

Klinische Bewertung von Medizinprodukten:

Klinische Daten vs. nicht-klinische Daten und Tipps für die Erstellung von Clinical Evaluation Reports (CERs)

Florian Martys

Koordinationszentrum für Klinische Studien



Florian Martys
Koordinationszentrum für Klinische Studien



KKS Koordinationszentrum für Klinische Studien

- Abteilung der MedUni Wien
- Wir beraten und unterstützen ÄrztInnen und WissenschaftlerInnen, sowie Partner der Industrie bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Forschungsprojekte
- KKS Netzwerk Österreich: Partner in Graz, Innsbruck, Salzburg & Linz
<http://kks-netzwerk.at/>

<https://kks.meduniwien.ac.at>



Florian Martys
Koordinationszentrum für Klinische Studien

Fragen & Vortragsziele

1. Was ist Klinische Bewertung?
2. Wie erstelle ich einen Clinical Evaluation Report (CER)?
3. Wann brauche ich dazu Klinische Daten?
4. Klinische Prüfung, ja oder nein?
5. Beispiele zu Klinischer Bewertung



Klinische Bewertung

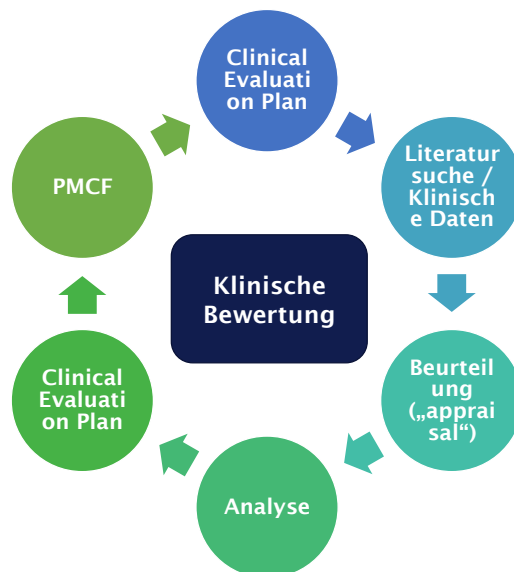


... bezeichnet einen systematischen und geplanten **Prozess** zur **kontinuierlichen** Generierung, Sammlung, Analyse und Bewertung der **klinischen Daten** zu einem Produkt, mit dem **Sicherheit** und **Leistung**, einschließlich des **klinischen Nutzens**, des Produkts bei vom Hersteller vorgesehener Verwendung überprüft wird.

MDR Artikel 2 (44)

Klinische Bewertung = engl. clinical evaluation

Clinical Evaluation Report (CER)
= output der Klinischen Bewertung



Klinische Daten



... bezeichnet Angaben zur **Sicherheit** oder **Leistung**, die im Rahmen der **Anwendung** eines Produkts gewonnen werden und die aus den folgenden Quellen stammen:

- **klinische Prüfung**(en) des betreffenden Produkts,
- klinische Prüfung(en) oder **sonstige** in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebene **Studien** über ein [...] *äquivalentes Produkt*,
- in nach dem Peer-Review-Verfahren überprüfter wissenschaftlicher Fachliteratur veröffentlichte **Berichte über sonstige klinische Erfahrungen** entweder mit dem betreffenden Produkt oder einem [...] *äquivalenten Produkt*,
- klinisch relevante **Angaben aus der Überwachung** nach dem Inverkehrbringen, insbesondere aus der **klinischen Nachbeobachtung** nach dem Inverkehrbringen;

MDR Artikel 2 (48)



Klinische Prüfung



... bezeichnet eine **systematische Untersuchung**, bei der ein oder mehrere **menschliche Prüfungsteilnehmer** einbezogen sind und die **zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung** eines Produkts durchgeführt wird.



ISO14155 Gute Klinische Praxis:

- Protokoll
- Ethikkommission
- ev. Behörde
- ev. Versicherung
- etc.

MDR Artikel 2 (45)

Klinische Bewertung → Klinischer Nachweis

Die Bestätigung der Erfüllung der einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen [...] sowie die Beurteilung unerwünschter Nebenwirkungen und der Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [...] erfolgen **auf der Grundlage klinischer Daten**, die einen ausreichenden **klinischen Nachweis** bieten [...].

Der Hersteller spezifiziert und begründet den Umfang des klinischen Nachweises [...]. Der Umfang des klinischen Nachweises muss den **Merkmale** des Produkts und seiner **Zweckbestimmung** angemessen sein.

