

Leistungsbewertung von IVDs (Performance Evaluation) nach der IVDR

LISA Vienna

21. Okt. 2020

Dr. Wolfgang Ecker

1

Wolfgang Ecker
Medizinprodukte und IVD

**Marktzugang
nach den neuen EU-Verordnungen**



Ideal auch für Einsteiger!

Neue EU-Fristen!

**Kompakt-Lehrgang
für Studium und Firma**

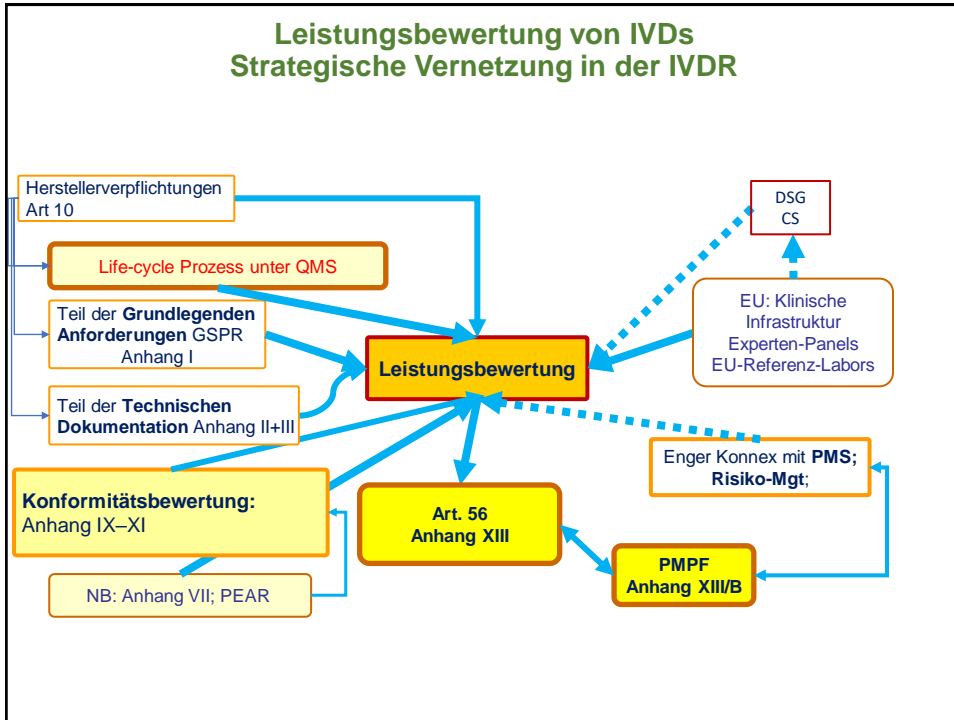
 MedTech Europe
from diagnosis to cure

**Clinical Evidence Requirements
for CE certification under the
In-Vitro Diagnostic Regulation
in the European Union**

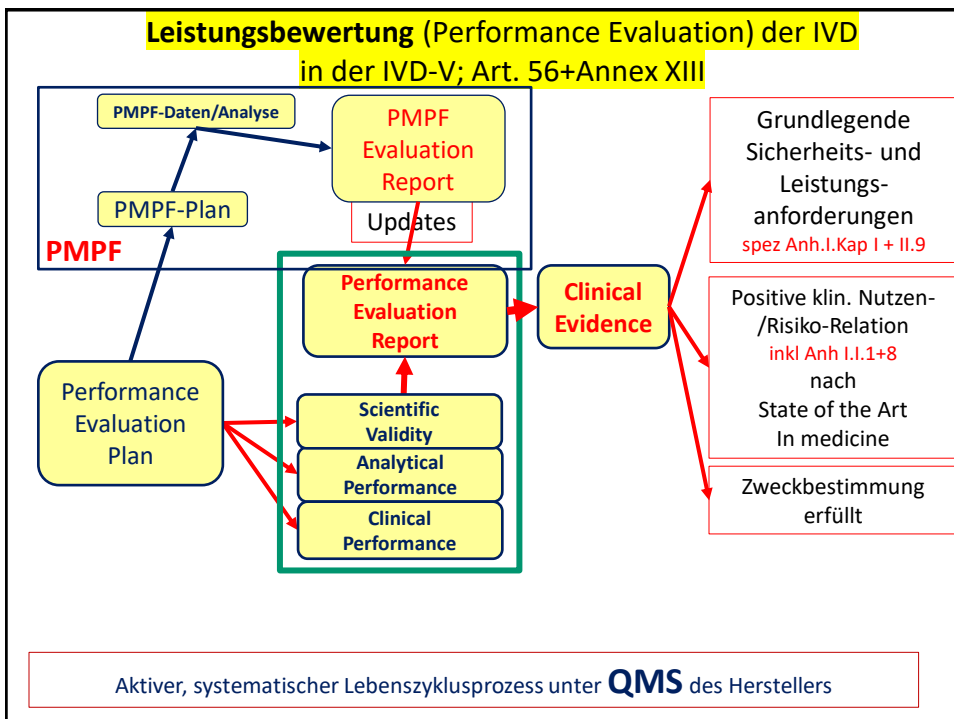


<https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2020/05/MedTech-Europe-Clinical-Evidence-Requirements-for-CE-certification-eBook-2020.pdf>

