

Regulatorisk veiviser for kliniske utprøvinger etter forordning (EU) 2017/745 om medisinsk utstyr (MDR)

1. Innledning

Dette dokumentet er utarbeidet i samarbeid mellom Statens legemiddelverk og Komiteene for klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr (REK KULMU) ved Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst). Formålet med dokumentet er å veilede sponsor¹/prosjektleder i spørsmål om hvorvidt den planlagte kliniske utprøvingen kan omfattes av forordning (EU) 2017/745 om medisinsk utstyr (MDR) og hvorvidt utprøvingen er søknads- eller meldepliktig til Legemiddelverket og/eller REK KULMU. Spørsmålet om hvorvidt utprøvingen omfattes av MDR må være avklart før eventuell søknad sendes til REK KULMU.

Dokumentet er Legemiddelverkets nåværende tolkning av regelverket. Dette kan endres over tid. Alle aktører er ansvarlige for å sette seg inn i regelverket og sørge for at dette er fulgt. Hver studie må vurderes individuelt.

2. Sentrale definisjoner

For utfyllende definisjoner med henvisning til regelverket, se vedlegg I.

Medisinsk utstyr

Medisinsk utstyr er ethvert instrument, apparat, utstyr, programvare, implantat, reagens, materiale eller annen gjenstand som ifølge produsenten er beregnet på å bli brukt, alene eller i kombinasjon, på mennesker med henblikk på ett eller flere av følgende spesifikke medisinske formål:

- Diagnostisering, forebygging, overvåking, prediksjon, prognostikk, behandling eller lindring av sykdom.
- Diagnostisering, overvåking, behandling, lindring av eller kompensasjon for skade eller funksjonshemning.
- Undersøkelse, utskifting eller endring av anatomien eller av en fysiologisk eller patologisk prosess eller tilstand.
- For å frambringe informasjon ved hjelp av in vitro-undersøkelse av prøvemateriale fra menneskekroppen, herunder organ-, blod- og vevdonasjoner.

I tillegg til:

¹ «en person, et firma, en institusjon eller en organisasjon som påtar seg ansvaret for å innlede, lede og organisere finansieringen av en klinisk utprøving», jf. MDR artikkel 2 nr. 49.

- Utstyr til svangerskapsforebygging eller befruktningsassistanse.
- Produkter som særlig er beregnet på rengjøring, desinfisering eller sterilisering av medisinsk utstyr.
- Tilbehør til medisinsk utstyr. Tilbehør er definert som enhver gjenstand som ikke er et utstyr, men som av produsenten er særskilt beregnet på å brukes sammen med et utstyr slik at dette kan brukes slik produsenten av utstyret har ment.
- Utvalgte kosmetiske produkter som er ført opp på listen i Vedlegg XVI av MDR reguleres også under medisinsk utstysregelverket. Dette innebærer kontaktlinser, produkter beregnet på hel eller delvis innføring i kroppen ved en invasiv metode, fillers, utstyre til å fjerne eller ødelegge fettvev, utstyr som avgir elektromagnetisk stråling med høy intensitet, utstyr til å stimulere hjernen ved hjelp av strøm eller magnetiske felt.

Den ønskede hovedvirkning skal ikke framkalles ved farmakologisk eller immunologisk virkning eller ved å påvirke stoffskiftet, men slike effekter kan bidra til utstyrets funksjon.

Det gjøres særlig oppmerksom på at applikasjoner og programvare, samt utstyr med kunstig intelligens², kan være medisinsk utstyr.

Klinisk utprøving

Klinisk utprøving er enhver *systematisk utprøving* som omfatter en eller flere *forsøkspersoner* og som gjennomføres for å vurdere et utstys *sikkerhet* eller *ytelse*. En systematisk utprøving innebærer at det foreligger en strukturert plan for studien.

Forsøkspersoner

Forsøkspersoner er individer som er eller blir en *deltager* i en klinisk utprøving, enten som mottaker av utstyret som prøves ut eller en komparator. Studiens størrelse har ingen betydning for om den anses å være en klinisk utprøving eller ikke. Forsøkspersoner omfatter både friske frivillige og pasienter.

Ytelse

Ytelse er et utstys *evne* til å oppfylle det tiltenkte *formålet angitt av produsenten*. Videre kan ytelse forstås som oppførselen til et utstyr og effekten det har på forsøkspersonen(e) gitt at utstyret brukes i henhold til tiltenkt bruk, på tiltenkt måte, og på tiltenkt målbefolkning.

