

BECAUSE PATIENT SAFETY MATTERS.

Die klinische Bewertung von Medizinprodukten

GRUNDLAGEN - Teil A

Raymond F. Nistor, MD
Neurosurgeon - Internal Clinician
QMD Services GmbH



Haftungsausschluss

bezüglich dieser Präsentation

Diese Präsentation basiert auf aktuellen öffentlich zugänglichen Informationen, die in den Referenzen am Ende dieser Präsentation dokumentiert und nach meinem besten Wissen als Experte für klinische Fachgebiete für Medizinprodukte erstellt wurden.

Diese Präsentation spiegelt nicht die Ansichten und Prozesse der QMD Services GmbH wider
und vertritt ausschließlich mein persönliches Verständnis der medizinischen Geräteanforderungen in der EU.

Bin ich Qualifiziert?

Was weiß ich über klinische Bewertung?

Autor von 70+ erfolgreichen klinischen Bewertungsberichten

Die Mehrheit für Klasse III und implantierbare Medizinprodukte,
die menschliche und tierische Derivate enthalten

Diskussionsthemen MDR

unser Fokus heute

- ① Klinische Bewertung - Verordnung (EU) 2017/745
- ② Was ist ein klinischer Bewertungsbericht (CER)?
- ③ In welchen Geographien wird ein CER benötigt?
- ④ MEDDEV 2.7/1 rev.4 - die Leitlinie für klinische Bewertungen
 - Qualifikationen des klinischen Bewerters
 - Klinische Prüfungen (Studien)
 - Gleichwertigkeit (Äquivalenz)
 - Klinische Literatur
 - Klinische Nachverfolgung nach dem Inverkehrbringen (PMCF)
- ⑤ 7 wichtige Beanstandungen für CERs

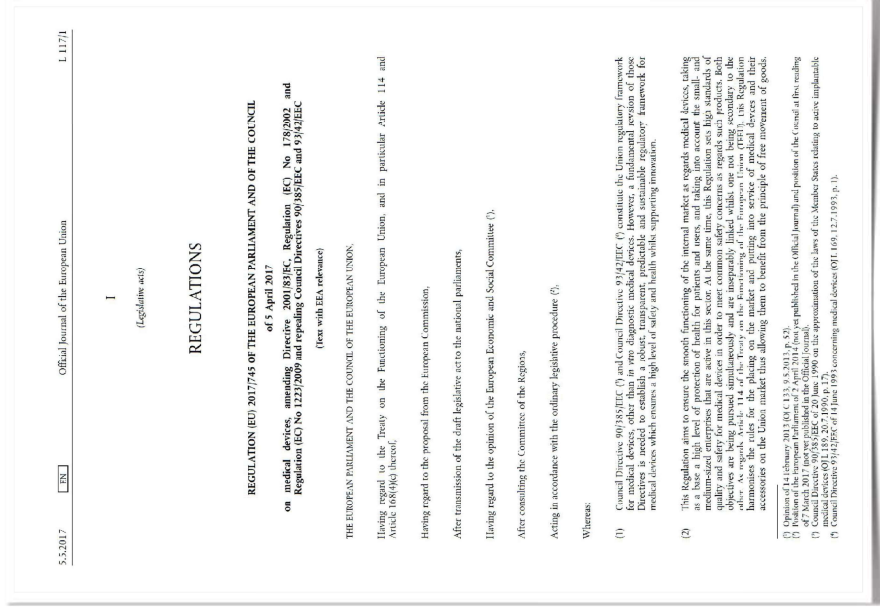
1

VO (EU) 2017/745
MDR - Die
Medizinprodukteverordnung
ist der gesetzliche Rahmen für
Medizinprodukte in der EU



Die Medizinprodukteverordnung (MDR)

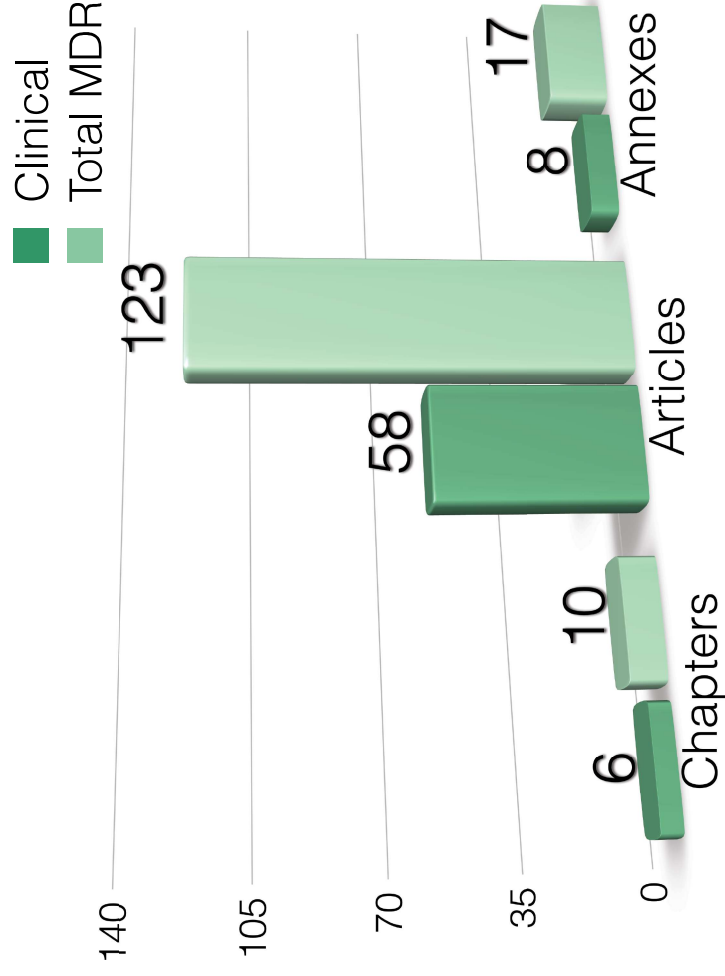
Verordnung (EU) 2017/745 - die Schlüsselbotschaft



Wichtige Elemente des neuen Regelungsansatzes, wie die Beaufsichtigung benannter Stellen, Konformitätsbewertungsverfahren, **klinische Prüfungen und klinische Bewertungen**, Vigilanz und Marktüberwachung, **sollen signifikant verstärkt werden**, während Bestimmungen zur Gewährleistung von Transparenz und Rückverfolgbarkeit in Bezug auf Medizinprodukte eingeführt werden, **um die Patientensicherheit zu optimieren.**

MDR ≈ 50% klinische Aspekte

klinische Aspekte sind entscheidend und neu



6 of 10 Kapitel: **III-VIII**

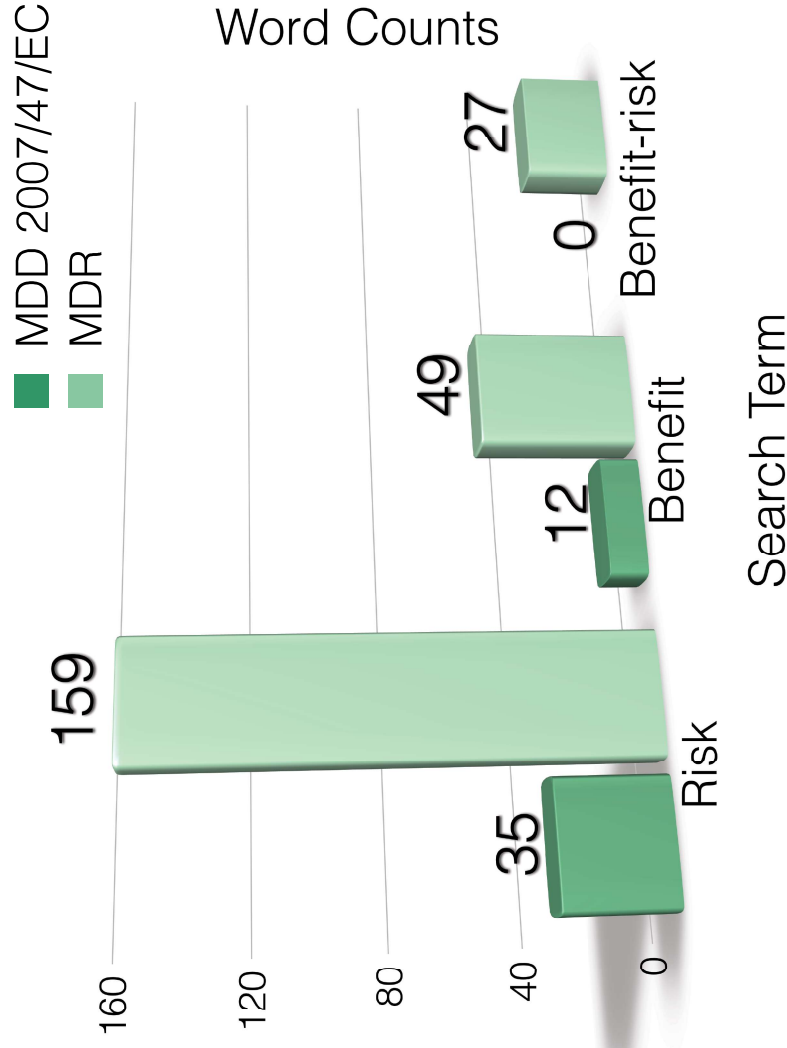
58 of 123 Artikel: **32, 35-50, 54, 55, 61-82, 83-100, 120, 123**

8 of 17 Anhänge: **I-III, IX, X, XIII-XV**

Was ist die MDR Kernaussage?