2



3



4

Begriffsbestimmungen, IVDR Art.2

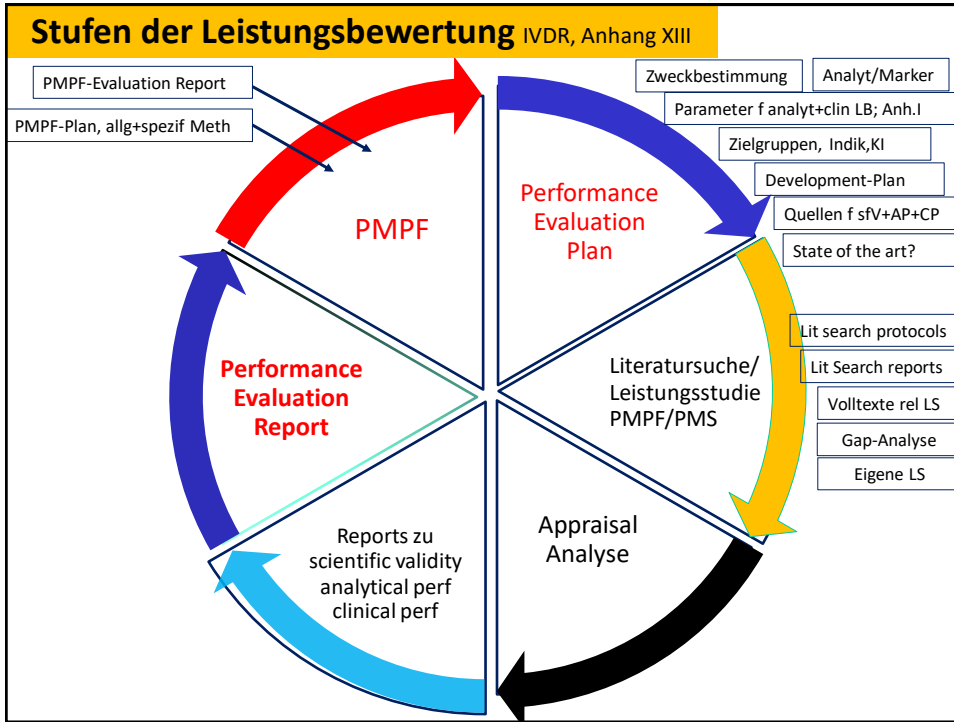
- **„Zweckbestimmung“** (intended purpose/use) bezeichnet die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben oder seinen Angaben bei der Leistungsbewertung bestimmt ist; (Anh. I.III.20.4.1c; Anh. II)
- **„Leistungsbewertung“** (performance evaluation) bezeichnet eine Beurteilung und Analyse von Daten zur Feststellung oder Überprüfung der wissenschaftlichen Validität, der Analyseleistung und gegebenenfalls der klinischen Leistung eines Produkts;