Sikkerhet

Sikkerhet refererer til sikkerhet ved *klinisk bruk* av det medisinske utstyret. Ved å samle inn data om sikkerhet ved klinisk bruk ved å bl.a. dokumentere uønskede bivirkninger og hendelser vil man få grunnlag for å ta en avgjørelse om utstyret har *beviselig tilstrekkelig fravær av uakseptabel risiko*.

² For mer informasjon, se Helsedirektoratets tverrfaglige landingsside for [Kunstig intelligens i helsetjenesten](#).

3. Omfattes den kliniske utprøvingen av MDR?

Med utgangspunkt i *definisjonene ovenfor* må sponsor ta stilling til følgende:

- Er produktet som skal prøves ut et *medisinsk utstyr* i henhold til definisjonen i MDR artikkel 2 nummer 1, eller skal det prøves ut for et av formålene som omfattes av denne bestemmelsen?
Kvalifisering som medisinsk utstyr utføres av produsenten med utgangspunkt i produsentens tiltenkte formål med produktet.
- Er utprøvingen en *klinisk utprøving* med formål om å undersøke utstyrets *ytelse og/eller sikkerhet*?

Dersom svaret er ja på begge disse spørsmålene omfattes utprøvingen av MDR.

Utprøvinger som omfattes av MDR søkes REK KULMU³ om godkjenning, og skal eventuelt søkes og/eller meldes til Legemiddelverket iht. regulatorisk veiviser nedenfor.

Hvis utprøvingen ikke omfattes av MDR (dersom svaret var nei på ett eller begge spørsmålene ovenfor), skal studien ikke vurderes etter MDR av Legemiddelverket eller REK KULMU. Merk at studier som faller utenfor MDR fremdeles kan være søknadspliktig til regionale REK⁴ dersom de omfattes av helseforskningsloven. Det kan sendes inn en [fremleggingsvurdering](#) til REK for videre veiledning ved behov.

Merk: Medisinsk utstyr kan kun brukes på mennesker dersom det faller inn under et av følgende kriterier:

- CE-merket medisinsk utstyr.
- Gjenstand for klinisk utprøving.
- Innvilget unntak fra samsvarsvurdering, jf. MDR artikkel 59.
- Framstilles og brukes i helseinstitusjoner (in-house produksjon), jf. MDR artikkel 5.5.

