

Vortrag 2

Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

Tagesseminar

Klinische Prüfung und klinische Bewertung von Medizinprodukten

ausgearbeitet von

Dr. Silke Müller

Vorstandsbeauftragte für das Qualitätsmanagement
klinischer und kliniknaher Forschung

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

- ↪ Definitionen: Klinische Bewertung und Klinische Daten
- ↪ Ziel, Ablauf und Struktur einer klinischen Bewertung
- ↪ Qualifikation des Autors
- ↪ Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung
- ↪ Risikomanagement
- ↪ Ausnahme und Mängel

Allgemeine Anforderung

MDD, Anhang I,1

Die Produkte müssen so ausgelegt und hergestellt sein,

- ↪ dass ihre Anwendung **weder** den **klinischen Zustand** und die **Sicherheit** der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder ggf. Dritter **gefährdet**,
- wenn sie unter den **vorgesehenen Bedingungen** und zu den **vorgesehenen Zwecken** eingesetzt werden,
- ↪ wobei etwaige **Risiken verglichen mit der nützlichen Wirkung** für den Patienten **vertretbar** und mit einem hohen Maß des Schutzes von Gesundheit und Sicherheit vereinbar sein müssen.

Definition - Klinische Bewertung

MDD, Anhang X, Klinische Bewertung, 1. Allgemeine Bestimmungen

Der Nachweis, dass die in Anhang I Abschnitte 1 und 3 genannten **merkmal- 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**.

Die Bewertung dieser Daten, die im Folgenden als „**klinische Bewertung**“ bezeichnet wird und bei der gegebenenfalls einschlägige harmonisierte Normen berücksichtigt werden, erfolgt gemäß einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren.

Klinische Daten - Definition

Richtlinie 2007/47/EG

Sicherheits- und/oder Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines MP hervorgehen

- ↪ **Daten klinischer Prüfungen** des **betreffenden** Gerätes
- ↪ oder **Daten klinischer Prüfungen** oder sonstiger in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegeben Studien über ein **nachweisbar vergleichbares Produkt**,
- ↪ oder veröffentlichte oder nicht veröffentlichte **Berichte** über sonstige **klinische Erfahrungen** mit dem betreffenden Gerät oder einem nachweisbar vergleichbaren Produkt. (***MEDDEV 2.7.1 Guideline***)

Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

- ↪ Definitionen: Klinische Bewertung und Klinische Daten
- ↪ Ziel, Ablauf und Struktur einer klinischen Bewertung
- ↪ Qualifikation des Autors
- ↪ Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung
- ↪ Risikomanagement
- ↪ Ausnahme und Mängel

Klinische Bewertung - Zielstellung

- ✓ **Den Nachweis** zu erbringen,
dass die **merkmal- und leistungsrelevante Anforderungen**
von dem Produkt bei **normalen Einsatzbedingungen** erfüllt
werden.
- ✓ Die **unerwünschten Nebenwirkungen** zu beurteilen.
- ✓ Die **Annehmbarkeit des Nutzen-/ Risiko-Verhältnisses** zu
zeigen.

Die Klinische Bewertung erfolgt (1)

MDD, Anhang X, 1.1.1

auf der Grundlage entweder einer **kritischen Bewertung** der einschlägigen, derzeit verfügbaren **wissenschaftlichen Literatur**;

- ↪ über **Sicherheit**,
- ↪ **Leistung**,
- ↪ **Auslegungsmerkmale** und
- ↪ **Zweckbestimmung** des Produkts;

Die Klinische Bewertung erfolgt (2)

MDD, Anhang X, 1.1.2

oder auf der Grundlage einer **kritischen Bewertung** der Ergebnisse sämtlicher durchgeführten **klinischen Prüfungen**;

MDD, Anhang X, 1.1.3

oder auf der Grundlage einer **kritischen Bewertung** der **kombinierten klinischen Daten** gemäß 1.1.1 und 1.1.2.“

Das **Ziel** der Literaturbewertung sollte **klar definiert** sein. Die Arten der klinischen Prüfungen, die für das Ziel der Literaturbewertung maßgeblich sind, sollten beschrieben werden.

Wie wird eine klinische Bewertung durchgeführt?

MDD, Anhang X

- ↪ Die klinische Bewertung und ihr **Ergebnis** sind zu **dokumentieren**. Die Dokumentation und/oder ein ausführlicher Verweis darauf sind **in die technische Dokumentation** über das Produkt aufzunehmen.
- ↪ **Jeder klinische Anspruch** aus dem bestimmungsgemäßen Gebrauch oder den technischen Daten **muss durch die klinische Bewertung entsprechend gestützt werden**.