5

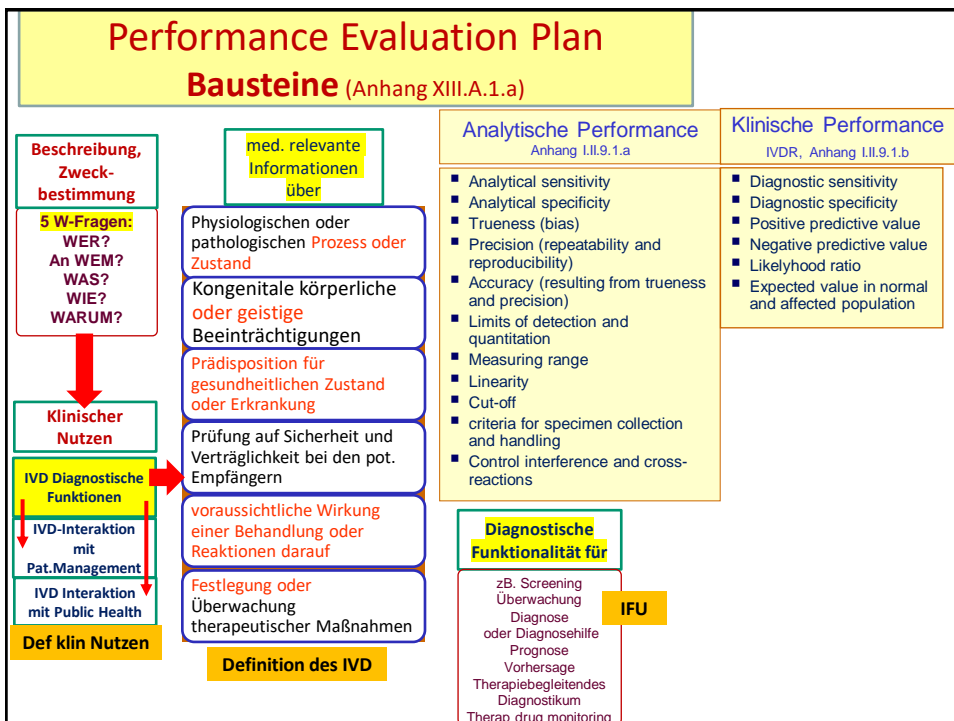
Begriffsbestimmungen, IVDR Art.2

- **„klinischer Nachweis“ (clinical evidence)** bezeichnet die klinischen Daten und die Ergebnisse der Leistungsbewertung 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;
- **„klinischer Nutzen“** (clinical benefit) bezeichnet die positiven Auswirkungen eines Produkts im Zusammenhang mit seiner (diagnostischen) Funktion, wie z. B. Screening, Überwachung, Diagnose oder Erleichterung der Diagnose von Patienten, oder eine positive Auswirkung auf das Patientenmanagement oder die öffentliche Gesundheit;

6



7



8

Leistungsbewertungsplan Performance Evaluation Plan, IVDR: Anhang XIII.A.1.1.	
<ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung der Zweckbestimmung/ bestimmungsgemäßen Verwendung des Produkts; • Spezifizierung der Merkmale des Produkts gemäß Anhang I Kapitel II Abschnitt 9 und Kapitel III Abschnitt 20.4.1 Buchstabe c; (Leistungsparameter + dg Funktionen) • Spezifizierung des Analyten oder Markers, der durch das Produkt zu bestimmen ist; • Angabe der zertifizierten Referenzmaterialien oder Referenzmessverfahren, um die metrologische Rückverfolgbarkeit zu ermöglichen; • genaue Angabe der konkreten Patientenzielgruppen mit klaren Indikationen, Beschränkungen und Kontraindikationen; • Angabe der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I Kapitel I und Anhang I Abschnitt 9, die mit einschlägigen Daten zur wissenschaftlichen Validität und zur Analyse- und klinischen Leistung zu untermauern sind; • Spezifizierung der Methoden, einschließlich der geeigneten statistischen Instrumente, die zur Prüfung der Analyse- und klinischen Leistung des Produkts und seiner Beschränkungen sowie der von ihm gelieferten Informationen angewandt werden; 	<ul style="list-style-type: none"> • eine Beschreibung des neuesten Stands der Technik, einschließlich der Angabe einschlägiger Normen, GS, Leitlinien oder Dokumente über vorbildliche Verfahren; • — Angabe und Spezifizierung der Parameter zur auf dem neuesten medizinischen Kenntnisstand beruhenden Bestimmung der Annehmbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Zweckbestimmung bzw. Zweckbestimmungen und für die Analyse- und klinische Leistung des Produkts; • — bei als IVD eingestufte Software Angabe und Spezifizierung der Referenzdatenbanken und anderen Datenquellen, die als Entscheidungsgrundlagen dienen; • — Darlegung der verschiedenen Entwicklungsphasen, einschließlich der Abfolge der Bestimmung der wissenschaftlichen Validität und der Analyse- und klinischen Leistung und der hierfür verwendeten Mittel, Angabe der Etappenziele und Beschreibung der potenziellen Akzeptanzkriterien; • — die Planung der Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen gemäß Teil B dieses Anhangs [XIII; PMPF-Plan]. • Wird eines der vorstehenden Elemente aufgrund bestimmter Merkmale des Produkts im Leistungsbewertungsplan nicht für geeignet erachtet, ist dies im Plan zu begründen.