Nichts als gutes Risikomanagement

Terms Search MDD Vs. MDR



“Das **Risikomanagementsystem** sollte sorgfältig auf die **klinische Bewertung des Produkts** **abgestimmt sein** und diese widerspiegeln, einschließlich der klinischen Risiken, die im Rahmen klinischer Prüfungen, klinischer Bewertungen und klinischer Folgemaßnahmen nach dem Inverkehrbringen behandelt werden sollen. **Das Risikomanagement und die klinischen Bewertungsprozesse sollten voneinander abhängig sein und regelmäßig aktualisiert werden.**”

Legislative Act 33 for MDR

Was ist wichtig für die Kliniker?

besonders relevante klinische Aspekte

28 Seiten Präambel
10 Kapitel mit 123 Artikeln
17 Anhänge
175 Seiten

Folgendes ist ein Muss:

Kapitel I, Art. 2 - DEFINITIONS, pp.15-20
Kapitel VI - Clinical evaluation and clinical investigations, Art. 61-82, pp.55-71
Kapitel VII - Post-market surveillance, vigilance and market surveillance, pp.71-82
Anhang I - General Safety and performance Requirements pp.94-107
Anhang XIV - Clinical Evaluation and Post Market Clinical Follow-up, pp.164-166
Anhang XV - Clinical Investigations, pp.167-172

MDR - es geht um gutes Risikomanagement

sicherheitsorientiertes, transparentes und nachvollziehbares Risikomanagement

VIGILANZ

①

ÜBERWACHUNG

②

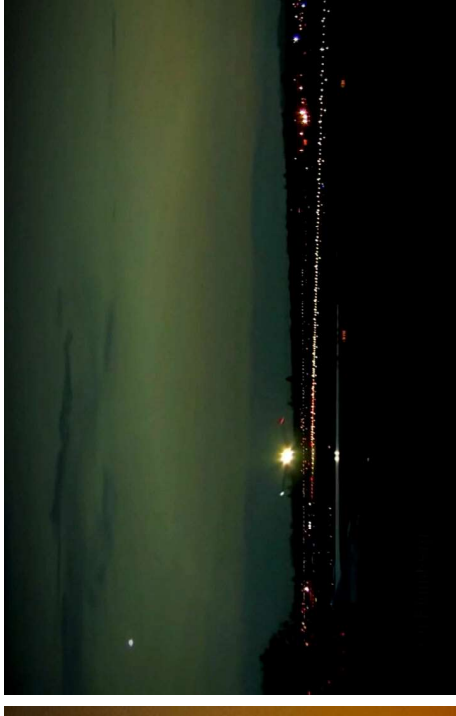
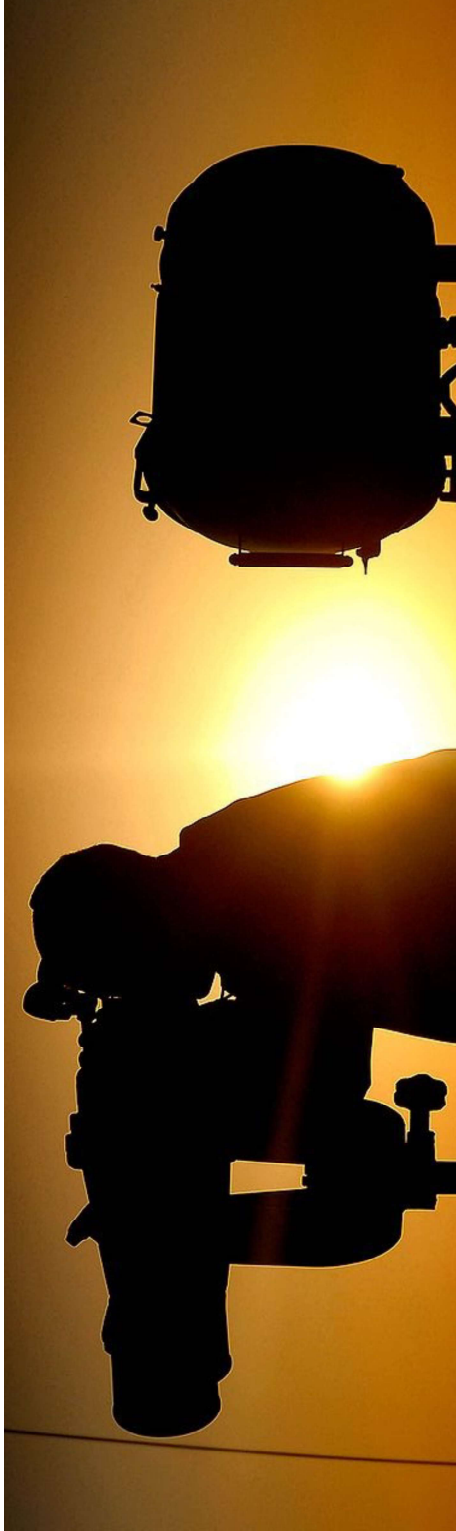
RISIKOMANAGEMENT

③

MDR - es geht um gutes Risikomanagement

sicherheitsorientiertes, transparentes und nachvollziehbares Risikomanagement

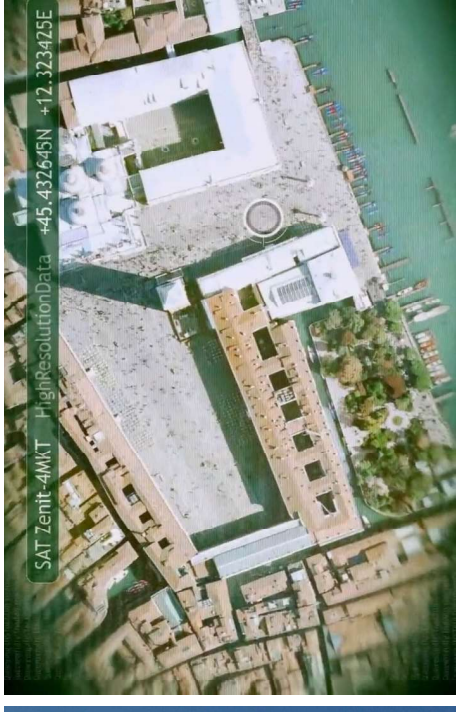




VIGILANZ

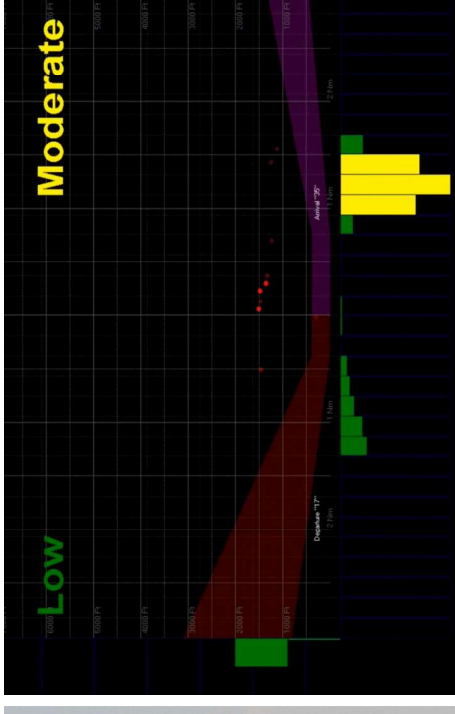
reaktiv

- unaufgeforderte, spontane Reklamationen/Berichte über unerwünschten Ereignissen
- klinische Untersuchung und Bewertung der Kausalität von mit dem Produkt verbundenen unerwünschten Ereignissen
- Vigilanzberichterstattung und Korrekturmaßnahmen im Bereich der Sicherheit (FSCA)



ÜBERWACHUNG n.d.I.

- Proaktives Erkennen von Signalen aus dem Trend zu unerwünschten Ereignissen bei Medizinprodukten
- Schaffung echter Kundenhörsysteme (Post Market Clinical Follow-up: PMCF)
- Überwachung der Kundens Schulungsschnittstellen, der Benutzer- und Patientenschulungsprogramme



RISIKOMANAGEMENT

- Analyse öffentlich zugänglicher Informationen zu ähnlichen Medizinprodukten
- Bewertung von Änderungen in der Kundennutzung, Benutzerfreundlichkeit und klinischen Versorgungsstandards
- kritische Analyse von Überwachungsdaten nach dem Inverkehrbringen
- Identifizierung potenzieller neuer Risiken und Nutzen-Risiko-Ermittlung

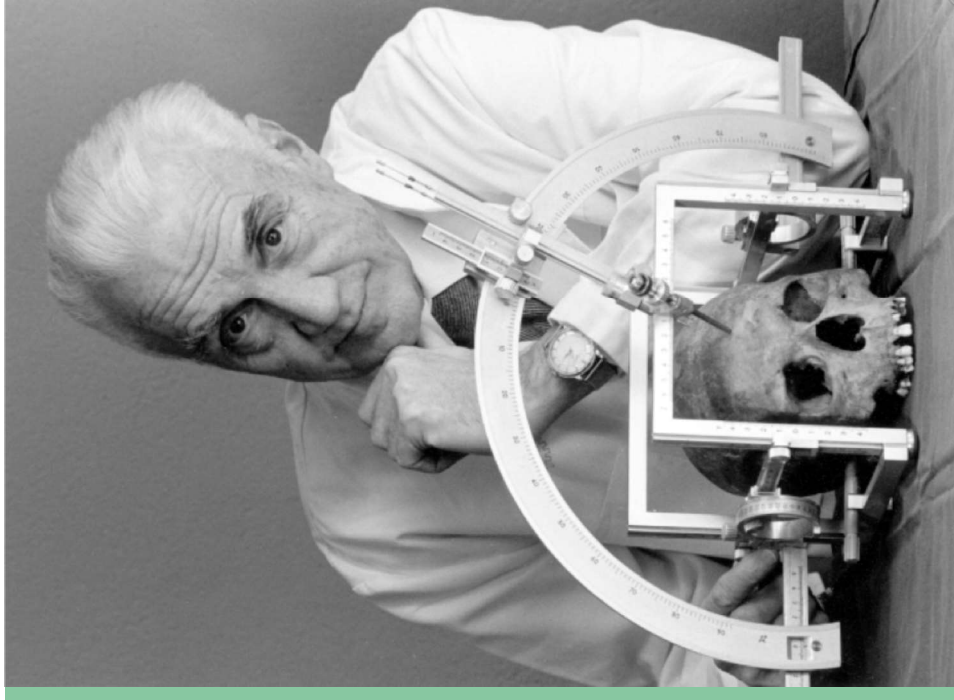
BECAUSE PATIENT SAFETY MATTERS.

WARUM MDR?

„A fool with a tool is still a fool“

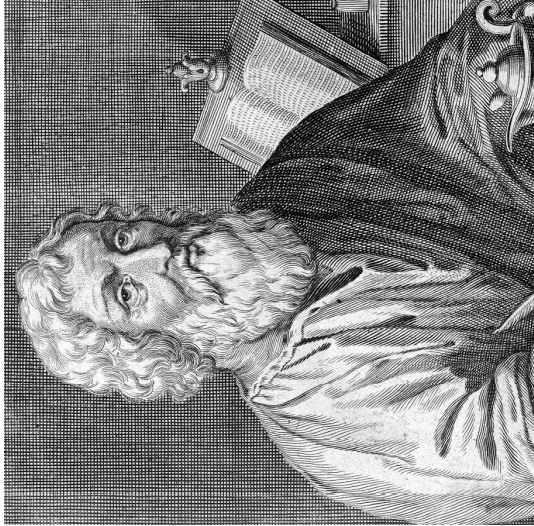
Lars Leksell, MD

Neurosurgeon
Inventor of radiosurgery



Vom Corpus Hippocraticum zu MDR

Ein später, aber unvollständiger Paradigmenwechsel



PRIMUM NON NOCERE
(410 B.C. - 1993 A.D.)