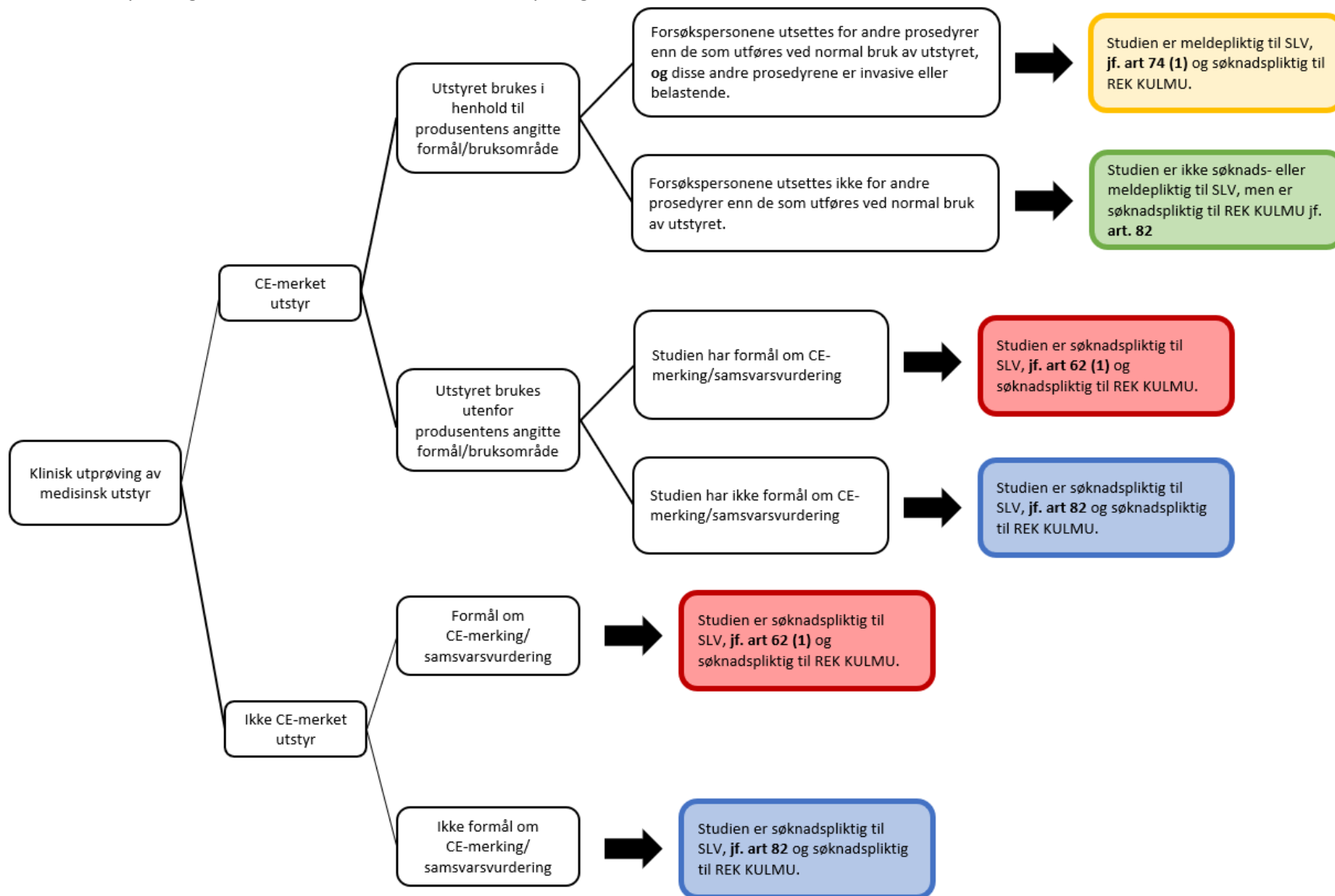
4. Regulatorisk veiviser for utprøvinger omfattet av MDR

Under er en regulatorisk veiviser for utprøvinger som er omfattet av MDR. Veiviseren viser hvilke spørsmål man som sponsor må ta stilling til for å komme fram til hvilken artikkel i MDR utprøvingen omfattes av og hvilken betydning dette har for søknads- eller meldeplikt. Se gjerne definisjonene over og EU-

³ Komiteene for klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr, REK sør-øst

⁴ Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

kommisjonens veileder for kliniske utprøvinger [MDCG 2021-6](#) for hjelp til vurdering av hvilke regler som gjelder for din studie og om søknads- og meldeplikt. Merk at alle utprøvinger som omfattes av MDR er søknadspliktig til REK KULMU.



5. Eksempler på studier som omfattes av MDR

Studiens størrelse og utforming har ingen betydning for om den er å anse som en klinisk utprøving, så lenge studien oppfyller definisjonen av en klinisk utprøving. Det kan være en liten pilotstudie/proof of concept-studie hvor utstyret testes for første gang på mennesket eller en bekreftende observasjonsstudie med flere tusen deltakere. I et produktutviklingsløp er det ofte nødvendig med flere studier i de ulike utviklingstrinnene.

Under følger en rekke eksempler på studier som kan være omfattet av MDR. *Merk at det må foretas en individuell vurdering for hver enkelt studie.* Det er sponsor/prosjektleder som er ansvarlig for å sette seg inn i regelverket og sørge for at kravene er oppfylt. Legemiddelverket kan bistå med veiledning ved behov.

Artikkel 62-studier (rød rubrikk i veiviseren)

- En ikke-randomisert mulighetsstudie der en prototype av et venepunkturutstyr testes. De primære målene er gjennomførbarheten/ytelsen (antall vellykkede automatiserte venepunkturer) og sikkerheten (antall uønskede hendelser og antall mangler ved utstyret som kunne ført til uønskede hendelser).
- Et spin-off-selskap har utviklet en forbedret magnetisk markør og detektor for lokalisering av tidlig stadium (ikke-palpabel) brystkreft. Målet med den kliniske utprøvingen er å vise at den nye teknologien er sikker og fungerer etter hensikten.
- En produsent har utviklet en patch for vanntett dural lukking etter kraniekirurgi for å redusere CSF-lekkasje. Utprøvingen utføres for å klinisk vurdere sikkerheten og ytelsen til patchen.
- Et eksisterende CE-merket kosmetisk brystimplantat har som mål å bli forbedret med et nyutviklet beleggmateriale. Hensikten med beleggmaterialer er å redusere dannelsen av arrvev med tilhørende komplikasjoner av smerte og betennelse. For å understøtte samsvar med alle MDR-krav fastsatt for ny CE-merking av brystimplantatet med det nye belegget, utføres en klinisk undersøkelse for å undersøke den kliniske ytelsen, sikkerheten og den kliniske fordelene med belegget.