Zu diesem Zweck wird von den Herstellern eine klinische Bewertung [...] geplant, durchgeführt und dokumentiert.



MDR Artikel 61 (1)

Klinischer Nachweis



... bezeichnet die **klinischen Daten und die Ergebnisse der klinischen Bewertung** 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;

MDR Artikel 2 (51)

Ausnahme



Klinische Bewertung anhand Nicht-Klinischer Daten

Wird der Nachweis der Übereinstimmung mit grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen **auf der Grundlage klinischer Daten für ungeeignet erachtet**, ...

... ist jede solche **Ausnahme** auf der Grundlage des Risikomanagements des Herstellers und unter Berücksichtigung der besonderen Merkmale des Zusammenspiels zwischen dem Produkt und dem menschlichen Körper, der bezweckten klinischen Leistung und der Angaben des Herstellers angemessen zu begründen; [...]

MDR Artikel 61 (10)

Ausnahme



Klinische Bewertung anhand Nicht-Klinischer Daten

- Kein Medizinprodukt ohne Klinische Bewertung!
 - Der CER ist zentrales Dokument jeder Technischen Dokumentation
- Aber, Klinische Bewertung ausschließlich mit nicht-klinischen Daten *oder* klinischer & nicht-klinischer Daten möglich – **Begründung!**
 - Kompletter Verzicht auf klinische Daten nur bei besonders unkritischen Produkten
- Ausschlaggebend: Merkmale und Zweckbestimmung des Produkts
 - keine Pauschalaussage möglich → Eigenverantwortung des Herstellers

Nicht-Klinische Daten



- Nicht-klinische Testverfahren
- Technische Prüfungen (“bench testing”, ex vivo, Simulationen)
- Vorklinische Testverfahren
 - z.B. in vitro assays, Tierversuche
- Software Tests (unit-level, integration, system testing)
 - z.B. Software Verification & Validation Reports
 - User testing

→ Für jeweilige Produktkategorie: siehe **Harmonisierte Normen & Gemeinsame Spezifikationen**

Quellen: MDR Art.61(10), MEDDEV 2.7/1 rev.4, sec. 10.3, MDCG 2020-01 p.10

Klinische Bewertung – Leitfaden

MEDDEV 2.7/1 revision 4

- Zentrales Guidance Dokument für Klinische Bewertung
- Handlungsempfehlung, rechtlich nicht bindend
- Enthält Beispiel Index für CER



MEDDEV 2.7/1 revision 4
June 2016

GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES

CLINICAL EVALUATION:
A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES
UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC

Klinische Bewertung – Leitfaden

MDCG 2020-1

Guidance on Clinical Evaluation (MDR)
/ Performance Evaluation (IVDR) of
Medical Device Software

March 2020

Klinischer Nachweis für MDSW:

1. **Valid Clinical Association**
Zusammenhang SW Output und Klin. Zustand
(aus Literaturdaten)
2. **Technical Performance**
Input → Output; genau und reproduzierbar
(mittels Verifizierung & Validierung)
3. **Clinical Performance**
Output klinisch relevant im Bezug auf
Zweckbestimmung?
(je nach Produkt nicht-klinische und/oder klinische
Daten)

MDSW = Medical Device Software



Fallbeispiele Klinische Bewertung

Disclaimer

Die folgenden frei erfundenen Fallbeispiele sind unvollständig, stark vereinfacht dargestellt und dienen daher rein zu Anschauungszwecken. Ohne Gewähr, nicht für die Entwicklung einer klinisch-regulatorischen Strategie geeignet!

Klinische Bewertung Beispiel

- Fa. *XT-Medical* hat neuartiges Hüftimplantat *HipXT* entwickelt
- Literaturrecherche & Gap-Analyse:
 - Reichlich veröffentlichte klinische Daten zu ähnlichen Produkten,
 - aber kein Produkt auf dem Markt das vollständig äquivalent ist
- Clinical Development Plan als Bestandteil des Clinical Evaluation Plan
 - Pilotstudie (Klinische Prüfung) → Generierung fehlender klinischer Daten
 - Anbringung CE
 - Post-Market Clinical Follow-Up (PMCF) (Klinische Prüfung) vor für Langzeitdaten



