die Norm DIN EN ISO 14155 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute klinische Praxis“ sowie die Dokumente MEDDEV 2.7/4 <sup>9</sup>, MEDDEV 2.12-1 (Vigilanz)<sup>10</sup> und MEDDEV 2.12-2 (Post Market Clinical Follow-Up Studies)<sup>11</sup>.

Die Europäische Kommission hat zudem eine Vielzahl einschlägiger Guidance Dokumente<sup>12</sup> herausgegeben, wie klinische Bewertungen ausgeführt werden sollen, die Teil des Nachweises der Erfüllung der gemäß Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG genannten Anforderungen sein müssen.

Nach positivem Abschluss der Konformitätsbewertung stellt die Benannte Stelle dem Hersteller eine Bescheinigung aus. Ohne diese Bescheinigung ist die CE-Kennzeichnung durch den Hersteller und damit das Inverkehrbringen der Produktes legal innerhalb der Europäischen Union nicht möglich ist.

### **Klinische Prüfungen bei der Konformitätsbewertung von Hochrisiko-Medizinprodukten**

Die geltenden einschlägigen Gesetze nebst Verordnungen sowie europäischen Richtlinien verlangen vom Hersteller für Produkte der höchsten Risiko-Klasse III und bei implantierbaren Medizinprodukten grundsätzlich die Durchführung klinischer Prüfungen, die unter der Verantwortung des Herstellers durchzuführen sind. Bei Verzicht auf klinische Prüfungen ist zwingend die Verwendung bestehender klinischer Daten ausreichend zu rechtfertigen.

Richtlinie 2007/47/EWG Anhang X Nr. 1.1a. legt fest: *„Bei implantierbaren Produkten und bei Produkten der Klasse III sind klinische Prüfungen durchzuführen, es sei denn die Verwendung bereits bestehender klinischer Daten ist ausreichend gerechtfertigt.“*

**Medizinprodukte können also in der Regel nicht ohne klinische Daten und deren Bewertung auf den Markt gelangen. Zudem besteht für Medizinprodukte der Klasse III und implantier-**

---

<sup>7</sup> [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_1rev\\_3\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_1rev_3_en.pdf)

<sup>8</sup> <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n2r8-2007-clinical-evaluation-070501.pdf>

<sup>9</sup> [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_4\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_4_en.pdf)

<sup>10</sup> [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_12\\_1\\_ol\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_12_1_ol_en.pdf)

<sup>11</sup> [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_12\\_2\\_ol\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_12_2_ol_en.pdf)

<sup>12</sup> [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)

**bare Produkte die Anforderung, klinische Prüfungen durchzuführen und die daraus resultierenden klinischen Daten für die medizinische Leistungsfähigkeit zu bewerten.**

### **Methodische Qualität der klinischen Prüfungen**

Klinische Prüfungen bei Medizinprodukten bedürfen unter anderem eines dezidierten Prüfplanes durch einen qualifizierten Leiter der klinischen Prüfung, des Nachweises der Sicherheit des betreffenden Produktes, einer Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie einer zustimmenden Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission. Die Dokumente DIN EN ISO 14155, MEDDEV 2.7.1. Rev. 3 und MEDDEV 2.7/4 definieren zum Beispiel grundlegende Anforderungen an das Studiendesign. Somit sind die grundsätzlichen und formalen Anforderungen an klinische Prüfungen für Medizinprodukte weitestgehend mit denjenigen für Arzneimittel vergleichbar.

Zum Genehmigungsverfahren und zur Durchführung von klinischen Prüfungen bei Medizinprodukten siehe unter anderem:

- "Neuregelung des Rechts der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und Leistungsbeurteilungsprüfung von In-Vitro-Diagnostika in Deutschland"  
[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/Medizin\\_Produkte\\_Klinische\\_Pruefungen\\_und\\_Leistungsbewertungspruefungen.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/Medizin_Produkte_Klinische_Pruefungen_und_Leistungsbewertungspruefungen.pdf)
- Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten  
<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpkp/gesamt.pdf>