Corpus Hippocraticum -
Epidemics book I, sect. 11.
(410 BC)

ETIAM NIL NOCERE
(1993 A.D. - 2020 A.D.)

Die Medizinproduktrichtlinie
93/42 / EWG war mit diesem
Ansatz immer noch
zufrieden. Es genügte zu
zeigen, dass ein Schaden
unwahrscheinlich ist.

COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC
of 14 June 1993
concerning medical devices
(OJ L 169, 12.7.1993, p. 1)

EC of the European Parliament and of the Council of L 331
O/EC of the European Parliament and of the Council of L 313
04/EC of the European Parliament and of the Council L 6
2001

REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 5 April 2017
on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and
Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC
(Text with EEA relevance)

EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Article
108(4)(c) thereof,

regard to the proposal from the European Commission,

inasmuch as the draft legislative act to the national parliaments,

regard to the opinion of the European Economic and Social Committee (1),

relying on the Committee of the Regions,

in accordance with the ordinary legislative procedure (2),

have adopted this Regulation:

Table 1 - AGC/AMA Recommendation System: Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated August 2015)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE
CLASS I (STRONG) Suggested phrase for writing recommendations: • Is recommended • Is not recommended (useful/effective/harmful) • Should be used/avoided/considered (other) • Comparative Evidence: Phrases: • Treatment/strategy A is recommended/rejected in preference to treatment B • Treatment/strategy A is favored over treatment B	LEVEL A • High-quality evidence from most data: RCT • Meta-analyses of high-quality RCTs • One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies (Randomized)
CLASS IIa (MODERATE) Suggested phrase for writing recommendations: • Is reasonable • May be useful/effective/harmful • Consider Evidence: Phrases: • Treatment/strategy A is probably recommended/rejected in preference to treatment B • It is reasonable to choose treatment A over treatment B	LEVEL B-R • Moderate-quality evidence from 1 or more RCTs • Meta-analyses of moderate-quality RCTs (Nonrandomized)
CLASS IIb (WEAK) Suggested phrase for writing recommendations: • May/might be reasonable • May/might not be recommended • Consider Evidence: Phrases: • Treatment/strategy A is possibly recommended/rejected or not well established	LEVEL B-N • Moderate-quality evidence from 1 or more well-designed, well-reported nonrandomized studies, observational studies, or registry studies • Meta-analyses of such studies (Nonrandomized)
CLASS III (NO DATA / INSUFFICIENT) Suggested phrase for writing recommendations: • Is not recommended • Is not adequately (useful/effective)/speculatively • Should not be performed/avoided/other	LEVEL C-D • Based on or extrapolated from observational or registry studies with limitations of design or execution • Meta-analyses of such studies • Physiological or mechanistic studies in human subjects (Limited Data)
CLASS IV (NO DATA / INSUFFICIENT) Suggested phrase for writing recommendations: • Is not recommended • Is not adequately (useful/effective)/speculatively • Should not be performed/avoided/other	LEVEL E-F • Consensus of expert opinion based on clinical experience (Expert Opinion)

CON and CON as determined independently from CON will be placed with any RCTs.
CON and CON as determined independently from CON will be placed with any RCTs.
Important clinical questions addressed in guidelines do not need to be translated to clinical practice for the purpose of safety or efficacy.
The evidence base of the intervention should be verified (as reported clinical outcomes or measured diagnostic accuracy or treatment program outcomes).
Studies that report the use of diagnostic tools should include direct comparisons of the test results or strategies being evaluated.
The method of assessing quality is scoring, according to the application of classification.

SECUNDUM CAVERE
(2020 A.D. - ?)

Die neue Medizinprodukte-
verordnung erkennt an, dass
ein Medizinprodukt ein
Risiko und letztendlich einen
Nutzen haben kann. Na
und?

TERTIUM SANARE
(???)

Was zählt, ist „das Ausmaß
des Behandlungseffekts“
eines Medizinprodukts unter
einem vorgegebenen
Verwendungszweck

2

KLINISCHE BEWERTUNG

Das klinische
Bewertungsverfahren im
Rahmen der Konformitäts-
bewertung gem. MDR



Die klinische Bewertung

das Ergebnis des Produktrisikomanagements

ein systematischer und geplanter Prozess zur kontinuierlichen Generierung, Erfassung, **Analyse und Bewertung der klinischen Daten eines Produkts, um die Sicherheits- und Leistungsanforderungen**, einschließlich des klinischen Nutzens, des Produkts bei bestimmungsgemäßer Verwendung wie vom Hersteller angegeben, **zu überprüfen**



Der Klinische Bewertungsbericht (CER)

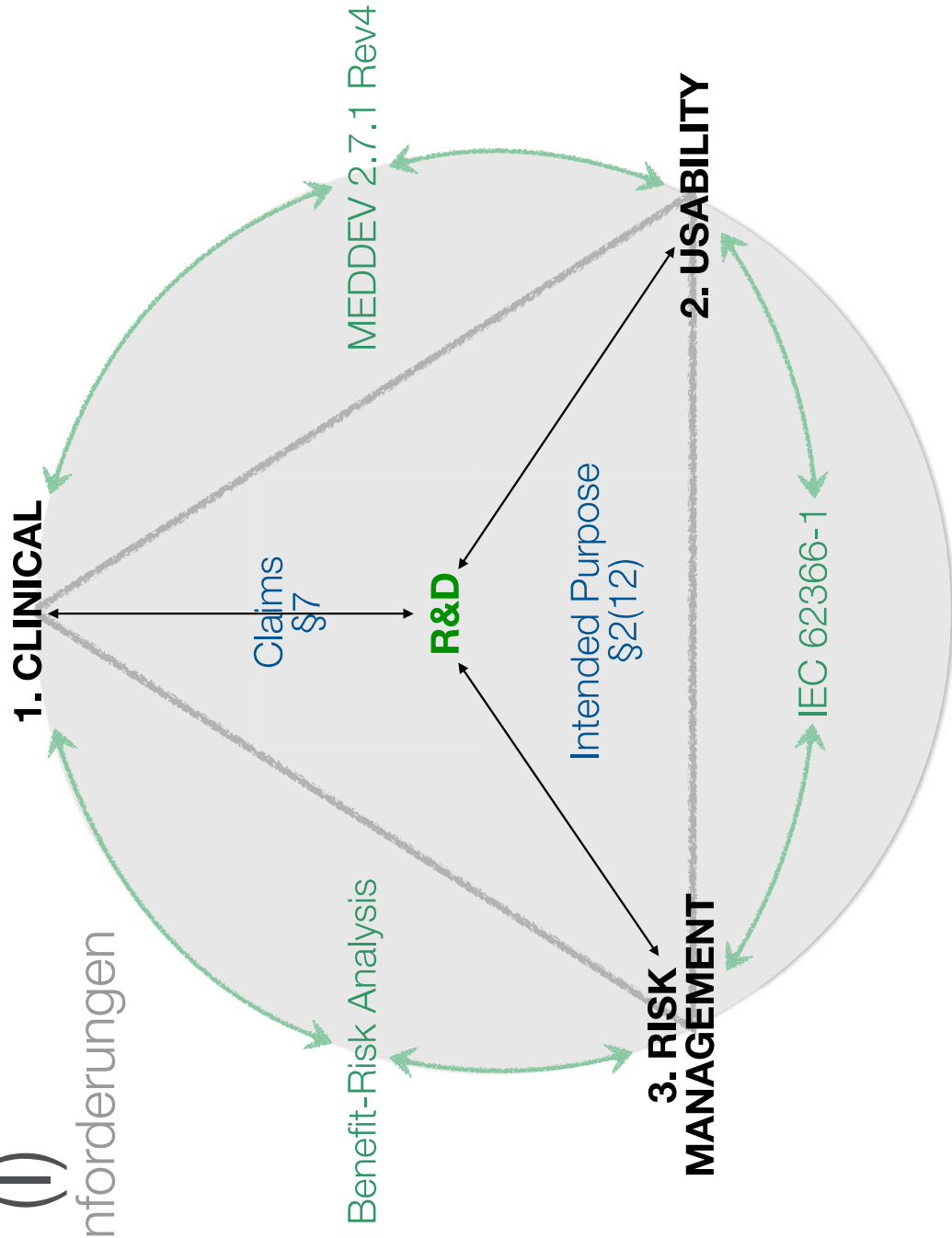
Ist die Dokumentation des klinischen Bewertungsprozesses

Der klinische Bewertungsbericht sollte ausreichende Informationen enthalten, die von einer unabhängigen Partei (z. B. Regulierungsbehörde oder benannte Stelle) gelesen und verstanden werden können. Daher sollte es **ausreichend detaillierte Informationen enthalten, um die von den Bewertern festgelegten Suchkriterien, die verfügbaren Daten, alle getroffenen Annahmen und alle erzielten Schlussfolgerungen zu verstehen.**

Scoping & Planung	Daten-identifikation	Daten-bewertung	Daten-analyse	klin. Bewertungsbericht
Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4