Artikkel 74 (1)-studier (gul rubrikk i veiviseren)

- Se for deg et kirurgisk invasivt CE-merket medisinsk utstyr som brukes innenfor det tiltenkte formålet for å fiksere en thorax vertebra hos unge pasienter som lider av alvorlig skoliose. Produsenten planlegger en klinisk utprøving som en del av sin PMCF-plan for å evaluere det medisinske utstyrets ytelse i klinisk praksis. En ekstra CT-undersøkelse (strålingseksponering på 5 mSv) vil bli utført fra starten av oppfølgingen og gjentas hvert annet år i en periode på seks år. Omfanget av CT-avbildningen i denne studien anses som en ekstra belastende prosedyre i tillegg til de normale bruksforholdene for det medisinske utstyret.

Artikkel 82-studier – studier uten formål om CE-merking av utstyret (blå rubrikk i veiviseren)

- En klinisk undersøkelse av en egentilvirket (in-house) 3D-printet kanylen for å holde luftveiene åpne hos manuelt ventilerte pasienter. En klinisk utprøving planlegges for å vurdere sikkerheten og ytelsen til kanylen.
- En klinisk utprøving for å vurdere ytelsen til en CE-merket blodtryksmonitor for å måle blodtrykket i leggen (dvs. bruk utenfor *tiltenkt bruk*). Formålet med studien er ikke samsvarsvurdering og CE-merking for nytt formål.

Artikkel 82-studier – CE-merket utstyr som brukes innenfor tiltenkt bruk (grønn rubrikk i veiviseren)

- En randomisert kontrollert studie med formål om å sammenligne langtidsoverlevelsen til to forskjellige CE-merkede kneproteser.
- Klinisk validering av et CE-merket screeningverktøy for å vurdere gulsott hos nyfødte i ulike typer smarttelefoner.

6. Eksempler på studier som ikke omfattes av MDR

Metodevalidering/utprøving for innføring av bruk i klinikk

Validering av utstyr i klinikk etter innkjøp for å fase det inn i ordinær drift vil ikke utgjøre en klinisk utprøving etter MDR. Dette omfatter CE-merket medisinsk utstyr som brukes i henhold til produsentens tiltenkte formål/bruksområde og som har annet formål⁵ enn å vurdere utstyrets ytelse eller sikkerhet. Slike utprøvinger er ikke søknads- eller meldepliktig til Legemiddelverket eller REK KULMU. Vær likevel oppmerksom på at denne typer studier kan være søknadspliktige til regionale REK dersom de omfattes av helseforskningsloven.⁶

Forskningsutstyr

Forskningsutstyr er utstyr som ikke har en medisinsk hensikt. Dersom forskningsutstyret prøves ut for en medisinsk hensikt er utstyret derimot å anse som et medisinsk utstyr og må følge bestemmelsene i MDR. Det kan ofte være vanskelig å avgjøre om et forskningsutstyr har en medisinsk hensikt. I disse tilfellene er det nødvendig å kontakte Legemiddelverket for individuell veiledning. Vi minner om at det kun er tillatt å bruke utstyr på mennesker som er CE-merket, en del av en klinisk utprøving, har fått innvilget unntak fra samsvarsvurderingsprosedyren etter MDR artikkel 59 eller er produsert *in house*.

Utprøvinger med forskningsutstyr som ikke har en medisinsk hensikt er ikke søknads- eller meldepliktig til Legemiddelverket eller REK KULMU, men kan være søknadspliktig til regionale REK.

⁵ Se [MDCG 2021-6](#) punkt 7 for veiledning.

⁶ <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>

Algoritmeutvikling på retrospektive data

Algoritmeutvikling som utføres på retrospektive data⁷ omfattes ikke av MDR og er ikke søknads- eller meldepliktig til Legemiddelverket eller REK KULMU fordi forsøkspersoner ikke er involvert. Studier som faller utenfor virkeområdet til MDR kan likevel være søknadspliktig til regionale REK.