Bedingt durch prinzipiell unterschiedliche Wirkungsmechanismen von Medizinprodukten und Arzneimitteln unterscheidet sich jedoch zwangsläufig die Methodik von Studiendesigns. Zum Beispiel mag sich die Anwendung randomisierter Studien kombiniert mit einfacher oder doppelter Verblindung bei Arzneimittel eignen, bei Medizinprodukten jedoch mangelt es häufig an der Verfügbarkeit von Kontrollgruppen zur Anwendung alternativer Therapien. Auch ist es ethisch kaum vertretbar, Scheinoperationen auszuführen, gerade, wenn es sich um invasive Medizinprodukte oder Hochrisikoimplantate handelt.

Geht es bei Arzneimitteln prinzipiell um den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit unter Findung der geeigneten Dosierung und Beachtung eines vorteilhaften Risiko-Nutzen-Verhältnisses, beruht die Funktionalität bei Medizinprodukten auf einer physikalischen Wirkungsweise im Rahmen der Zweckbestimmung.

### **Beleg der Wirkungsweise von Medizinprodukten**

Die Eignung eines Medizinproduktes für den vorgesehenen Verwendungszweck ist durch die klinische Bewertung durch den Hersteller zu belegen, z.B. durch klinische Prüfungen. Im Rahmen der klinischen Bewertung sollen die vom Hersteller angegebenen Leistungen und die Sicherheit des Produkts bestätigt bzw. nachgewiesen, sowie unerwünschte Nebenwirkungen ermittelt werden. Bei unerwünschten Nebenwirkungen muss beurteilt werden, ob diese unter

Berücksichtigung der Leistungen vertretbar sind. Es muss gezeigt werden, dass bei normalen Einsatzbedingungen die merkmals- und leistungsrelevanten Anforderungen durch das Produkt erfüllt werden. Die Erfüllung ist eine Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit. Somit ist bei Medizinprodukten die Wirkungsweise - im Sinne einer Leistung bzw. Funktionalität in Zusammenhang mit der Sicherheit des Produktes - zu belegen.

### **Zweckbestimmung von Medizinprodukten**

Medizinprodukte haben wie Arzneimittel eine Zweckbestimmung. Die Zweckbestimmung ist durch Art. 1 (2) der Richtlinie 93/42/EWG geregelt. Danach ist die Zweckbestimmung eines Medizinprodukts die Verwendung, für die das Produkt in der Kennzeichnung, der Gebrauchsanweisung oder den Werbematerialien bestimmt ist. Die Zweckbestimmung bezieht sich also auf den beabsichtigten Gebrauch, den der Hersteller bestimmt hat.

### **Überwachung von Medizinprodukten nach dem Inverkehrbringen**

Jährliche Audits und regelmäßige Re-Zertifizierungen durch unabhängige Benannte Stellen, Marktüberwachungsmaßnahmen durch Marktaufsichtsbehörden sowie die verpflichtende Durchführung klinischer Überwachung seitens der Hersteller nach dem Inverkehrbringen gewährleisten eine umfangreiche Überwachung von auf dem Markt befindlichen Medizinprodukten. Die Unabhängigkeit der Benannten Stellen ist durch klare gesetzliche Regelungen<sup>13</sup> sichergestellt und wird staatlich überwacht<sup>14</sup>.

Dagegen sieht das Arzneimittelgesetz<sup>15</sup> weder regelmäßige Audits noch Re-Zertifizierungen der Hersteller vor. Hier geht das Medizinprodukterecht somit über die Anforderungen des Arzneimittelgesetzes hinaus.

**Die Ausführungen zeigen, dass für Medizinprodukte zum Thema klinische Daten und deren Bewertung, zur methodischen Qualität von klinischen Studien und zur Überwachung von Medizinprodukten nach dem Inverkehrbringen umfangreiche Regelungen bestehen.**

---

<sup>13</sup> Siehe u.a. Beschluss Nr. 768/2008/EG des Europäischen Parlamentes und des Europäischen Rates (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:218:0082:0128:de:PDF>).

<sup>14</sup> <https://www.zlg.de/>

<sup>15</sup> [http://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/)