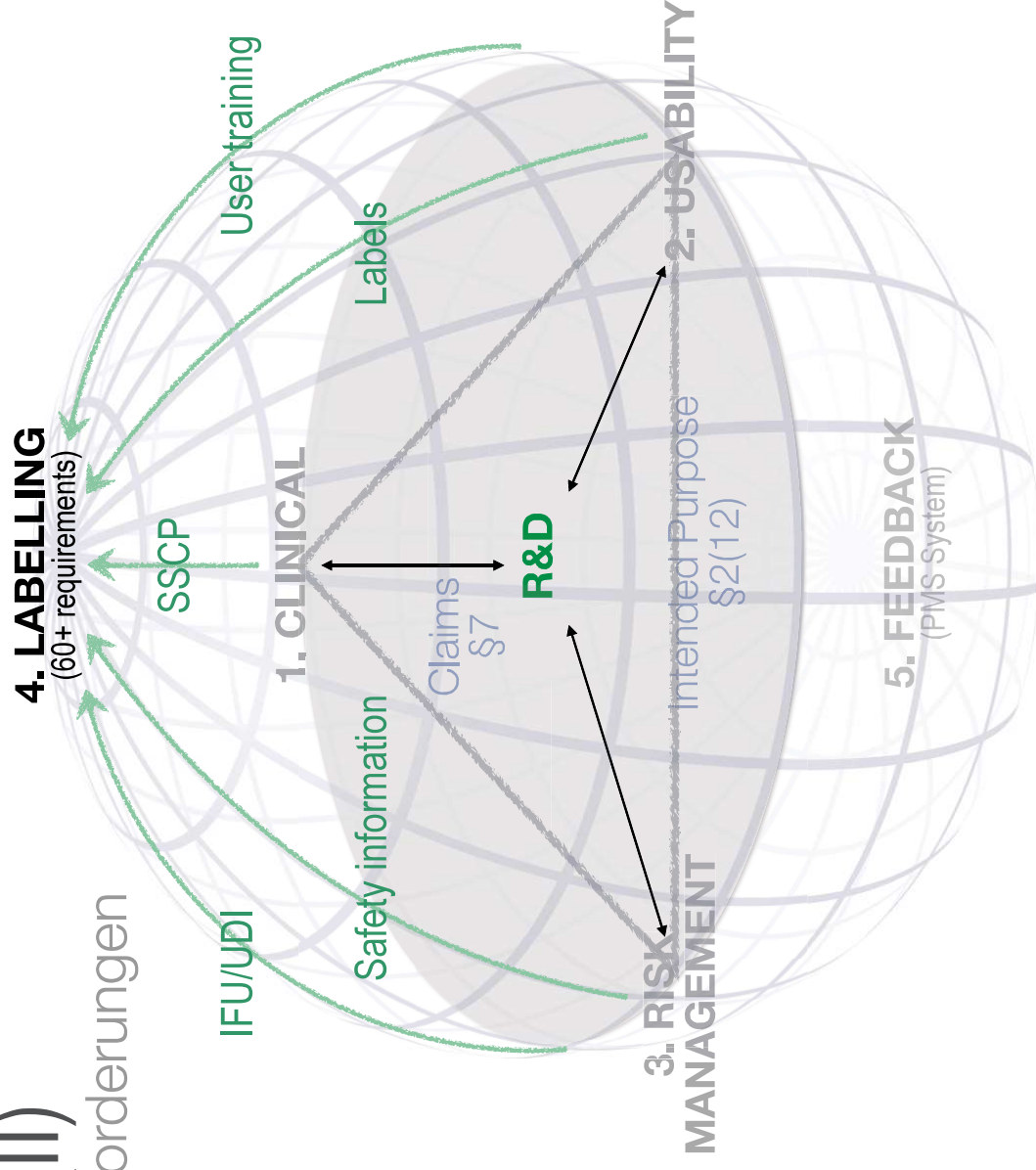
Das WIE (I)

MDR: 5 klin. Anforderungen



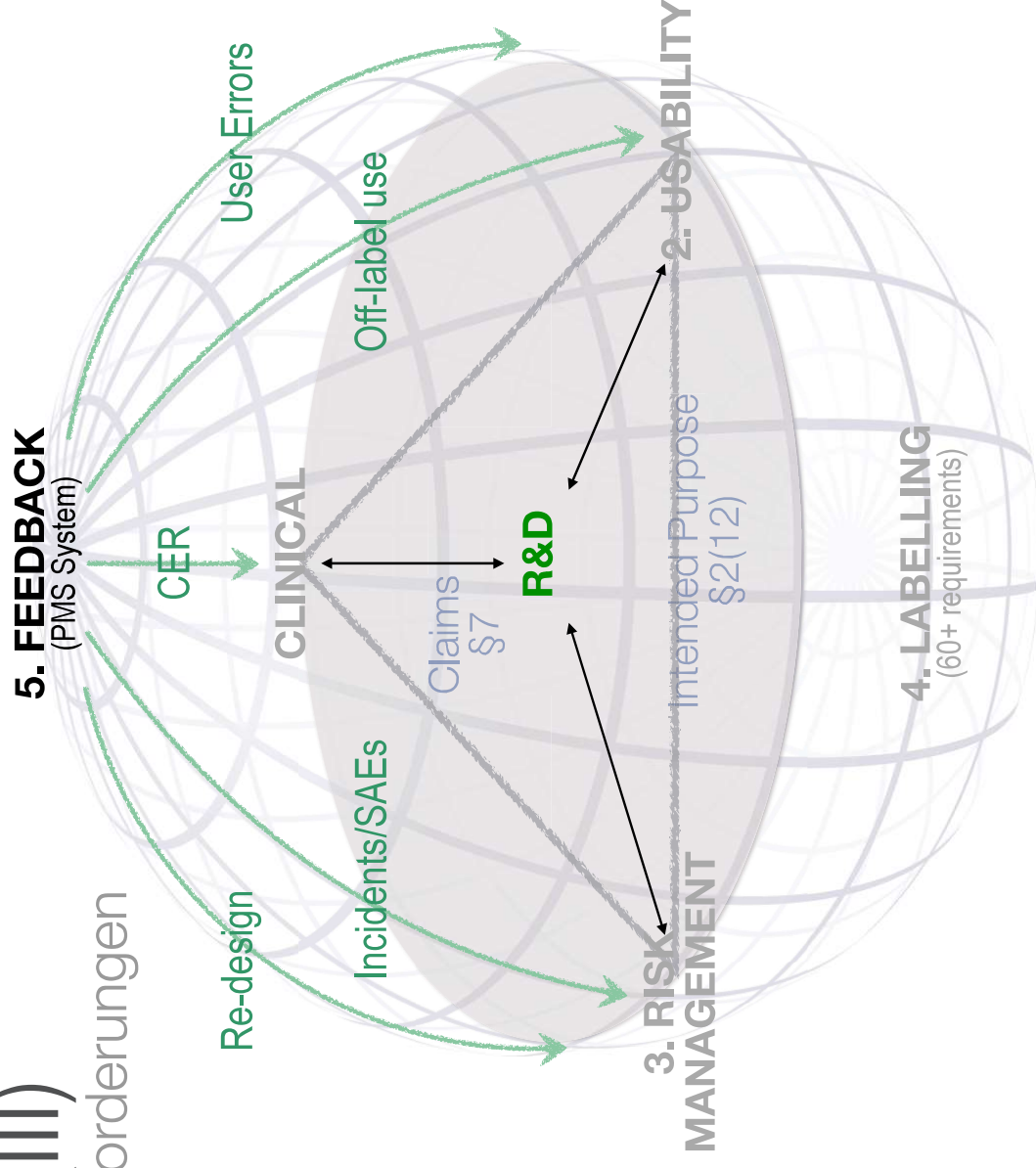
Das WIE (II)

MDR: 5 klin. Anforderungen



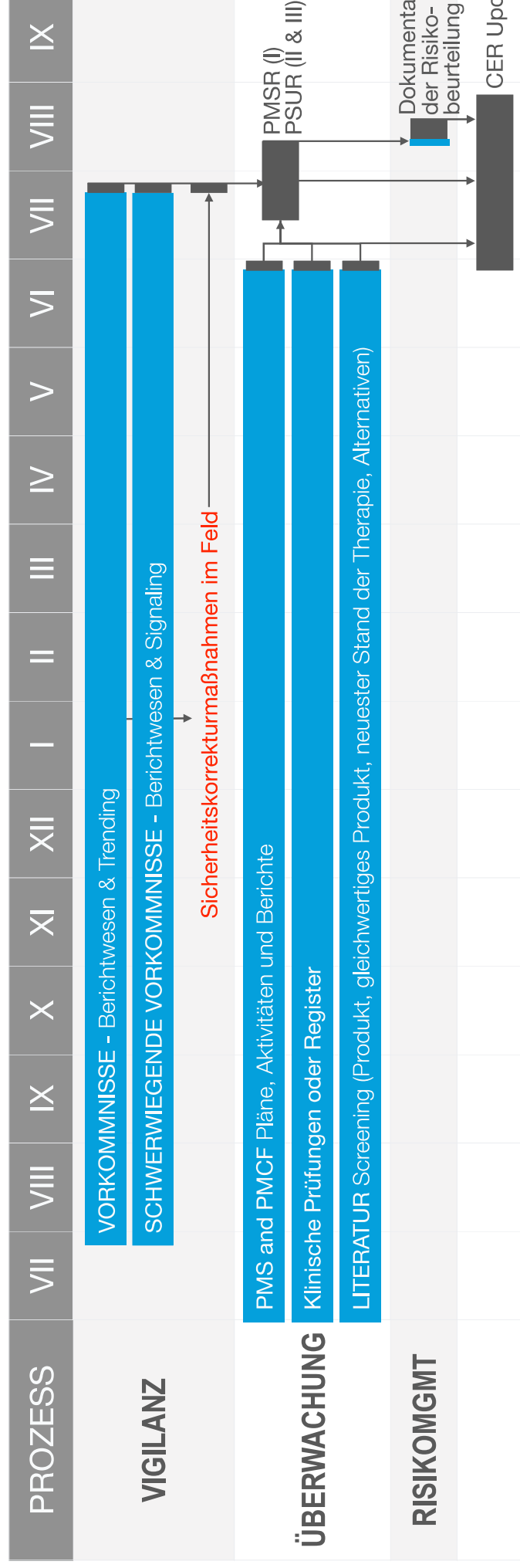
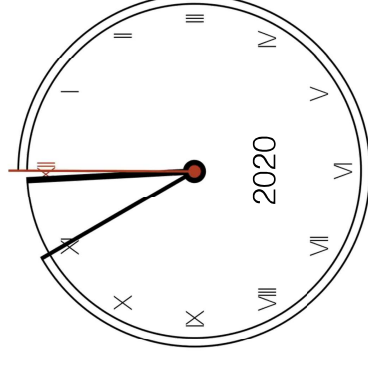
Das WIE (III)

MDR: 5 klin. Anforderungen



Compliance-Zyklus - Klasse III

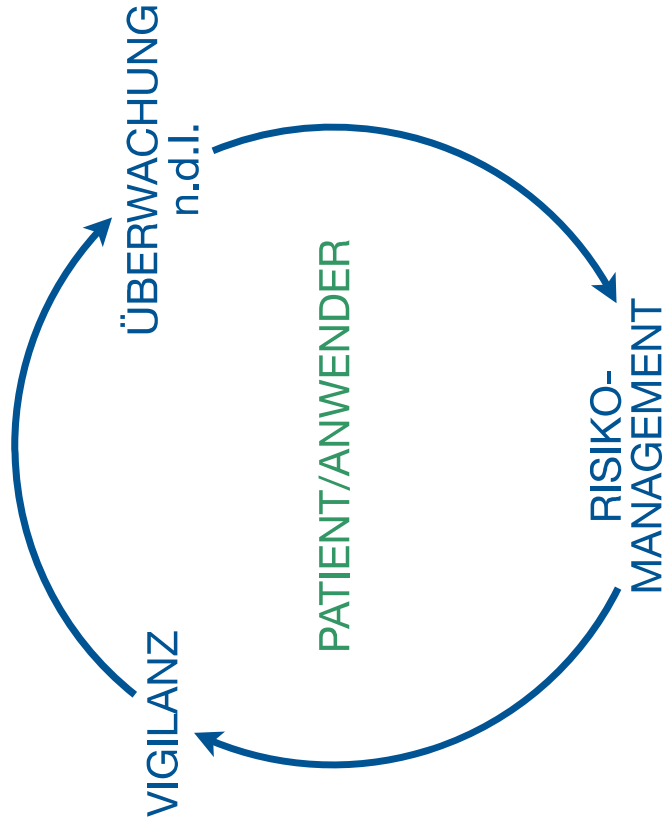
Sicherheits- und Leistungszyklus eines Produkts der Klasse III