Klinische Bewertung Beispiel



- Fa. *Surgical* produziert *SurgiMask S®* (sterile OP-Maske nach EN14683)
- Zahlreiche äquivalente Produkte auf dem Markt
- Klinische Bewertung
 - Literaturdaten auf Äquivalenzroute
 - Nicht-Klinische Tests (entsprechend Norm EN14683)
 - Fokus auf Sterilisationsverfahren



Klinische Bewertung Beispiel



- Fa. *Healthtronic* hat digital health App *HealthBook* zur Vitalparameter Dokumentation für Heimanwendung auf dem Markt (MP Klasse I, MDD CE)
- Nun Erweiterung um eine Therapie-unterstützenden Algorithmus geplant
- Logische Trennung der Komponenten (in Module) ermöglicht getrennte Bewertung (→MDCG 2020-01)
 - Modul Logbuch → Klasse I



- Modul Therapie-Unterstützung → Klasse IIb



MDD=Medical Device Directive
(EU-Richtlinie, alt)

Tipps zu Klinischer Bewertung

- ✓ Klinische Prüfung nicht immer nötig, aber alleine auch nicht ausreichend
- ✓ Ressourcenplanung und Qualifikation des Klinischen Bewerbers
- ✓ Enge Abstimmung mit Risikomanagement
- ✓ Post-market: Jetzt Klinische Daten sammeln!
- ✓ Pre-market: MDD Zertifikat noch bis Mai 2021 holen!
- ✓ MDSW: Produkte soweit möglich für klinische Bewertung teilen (z.B. Module)
- ✓ Frühes Regulatory Consulting einholen
- ✓ Früh Kontakt zu Benannter Stelle aufnehmen
- ✓ Denken Sie rechtzeitig an Ihre post-market Tätigkeiten

Schlüsselbegriffe Deutsch <-> Englisch

Deutsch

- Klinische Bewertung
- Klinischer Bewertungsbericht
- Klinische Prüfung
- Klinische Studie
- Klinische Daten
- Klinischer Nachweis
- Klinischer Nutzen
- Gemeinsame Spezifikationen (GS)

Englisch

- Clinical evaluation
- Clinical evaluation report (CER)
- Clinical investigation
- Clinical study
- Clinical data
- Clinical evidence
- Clinical benefit
- Common specifications (CS)

Gesetze

- Vom Gesetzgeber erlassen
- Nationale & europäische Gesetzgebung
- Interpretationsspielraum
- Verbindlich für Alle
- MPG (AT)
- MDD, IVDD (EU-RL)
- MDR, IVDR (EU-VO)

Normen

- Von Europ. Kommission (EC) in Auftrag gegeben
- Von Normungsinstitut (CENELEC) erstellt
- Zur Beweisführung, dass die gesetzlichen Anforderungen erfüllt sind
- Verwendung freiwillig, aber oft implizit gefordert
- Kostenpflichtig!
- Harmonisiert: EN ISO 13485, EN ISO 14971 & ISO 62304

Guidance Docs

- von Expertengremien erstellte Handlungsempfehlungen
- für alle Stakeholder
- weniger Interpretationsspielraum
- Kostenlos
- **MEDDEV**
 - Von EC für EU-RL
- **MDCG**
 - Von EC für EU-VO
- **IMDRF** (ehem. **GHTF**)
 - Von NCAs

+ Gemeinsame Spezifikationen

Abkürzungsverzeichnis

MDR	Medical Device Regulation (=Verordnung)	NB/BS	Notified Body (benannte Stelle)
MDD	MD Directive (=Richtlinie)	GS	Gemeinsame Spezifikationen (gem. MDR)
SW	Software	PMCF	Post-Market Clinical Follow-up (Klin. Nachbeobachtung)
MDSW	Medical Device Software (gem. MDCG 2020-01)	CER	Clinical Evaluation Report
NCA	National Competent Authority (dt. Behörde)	MEDDEV	MEDical DEVICES Documents
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit	MDCG	medical device coordination group
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen	MDD	Medical Device Directive (EU-Richtlinie, alt)
CE	Conformité Européenne (frz. für "Europäische Konformität")	MDR	Medical Device Regulation (EU-Verordnung, neu)
EC	Europäische Kommission		

Quellenverzeichnis

- **MDR** - Verordnung (EU) 2017/745
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN#d1e40-1-1>
- **MEDDEVs** (Guidance Docs)
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_guidance_meddevs.pdf
- **MDCG** (Guidance Docs)
https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en