9

Scientific Validity of an Analyte Wissenschaftliche Validität eines Analyten Def Art. 2 (29)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bezeichnet den Zusammenhang eines Analyten zu einem bestimmten klinischen oder physiologischen Zustand ■ Means the association of an analyte to a clinical or a physiological state
<p>Nachweis der wissf Validität: im Bericht über wissenschaftliche Validität;</p> <p>folgende Quellen/Kombinationen möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WissfVal von equivalenten IVD, die gleichen Analyten/Marker messen • Wissenschaftliche Literatur (peer reviewed) • Einvernehmliche Expertengutachten/-stellungen von einschlägigen Fachorganisationen • Ergebnisse aus Studien zum Nachweis des Wirkprinzips • Ergebnisse klin. Leistungsstudien

10

Analytische Performance von IVD's

Def Art. 2 (40)

- Bezeichnet die Fähigkeit eines IVD, einen bestimmten Analyten nachzuweisen oder zu messen
- Means the ability of a device to correctly detect or measure a particular analyte

Nachweis der Analyseleistung: in Bericht über die Analyseleistung nachgewiesen und dokumentiert

- Generell auf der Grundlage analytischer Leistungsstudien nachgewiesen
- Parameter nach Anhang I.II.9.1.a) (ggf. Nichtanwendbarkeit begründen!)

11

Analytische Performance von IVD's

Anhang I.II.9.1.a

- Analytical sensitivity
- Analytical specificity
- Trueness (bias)
- Precision (repeatability and reproducibility)
- Accuracy (resulting from trueness and precision)
- Limits of detection and quantitation
- Measuring range
- Linearity
- Cut-off
- Determination of appropriate criteria for specimen collection and handling
- Control of endogenous and exogenous interference and cross-reactions

12

Klinische Performance von IVD's Clinical Performance

IVDR, Def Art 2 (41)

- Bezeichnet die Fähigkeit eines IVD, Ergebnisse zu liefern, die mit einem bestimmten klinischen Zustand oder physiologischen oder pathologischen Vorgang oder Zustand bei einer bestimmten Zielbevölkerung und bestimmten vorgesehenen Anwendern korrelieren.
- Means the ability of a device to yield results that are correlated with a particular clinical condition or a physiological or pathological process or state in accordance with the target population and intended user.

13

Klinische Performance von IVD's Clinical Performance

IVDR, Def Art 2 (41)

Nachweis der klinischen Leistung: > im Bericht über die klin. Leistung

Quellen/ggf. Kombinationen von Quellen für Nachweis:

- Klin. Leistungsstudien

Nur wenn ausreichende Gründe auch:

- Wissf Lit (peer review)
- Veröffentlichte Erfahrungen aus diagnostischen Routinetests
 - PMS/PMPF-Daten des MF
 - Vigilanz-DB, FSCA
 - EUA

Anhand der **Parameter nach Anhang I.II.9.1.b)** nachzuweisen (ggf. Nichtanwendbarkeit begründen)

14

Klinische Performance von IVD's

Clinical Performance

IVDR, Anhang I.II.9.1.b

- Diagnostic sensitivity
- Diagnostic specificity
- Positive predictive value
- Negative predictive value
- Likelihood ratio
- Expected value in normal and affected population

15

Leistungsbewertungsbericht

Performance Evaluation Report, PER, IVDR: Anhang XIII.A.1.3.