 INPUT
  OUTPUT

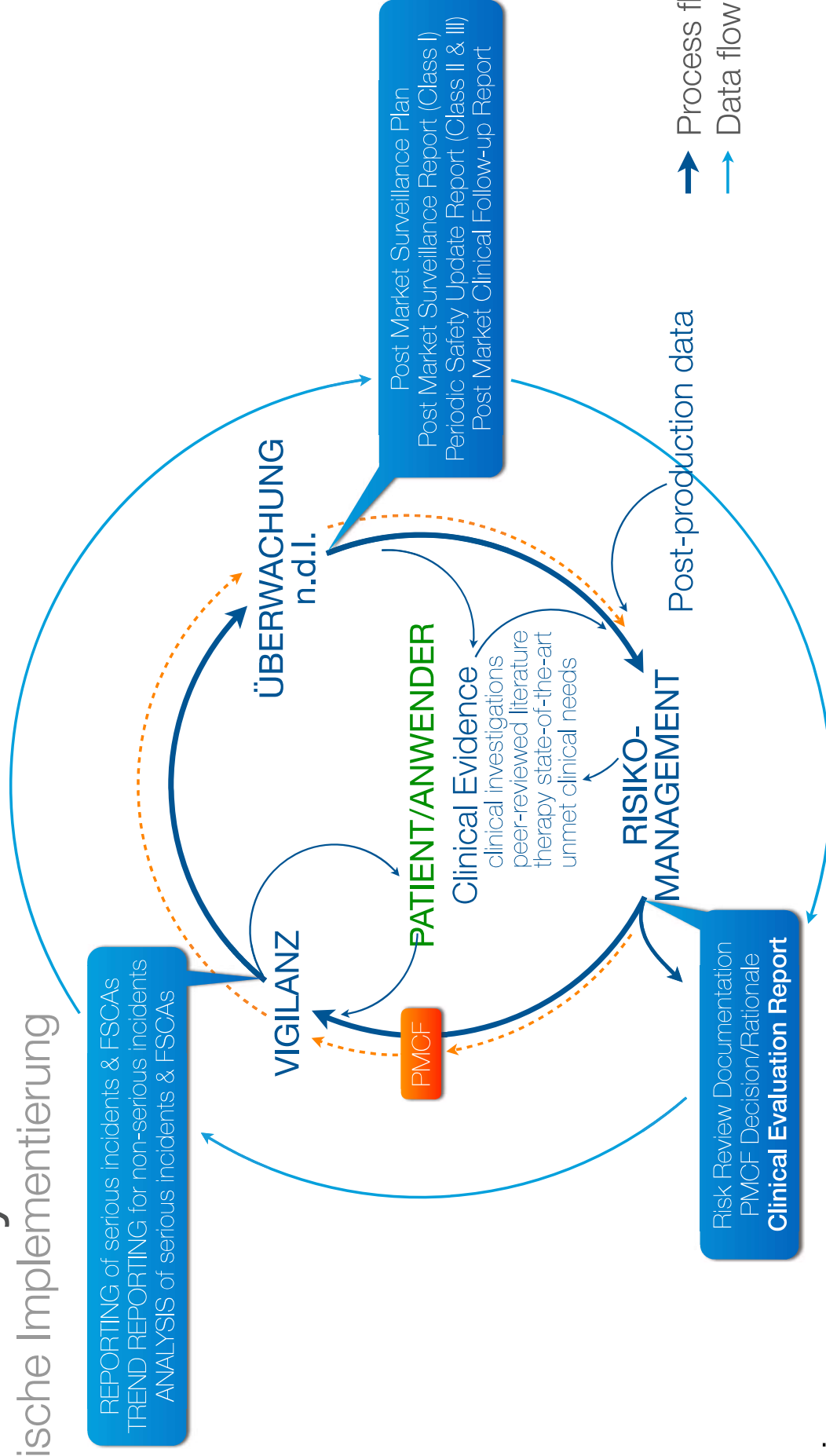
Der strategische Ansatz

Vereinfacht das Komplexe und ist patientenzentrisch



Der MDR Zyklus

die taktische Implementierung



CER - 3 Wichtige Ziele

die Hersteller müssen nachweisen, dass ihr Produkt

1. Tatsächlich den versprochenen medizinischen Nutzen erbringt
2. die angegebenen Sicherheits- und Leistungsmerkmale erfüllt sind
3. keine Risiken bestehen, die in der Risikoanalyse nicht bereits als akzeptabel bewertet wurden

Der ultimative Zweck

man muss zeigen, dass der Nutzen das Risiko überwiegt

NUTZEN

RISIKO

Es geht darum zu demonstrieren, dass das zu bewertende Medizinprodukt **seinen beabsichtigten Zweck erfüllt, ohne Patienten und Benutzer einem weiteren Risiko auszusetzen**

3

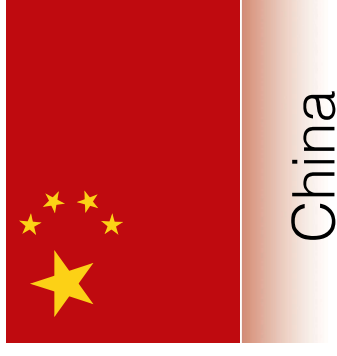
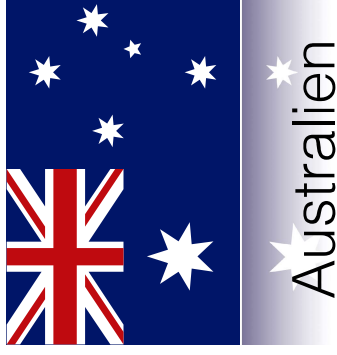
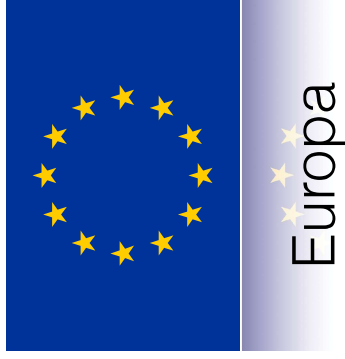
WO ERFORDERLICH?

Alle Medizinprodukte erfordern klinische Nachweise - unabhängig von ihrer Risikoklassifizierung



Wo werden CERs verlangt?

Marktfreigabe für Medizinprodukte auf Basis eines CER



In diesen Regionen ist der CER Teil der technischen Dokumentation des Herstellers (eine Voraussetzung für den Verkauf und Vertrieb des Produkts).

Alle Medizinprodukte - unabhängig von ihrer Risikoklassifizierung -
erfordern dokumentierte klinische Evidenz

4

MEDDEV 2.7/1 REV.4

Ist eine der Leitlinien der
Europäischen Kommission für
Medizinprodukte



MEDDEV 2.7/1 Revision 4

ein Schlüsseldokument zum Verständnis der klinischen Prüfung und Bewertung

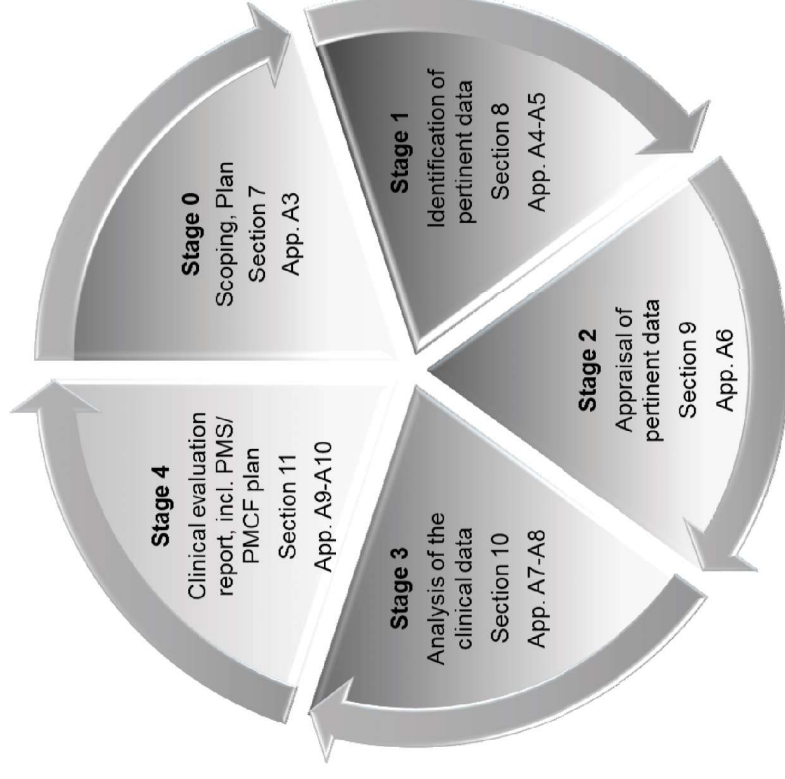
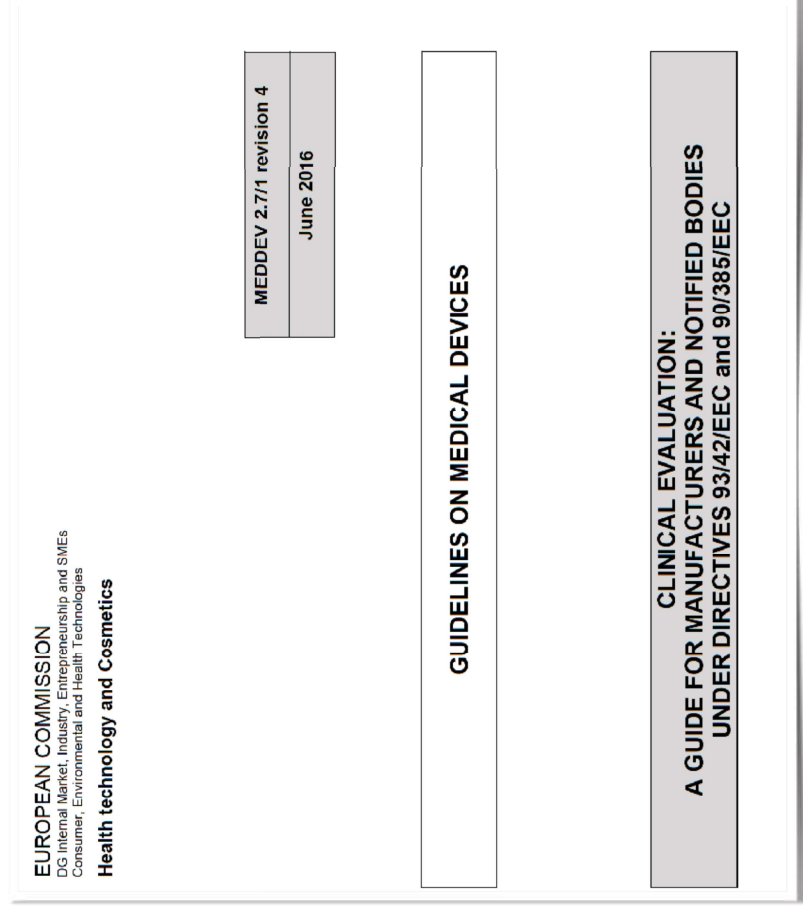


Figure: Stages of a clinical evaluation and references to sections and appendices of this document.