Dersom resultatene fra algoritmeutviklingen utgjør eller kan påvirke en del av forsøkspersonenes behandlingsplan, omfattes studien av MDR og er dermed søknadspliktig til Legemiddelverket og REK KULMU.

7. Kontaktinformasjon

Statens legemiddelverk:

Nettside: [Klinisk utprøving av medisinsk utstyr - Legemiddelverket](#)

E-post: KKI@legemiddelverket.no

Komiteene for klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr (REK KULMU):

Nettside: [REK KULMU](#)

E-post: rek-kulmu@medisin.uio.no

[REKs søknadsskjemaer](#) (regionale REK og REK KULMU)

Spørsmål om studier som ikke omfattes av MDR kan være søknadspliktige til regionale REK:

Ved spørsmål om studier som er utenfor MDR omfattes av helseforskningsloven og følgelig må søkes til regionale REK, kan henvendelser rettes til [regionale REK i den aktuelle geografiske regionen](#) man tilhører. Det kan også sendes inn en [fremleggingsvurdering](#) til regionale REK.

⁷ Retrospektive data er data som allerede er innsamlet i f.eks. et journalsystem eller database.

Vedlegg I: Definisjoner

Følgende definisjoner er sitat fra forordning (EU) 2017/745 om medisinsk utstyr (MDR) og ISO 14155:2020 «Klinisk undersøkelse av medisinsk utstyr til bruk på mennesker – God klinisk praksis».

MDR artikkel 2 (1): «**medisinsk utstyr** ethvert instrument, apparat, utstyr, programvare, implantat, reagens, materiale eller annen gjenstand som ifølge produsenten er beregnet på å bli brukt, alene eller i kombinasjon, på mennesker med henblikk på ett eller flere av følgende spesifikke medisinske formål:

— Diagnostisering, forebygging, overvåking, prediksjon, prognostisering, behandling eller lindring av sykdom.

— Diagnostisering, overvåking, behandling, lindring av eller kompensasjon for skade eller funksjonshemning.

— Undersøkelse, utskifting eller endring av anatomien eller av en fysiologisk eller patologisk prosess eller tilstand.

— For å frambringe informasjon ved hjelp av in vitro-undersøkelse av prøvemateriale fra menneskekroppen, herunder organ-, blod- og vevdonasjoner,

og der den ønskede hovedvirkningen i eller på menneskekroppen ikke framkalles ved en farmakologisk, immunologisk eller metabolsk virkning, men der slike virkninger kan bidra til dets funksjon.

Følgende produkter skal også anses som medisinsk utstyr:

— Utstyr til svangerskapsforebygging eller befruktningsassistanse.

— Produkter som særlig er beregnet på rengjøring, desinfisering eller sterilisering av utstyr nevnt i artikkel 1 nr. 4, samt de som er nevnt i første ledd i dette nummer»

MDR artikkel 2 (45): «**klinisk utprøving**, enhver systematisk utprøving som omfatter en eller flere forsøkspersoner, og som gjennomføres for å vurdere et utstyrs sikkerhet eller ytelse»

ISO 14155 pkt. 3.50: **Forsøkspersoner** er individer som er eller blir en deltager i en klinisk utprøving, enten som mottaker av utstyret som prøves ut eller en komparator; Engelsk: «Subject individual who is or becomes a participant in a clinical investigation, either as a recipient of the investigational device or a comparator.»

MDR artikkel 2 (22): «**Ytelse** et utstyrs evne til å oppfylle det tiltenkte formålet angitt av produsenten»

Sikkerhet er ikke definert i MDR eller ISO 14155. Denne veilederen tar derfor utgangspunkt i at *sikkerhet* defineres som beviselig tilstrekkelig fravær av uakseptabel risiko for sykdom eller skade forbundet med bruken av utstyret for dens tiltenkte bruk og bruksanvisning. Vi viser også til den amerikanske lovgivningen som sier “The valid scientific evidence used to determine the safety of a device shall adequately demonstrate the absence of unreasonable risk of illness or injury associated with the use of the device for its intended uses and conditions of use”⁸.

⁸ Code of Federal Regulations, Title 21, § 860.7 Determination of safety and effectiveness (d) (1) <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-H/part-860/subpart-A/section-860.7>