Mindestinhalte:

- Bericht über die Scientific Validity
- Bericht analytische Performance
- Bericht klin. Performance
- Schlussfolgerungen aus den 3 Berichten zur klin. Evidenz
- Begründung der Methoden zur Erfassung der klin. Evidenz (Lit,LS,PMPF,Äquivalenz)
- Lit search protocol + report inkl. Methodik; Volltexte der rel. wiss. Arbeiten
- Art u Umfang der Daten zu wissf Validität, analyt. und klin Leistung, inkl. Leistungsstudien-Daten
- Technologie des IVD, Zweckbestimmung, alle Angaben zu Leistung und Sicherheit des IVD
- klin. Evidenz f Akzeptabilität der Leistungen gg neuesten medizinischen Erkenntnisstand
- Aktualisierung anhand neuester Erkenntnisse aus PMPF Evaluation Reports

- Pos. und neg. Daten sind darzustellen
- Ist wesentliches Dokument zur Leistungsbewertung
- Wesentlicher Teil des Nachweises dass GSPR gem. Anhang I erfüllt werden
- Ist Teil der Technischen Dokumentation
- Wesentlicher Gegenstand des NB Assessments durch NB (>PEAR)

PEAR: Performance Evaluation Assessment Report des NB; PMPF: Post Market Performance Follow-up; Lit. Literatur
LS: Leistungsstudien

16

<h2 style="color: blue;">PMPF, IVDR, Anhang XIII.B</h2> <p style="color: blue;">Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen</p>
<p>Zielsetzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ um Sicherheit und Leistung des IVD während der erwarteten Lebensdauer zu bestätigen, ■ Risiken oder Beschränkungen iZm der Leistung und Kontraindikationen zu erkennen, ■ entstehende Risiken ermitteln + untersuchen, ■ fortwährende Annehmbarkeit d klin. Evidenz und des N/R-Verhältnisses gem. Anhang I gewährleisten, ■ Systematische fehlerhafte Verwendung erkennen (off-label)
<p>Unter dem QMS, proaktiv, auf der Basis eines PMPF-Plans, der Methodik und Verfahren festlegt! = Update für PER, RMS, TD, PMS</p>

17

<h2 style="color: blue;">PMPF-Plan</h2>
<p>Mindestinhalte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Allg. Methoden und Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ■ Zusammenführen klinischer Erfahrungen ■ Feedback von Anwendern, Blogs, Service, Schulungen, ... ■ Durchsicht wissf. Literatur u.a. Quellen von Leistungsdaten/wissf Daten ■ Spezifische Methoden und Verfahren: <ul style="list-style-type: none"> ■ Ringversuche u.a. QS-Aktivitäten, epidemiolog. Studien, Evaluierung geeigneter Pat/Krankheits-Register, genetische DB, Biobanks; PMPF-Studien ■ Rationale f Eignung d allg. und spezifischen Methoden ■ Referenz auf rel Teile von PER und RMS; ■ Spezifische Ziele für PMPF-Plan; ■ Bewertung Leistungsdaten zu gleichartigen/ähnlichen IVD und zu neuestem Stand der Technik; ■ Verweise auf GS, Harm. Normen, Guidelines f PMPF ■ Zeitplan f PMPF-Aktivitäten (Datenanalyse, Berichte ...)

18

PMPF-Evaluation Report

Bewertungsbericht über die
Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen

Zielsetzung, Inhalte, Schlussfolgerungen:

- Analyse, Bewertung, Schlussfolgerungen der PMPF-Daten
 - Allf. CAPAs, FSCAs, Verbesserungen, Aktualisierungen von PER, TD, RMS, SSP ...
- Aktualisierung PER für Klasse C+D $\geq 1/J$

19

Summary of Safety and Performance

IVDR: Art. 29

Hersteller > draft > NB > validiert > EUDAMED > öffentlich/URL-IFU

- Für Klasse C + D
- Für User, Patient; öffentlich via EUDAMED; Hinweis label/IFU
- Identifizierung IVD (Basis-UDI-DI) und Hersteller (SRN)
- Zweckbestimmung
- Beschreibung, inkl. Kombinationen
- Referenzen Harm. Normen, CS
- Summary des Performance Evaluation Reports, inkl PMPF
- Metrologische Traceability
- Intendierte User und Training
- Restrisiken, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen

20