Ein relatives Dilemma

das nicht unüberwindlich ist

Es gibt zwei Leitlinien, die beide nichtmehr aktuell, aber wertvoll sind

MEDDEV 2.7/1 rev.4*
June 2016

Clinical Evaluation: A Guidance for
Manufacturers and Notified Bodies
under Directives
93/42/EEC and 90/385/EEC

MEDDEV 2.7/4
December 2010

Guidelines on Clinical Investigation:
A Guide for Manufacturers
and Notified Bodies

Was ist MEDDEV 2.7/1 Revision 4?

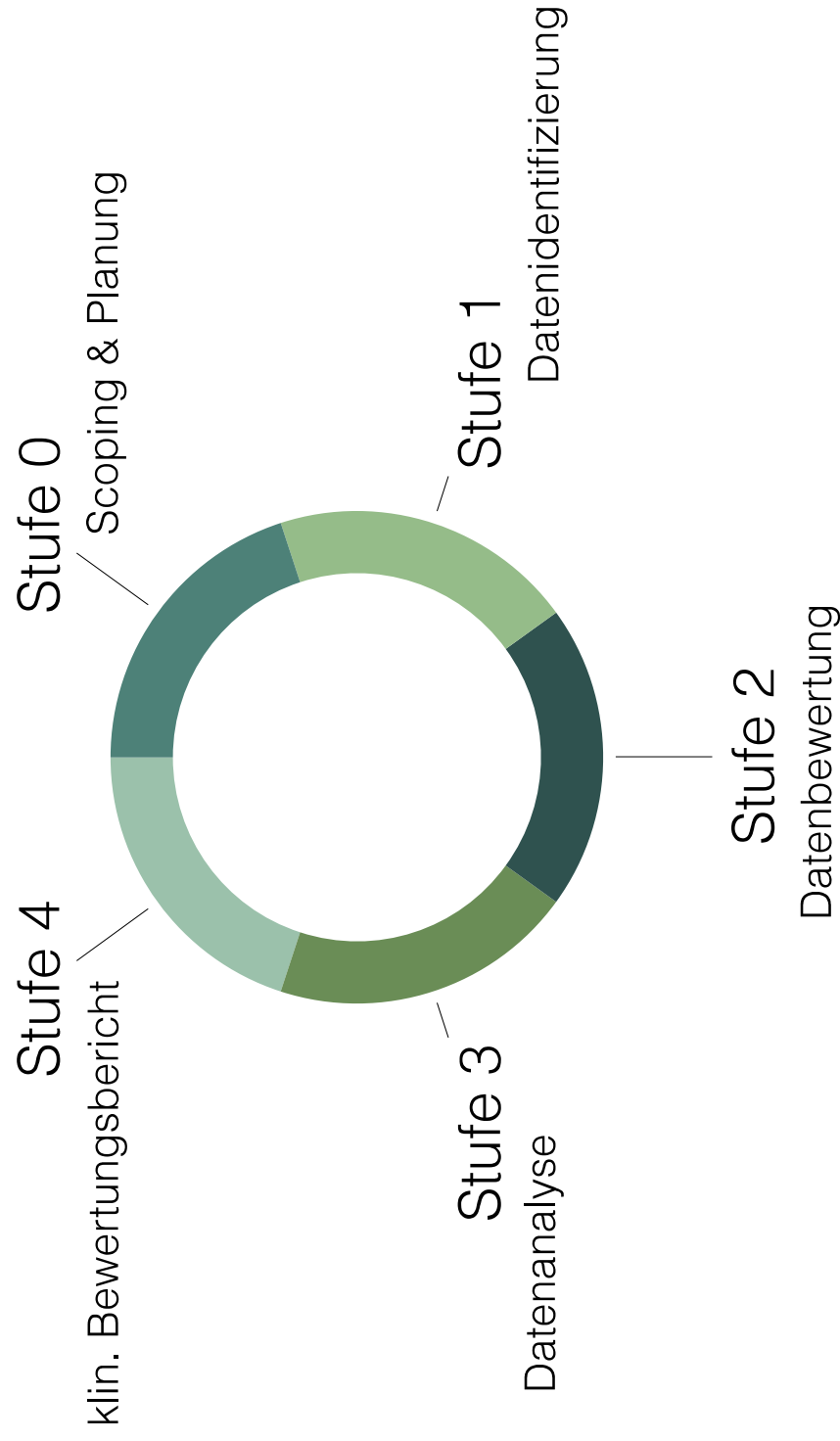
Klinische Bewertung: Ein Leitfaden für Hersteller und benannte Stellen

Ursprünglich für Medizinprodukte nach der alten Medizinprodukterichtlinie (MDD) entwickelt, muss es weiterhin die Grundlage für die klinische Bewertung von Medizinprodukten im Rahmen der MDR sein

ABER: Es ist nicht die neueste und beste Anleitung der Europäischen Kommission, da sie 9 Monate vor der MDR veröffentlicht wurde

Stufen der klinischen Bewertung

der theoretische Ansatz zur klinischen Bewertung



Wichtige Elemente der MEDDEV 2.7/1 rev 4

Hauptelemente, die in den Leitlinien angesprochen werden



Qualifikation der klinischen Bewerter

Mindestanforderungen an den Hersteller (gem. MEDDEV 2.7 / 1 rev4 §6.4.)

1. Allgemein - sollte Kenntnisse in folgenden Bereichen nachweisen:

- (a) *Forschungsmethodik (einschließlich klinischer Versuchsplanung und Biostatistik)*
- (b) *Informationsmanagement (Embase, Medline, Cochrane)*
- (c) *Regulatorische Anforderungen*
- (d) *Medizinisches Schreiben*

2. Medizinprodukt - zusätzliche Kenntnisse über:

- (a) *Gerätetechnik und deren Anwendung*
- (b) *Management der Pathologie gemäß Indikation, Stand der Therapie und therapeutische Alternativen*

3. Ausbildung und Erfahrung in relevanten klin. Bereichen:

- (a) *Ein Hochschulabschluss und 5 Jahre dokumentierte Berufserfahrung*
- (b) *10 Jahre dokumentierte Berufserfahrung (wenn kein Abschluss vorausgesetzt wird)*

Der Hersteller muss die Auswahl der Bewerter anhand ihrer Qualifikationen und dokumentierten Erfahrungen begründen und für jeden Bewerter eine Interessenerklärung vorlegen.

Klinische Prüfungen

MEDDEV 2.7/1 rev 4 §9.3.1 und MDR Art. 61-80, 82, Anhang XV

Klasse III und implantierbare Medizinprodukte müssen direkte klinische Daten (mit wenigen Ausnahmen) aufweisen, die aus klinischen Prüfungen mit dem zu bewertenden Gerät stammen

Geben Sie immer Informationen zu klinischen Studien an, auch wenn die Studien noch laufen

Liegen keine Daten aus klinischen Prüfungen vor, muss dies begründet werden und der Schwerpunkt sollte auf den indirekten klinischen Daten liegen

Gleichwertigkeit von Medizinprodukten

gem. Anhang XIV §3 MDR: Clinical Evaluation

TECHNISCH

①

Design
Nutzungsbedingungen
Spezifikationen/Eigenschaften
Handhabung/Anwendung
Funktionsprinzipien
kritische Leistungsanforderungen

BIOLOGISCH

②

Materialien/Substanzen
Kontakt mit dem gleichen Gewebe
Art/Dauer des Gewebekontakts
ähnliche Freisetzungseigenschaften

KLINISCH

③

Zweckbestimmung
klinische Indikation
Patientenpopulation
relevante kritische Leistung

Alle Parameter müssen in dem Maße ähnlich sein, in dem es keinen klinisch signifikanten Unterschied bez. der Sicherheit und der klinische Leistung der Produkte geben würde

Basierend auf der richtigen wissenschaftlichen Begründung

Mit ausreichendem Zugriff auf Daten des äquiv. Produkts

Klinische Fachliteratur

MEDDEV 2.7/1 rev 4, §8.2

Literaturrecherchen werden verwendet, um Daten zu identifizieren, die nicht im Besitz des Herstellers sind und für die Bewertung erforderlich sind. Es muss ALLE relevanten Veröffentlichungen (positiv oder negativ) identifizieren, um Folgendes bereitzustellen:

- Klinische Daten, die für das zu bewertende Produkt relevant sind (gleicher Verwendungszweck, Indikationen und Technologie) oder für gleichwertige Produkte, wenn die Gleichwertigkeit beansprucht wird
- Daten von anerkannten med. Berufsverbänden und Vereinigungen, um den aktuellen Stand der Therapie (SOTA) und therapeutische Alternativen für das evaluierte Medizinprodukt zu ermitteln

Warum Überwachung nach dem Inverkehrbringen?

Vigilanz ist reaktiv, und das Produktwissen verändert sich kontinuierlich

Die (Techno)Vigilanz ist aufgrund von Unterberichterstattung und Unterzuweisung der Kausalität von schwerwiegenden Vorkommnissen befangen.

AKTIVE und SYSTEMATISCHE Überwachung der Produktsicherheit und -leistung trotz strenger Überprüfungs- und Validierungsaktivitäten

z.B. der Hersteller verfügt über ein einwandfreies Herstellungs- und Qualitätsmanagementsystem, jedoch über eine insuffiziente Kennzeichnung und/oder eine unzureichende Anwenderschulung



Klinische Datenquellen nach Markteinführung

MEDDEV 2.7/1 rev 4

- Klinische Daten des Herstellers (nicht öffentlich)
- Klinische Prüfungsdaten (einschließlich UE/SUE und Gerätemängel)
- Relevante klinische Literatur (vom Produkt, ähnlichen Produkten und vom Stand der Therapie)
- Datenbanken f. unerwünschte Ereignisse (MAUDE, Eudamed)
- Vigilanzdaten (nur CER Aktualisierungen)
- Daten der klinische Nachverfolgung nach dem Inverkehrbringen (PMCF) (nur CER Aktualisierungen)

Obligatorische Post-Market-Daten im CER

MEDDEV 2.7/1 rev 4

Vigilanzdaten zu behördlichen Maßnahmen, einschließlich korrektiver Sicherheitsmaßnahmen und Sicherheitshinweisen im Feld

Vorkommnisse, schwerwiegende Vorkommnisse, SUEs und Gerätemängel müssen tabellarisch erfasst und anhand der Häufigkeit sowie der jährlichen und kumulativen Inzidenzraten der dem Gerät ausgesetzten Patientengruppen abgeglichen werden.

Gerätebedingte schwerwiegende Vorkommnisse und SUEs sind ausführlich zu erörtern und mit den im Produktisikomanagement festgestellten potentiellen Schädigungen zu korrelieren.

Alle Sicherheitsdaten müssen im Hinblick auf Unterberichterstattung und Kausalitätsunterzuordnung erörtert werden.

Warum ist Vigilanz so wichtig?

Alle klinischen MDR-Prozesse basieren auf Vigilanzdaten



Zyklus der klinischen Bewertung

Ist keine Eintagsfliege, sondern erfordert regelmäßige Updates

1. Erstellen eines klin. Bewertungsplan gem. MDR Annex XIV, Part A
2. Erstellen des CER (*de novo*) gem. Art. 61 and MDR Annex XIV, Part A.
 - (a) *Fehlende Literatur und klinische Nachweise erfordern häufig klinische Prüfungen*
 - (b) *Möglicherweise sind auch PMCF-Aktivitäten nach der Gerätezertifizierung erforderlich*
3. Erstellen oder aktualisieren der PMS- und PMCF-Pläne und führen Sie sie entsprechend aus
4. Update des CER
 - (a) *regelmäßig (jährlich oder zweijährig, basierend auf dem Produktrisiko) oder*
 - (b) *Wenn sich Sicherheits- und Leistungsparameter ändern (Therapiestandards, (Kontra-) Indikationen, Zielgruppe, Nutzen-Risiko) oder Designänderungen auftreten*

Für Klassen III und aktive Geräte der Klasse IIb (Regel 12) erfordert der erste CER eine Konsultation des MDCG-Expertengremiums, und die jährlichen CER-Aktualisierungen erfordern einen Bewertungsbericht der benannten Stelle, der auf Eudamed hochgeladen wird

Jährliche Updates Klasse III

Input, Output, und Decision-Making



CER - Das Schlusswort

die fundierte klinisch-wissenschaftliche Herangehensweise an Medizinprodukten

NUTZEN

RISIKO

Der CER ist eine fundierte und gut strukturierte wissenschaftliche
Abhandlung, die zur Veröffentlichung in jedem angesehenen
Fachjournal geeignet wäre.

5

BEANSTANDUNGEN

Die häufigsten
schwerwiegenden
Beanstandungen bei
klinischen
Bewertungsberichten



Schwerwiegende Beanstandungen

Häufig vorkommende Beanstandungen bei klinischen Bewertungen

- ① Ungeeigneter klinischer Bewerter
- ② Nicht äquivalente Äquivalenz
- ③ Unzureichende Analyse von Vigilanzdaten
- ④ Fehlende oder unzureichende Literaturbewertung
- ⑤ Fehlende Analyse und Bewertung der klinischen Daten
- ⑥ Konfusion Zweckbestimmung und klinische Indikation
- ⑦ Fehlender klinischer Input im Risikomanagement Prozess

BECAUSE PATIENT SAFETY MATTERS.

Die Leistungsbewertung der *in vitro* Diagnostika

GRUNDLAGEN - Teil B

Raymond F. Nistor, MD
Neurosurgeon - Internal Clinician
Head Clinical Compliance



Diskussionsthemen IVDR

unser Fokus heute

- ① Art. 56 - Leistungsbewertung und klinischer Nachweis
- ② ANNEX XIII - Leistungsbewertung, Leistungsstudien und Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen

1 VO (EU) 2017/746 (IVDR)

Artikel 56 -
Leistungsbewertung und
klinischer Nachweis



Leistungsbewertung und klinischer Nachweis

Artikel 56 Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR)

Leistungsbewertung ist eine Bewertung und Analyse von Daten zur Feststellung oder Überprüfung der **wissenschaftlichen Validität**, der **analytischen** und gegebenenfalls der **klinischen Leistung** eines Produkts

- ① Planen, durchführen und dokumentieren PER¹
- ② Spezifizieren und begründen des entsprechenden Grades des klinischen Nachweises
- ③ Nachweis der Konformität mit den einschlägigen GSPR²

¹ Performance Evaluation Report = Leistungsbewertungsbericht

² General Safety and Performance Requirements = Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

Klinischer Nachweis

Artikel 56 Verordnung (EU) 2017/746 (IVDR)

Klinische Nachweise müssen die Zweckbestimmung unterstützen, die sich aus einer kontinuierlichen Leistungsbewertung gemäß dem Leistungsbewertungsplan ergibt

1. **Wissenschaftliche Validität** - die Zuordnung des spezifischen Analyten zu einem klinischen oder physiologischen Zustand.
2. **Analytischer Leistung** - die Fähigkeit eines Geräts, einen bestimmten Analyten korrekt zu erfassen oder zu messen.
3. **Klinische Leistung** - die Fähigkeit eines Geräts, Ergebnisse zu liefern, die mit einem bestimmten klinischen Zustand, einem physiologischen oder pathologischen Prozess oder Zustand in Übereinstimmung mit der Zielpopulation und dem beabsichtigten Benutzer korreliert sind.

Wissenschaftliche Validität

Datenquellen zur Bestimmung der wissenschaftlichen Validität eines Tests

- Ergebnisse aus klinischen Leistungsstudien
- Relevante Daten zur wissenschaftlichen Validität von Geräten, die denselben Analyten oder Marker messen
- Ergebnisse aus Proof-of-Concept-Studien
- Konsens Expertenmeinungen
- Stellungnahmen von relevanten Berufsverbänden

Die wissenschaftliche Validität des Analyten oder Markers ist nachzuweisen und im **wissenschaftlichen Validitätsbericht** zu dokumentieren

Analytische Leistung

das Ergebnis analytischer Leistungsstudien, einschließlich

- Nachweis- und Bestimmungsgrenzen
- Analytische Spezifität
- Analytische Sensitivität
- Richtigkeits (bias)
- Genauigkeit
- Treffsicherheit
- Linearität
- Cut-off
- Messbereich
- Geeignete Kriterien für die Probenahme und -handhabung
- Geeignete Kriterien zur Kontrolle bekannter relevanter endogener und exogener Interferenzen und Kreuzreaktionen

Die analytische Leistung ist nachzuweisen und im **analytischen Leistungsbericht** zu dokumentieren

Klinische Leistung

Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Datenquellen

- Daten aus klinischen Leistungsstudien, begutachtete Literatur, einschließlich veröffentlichter Erfahrungen aus Routine-Diagnostetests
- Datenanforderungen
 - *Diagnostische Empfindlichkeit*
 - *Erwartete Werte in normalen und betroffenen Populationen*
 - *Wahrscheinlichkeitsverhältnis*
 - *Positiver Vorhersagewert*
 - *Negativer Vorhersagewert*
 - *Diagnostische Spezifität*

Die klinische Leistung ist nachzuweisen und im **klinischen Leistungsbericht** zu dokumentieren

Die PER-Frequenz

für *in vitro* Diagnostika

Der Leistungsbewertungsbericht für Produkte der **Klassen C und D** sollte **jährlich aktualisiert** werden

Die Leistungsbewertung und der entsprechende Bericht müssen während des gesamten Lebenszyklus des Geräts permanent mit Daten aus der Implementierung der PMS¹- und PMPF²-Pläne aktualisiert werden

Auch wenn klinische Nachweise ausreichen, sind Daten aus der Praxis erforderlich.

¹ Post Market Surveillance = Überwachung nach dem Inverkehrbringen

² Post Market Performance Follow-up = Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen

Ein letztes Wort zum klinischen Nachweis für *in vitro* Diagnostika

Klinische Nachweise müssen wissenschaftlich belegen, dass der beabsichtigte klinische Nutzen erreicht wird und das Produkt sicher ist

Die aus der Leistungsbewertung abgeleiteten klinischen Nachweise müssen eine wissenschaftlich fundierte Sicherheit dafür bieten, dass die relevanten GSPR¹ erfüllt sind.

Klinische Leistungsstudien werden durchgeführt, es sei denn, es ist hinreichend gerechtfertigt, sich auf andere Quellen klinischer Leistungsdaten zu stützen

¹ General Safety and Performance Requirements = Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

2

IVDR ANHANG XIII

Leistungsbewertung,
Leistungsstudien und
Nachbeobachtung der
Leistung nach dem
Inverkehrbringen



Leistungsbewertungsplan

Gibt die Eigenschaften und die Leistung des Produkts sowie die Prozesse und Kriterien an, anhand derer die klinischen Nachweise erstellt werden

- Angabe des Verwendungszwecks
- Klinische Indikation(en)
- Identifizierung von GSPR¹
- Spezifikation der Geräteeigenschaften
- Spezifikation des Analyten oder Markers
- Identifizierung zertifizierter Referenzmaterialien
- Entwicklungsphasen skizzieren
- Parameter zur Bestimmung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Beschreibung des State of the Art
- Spezifizierte Patientenzielgruppen
- Bestimmung der Methoden zur Überprüfung der analytischen und klinischen Leistung
- Nur Software: Referenzdatenbanken
- PMPF2-Planung

Die Durchführung dieses Plans im gesamten PER muss gründlich und objektiv sein, wobei günstige und ungünstige Daten zu berücksichtigen sind

¹ General Safety and Performance Requirements = Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen

² Post Market Performance Follow-up = Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen

Leistungsbewertungsbericht (PER)

ist die Dokumentation des Leistungsbewertungsprozesses

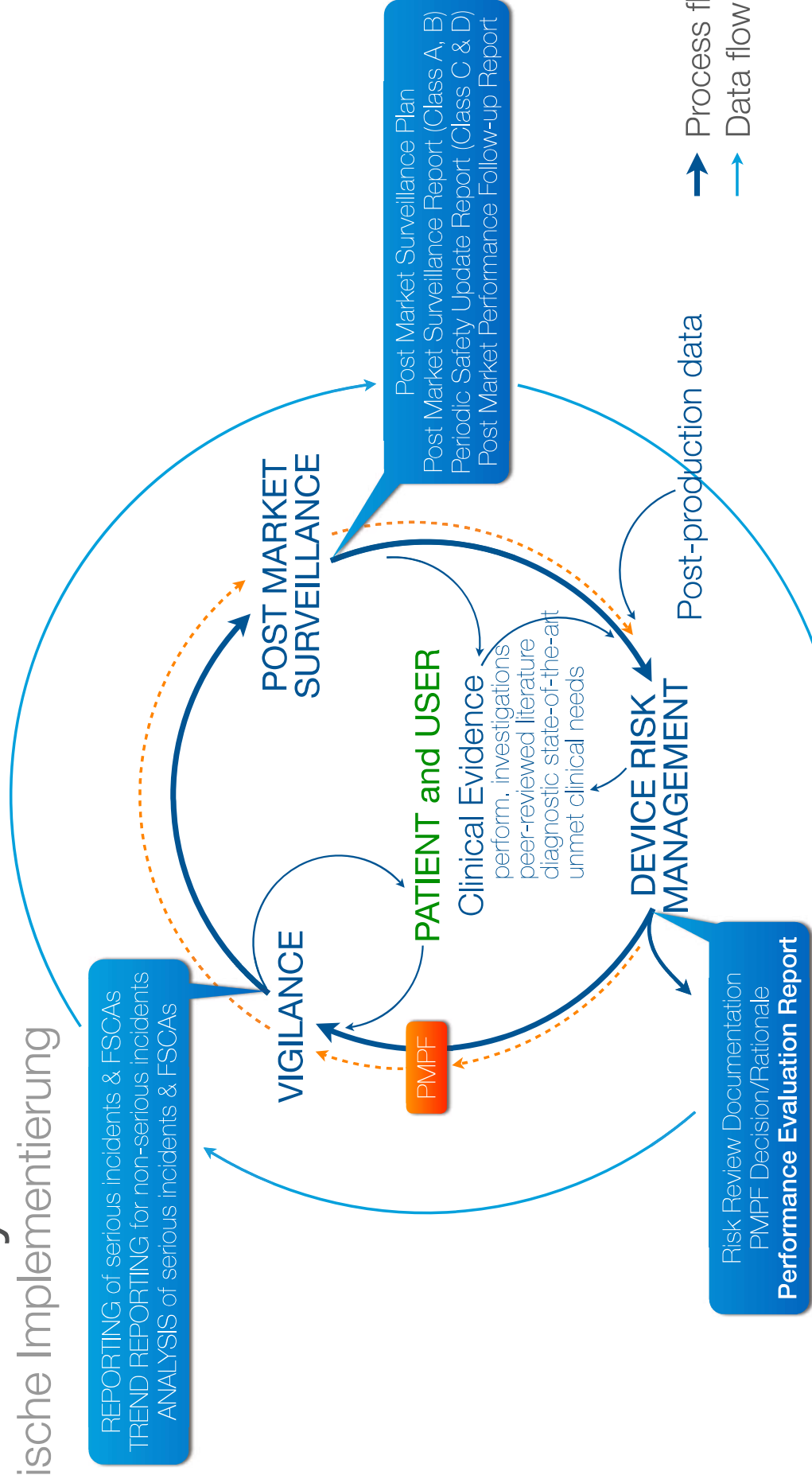
Die wissenschaftlichen Validitätsdaten, die analytischen Leistungsdaten und die klinischen Leistungsdaten, deren Bewertung und die daraus abgeleiteten klinischen Nachweise sind in dem Leistungsbewertungsbericht gemäß Anhang XIII Teil A Abschnitt 1.3.2 zu dokumentieren. Der

Leistungsbewertungsbericht ist Teil der technischen Dokumentation gemäß Anhang II des betreffenden Produkts.

Während es für MDR genügend Anleitungen und technische Leitlinien gibt, um eine CER zu erstellen, ist die PER-Methodik schlecht verstanden.

Der IVDR Zyklus

die taktische Implementierung



Der ultimative Zweck eines PER

man muss zeigen, dass der Nutzen das Risiko überwiegt

NUTZEN

RISIKO

Es geht darum zu demonstrieren, dass das zu bewertende IVD seinen
**beabsichtigten diagnostischen Zweck erreicht, ohne Patienten und Benutzer
einem weiteren Risiko auszusetzen**

3

DAS WIE?

Wie soll der Hersteller mit einem PER vorgehen?



MEDDEV 2.7/1 revision 4

nicht sehr hilfreich wenn es um in vitro Diagnostika geht

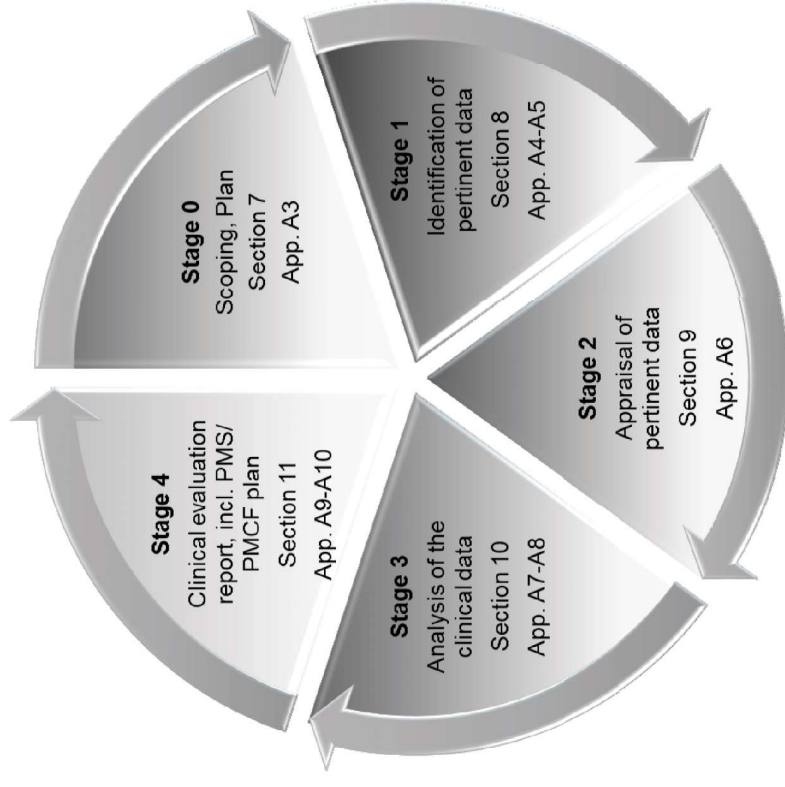
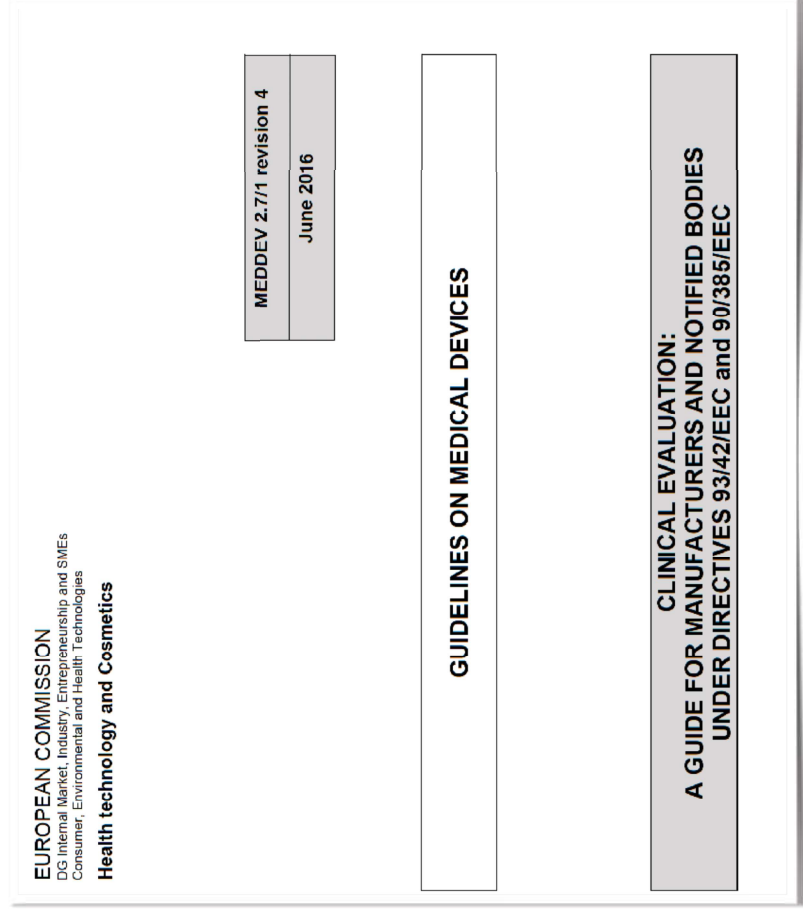


Figure: Stages of a clinical evaluation and references to sections and appendices of this document.

Wie schreibe ich einen PER?

Nutzen Sie alles, was Sie bereits wissen und viel gesunden Menschenverstand

Denn eine Vernünftige Leitlinie gibt es derzeit nicht!



IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019: Clinical Evidence - Key Definitions and Concepts
GHTF/SG5/N6:2012: Clinical Evidence for IVD medical devices (jetzt IMDRF)

Hier ist eine Möglichkeit, dies zu tun
aber "Viele Wege führen nach Rom"

- | | |
|--|--|
| 1. Definitionen und Abkürzungen | 9. Klinischer Leistungsbericht |
| 2. Zusammenfassung | 10. Daten zur klinischen Erfahrung |
| 3. Zweck und Umfang | 11. Nutzen-Risiko Bewertung |
| 4. Leistungsbewertungsplan | 12. Schlussfolgerung |
| 5. Auswahl der Datentypen | 13. Literaturverzeichnis |
| 6. Literaturrecherche und Rezension | 14. Dokumentverweise |
| 7. Wissenschaftlicher Validitätsbericht | 15. Qualifikation/Erfahrung des Autors |
| 8. Analytischer Leistungsbericht | 16. Anhänge |

Dies ist eine hypothetischer Beispiel eines Leistungsbewertungsberichts für
ein *in vitro* Diagnostikum

Literaturhinweise CER

für diese Präsentation

1. ISO 14971:2012 *Medical devices – Application of risk management to medical devices*
2. REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC
3. MEDDEV 2.7/1 revision 4 (2016) CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC
4. ISO 13485:2016 (E) *Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes*
5. GHTF/SG3/N18:2010 *Quality management system –Medical Devices –Guidance on corrective action and preventive action and related QMS processes*
6. IMDRF GRRP WG (PD1)/N52:2018 - *Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices* from 12 July 2018
7. Halperin, J., et al. (2016). *Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Journal of the American College of Cardiology* 67(13), 1572-1574 <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.001>

Literaturhinweise PER

für diese Präsentation

1. *REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU*
2. *MEDDEV 2.7/1 revision 4 (2016) CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC*
3. *GHTF/SG5/N6:2012: Clinical Evidence for IVD medical devices (now IMDRF)*
4. *IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019: Clinical Evidence - Key Definitions and Concepts from October 10, 2019*