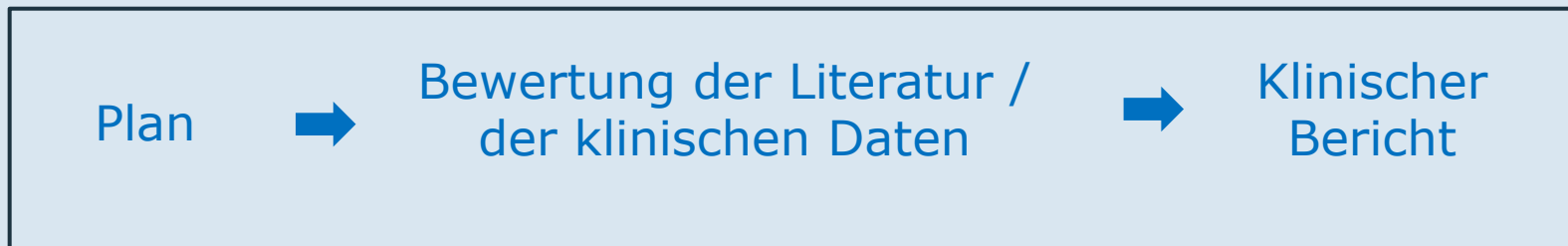
Eine klinische Bewertung ist für **jedes Medizinprodukt** vorzunehmen.

Der Umfang kann aufgrund der Komplexität und / oder des Risikopotentials sehr unterschiedlich ausfallen.

Wie wird eine klinische Bewertung durchgeführt?

MDD, Anhang X

- ↪ Die klinische Bewertung sollte nach einem definierten und **methodisch** einwandfreien Verfahren erfolgen.
- ↪ Unter Berücksichtigung **harmonisierter Normen** und des Standes der Wissenschaft und Technik.
- ↪ Ein **schriftlicher Bericht** ist zu erstellen, der eine kritische Würdigung dieser Daten enthält.



Literaturweg oder klinische Prüfung?

Eine **klinische Prüfung** ist notwendig, wenn:

- ↳ ein vollständig **neues Produkt** auf den Markt gebracht werden soll.
- ↳ ein bereits auf dem Markt befindliches **Produkt modifiziert** wird und diese Modifikation eine Neuheit ist und auf den menschlichen Körper wirkt.
- ↳ ein bereits auf dem Markt befindliches Produkt für einen **neuen Anwendungsbereich** zertifiziert werden soll.
- ↳ das MP **Material** beinhaltet, das in Kontakt mit dem menschlichen Körper kommt und wofür es **keine klinische Erfahrung** gibt.

Literaturweg oder klinische Prüfung?

...wenn die mit Hilfe der Risikoanalyse und aus der vorhandenen Literatur gewonnenen Daten nicht ausreichen, um die klinischen Risiken ausreichend zu bewerten... ist eine klinische Prüfung durchzuführen.

Auch im Rahmen der Marktüberwachung kann eine klinische Prüfung erforderlich sein (PMCF, **MEDDEV 2.12-2**)

Auswahl der Literaturdaten (1)

Für den Literaturweg müssen zwei Hauptfaktoren berücksichtigt werden.

- ↪ Die **Äquivalenz** der in Veröffentlichungen untersuchten Produkte zu dem Produkt, dessen Konformität untersucht werden soll, muss dargestellt werden können.
 - ↪ Die Äquivalenz bezieht sich sowohl **auf die klinische Anwendung**,
 - ↪ als auch **auf Funktionsweise (technisch)** und
 - ↪ **Materialeigenschaften (bspw. biologisch)** des Medizinprodukts.
- ↪ Es muss sichergestellt werden, dass die Daten geeignet sind, die **relevanten Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG an die Konformität des Produktes** aufzuzeigen.

Äquivalenz von Medizinprodukten (1)

Aus klinischer Sicht

- ähnliches Anwendungsgebiet (bestimmungsgemäßer Gebrauch, Indikationen, med. Wirkung)
- ähnliches anatomisches Gebiet
- ähnliches Patientengut (Alter, Anatomie, Physiologie)
- ähnliche Wirkungsweise

Aus biologischer Sicht

- ähnliche Materialien, die mit dem Körper (gleichen Geweben oder Körperflüssigkeiten) in Berührung kommen

Äquivalenz von Medizinprodukten (2)

Aus technischer Sicht

- ähnliche Anwendungsbedingungen
- ähnliche Eigenschaften (z.B. Bruchfestigkeit, Viskosität, Oberflächenbeschaffenheit)
- ähnliche Funktionsgrundsätze
- ähnliches Design (Ausführungen, Bauart)
- ähnliche Entwicklungsmethoden
- ähnlicher erforderlicher Eingriff

Falls Unterschiede ermittelt wurden, muss eine Beurteilung und Darstellung der Bedeutung, die diese auf die Sicherheit und Leistungserbringung haben könnten, schriftlich fixiert werden!

Mögliche Struktur einer klinischen Bewertung (1)

1. Verfasser der zusammenfassenden klinischen Bewertung / Lebenslauf
2. Produktbezeichnung / Typ
3. Hersteller des Produktes
4. Zweckbestimmungen / Indikationen
 - Bestimmungsgemäßer Gebrauch
 - Beschreibung der Anwendung
 - Indikationen / Kontraindikationen
5. Produktbeschreibung, Technologie, Material, Design, seine vorgesehenen Funktionen, Leistungsdaten, Angabe der therapie-/diagnosespezifischen Parameter

Mögliche Struktur einer klinischen Bewertung (2)

6. Wissenschaftlicher Hintergrund

- Krankheitsbild
- Herkömmliche Behandlungsmöglichkeiten
- Risiken und Gefahren

7. Präklinische Untersuchungen mit dem Produkt

- z.B. Bioverträglichkeit
- Genauigkeitsuntersuchungen
- Tierversuche

8. Beschreibung der Methodik der Literatursuche, Liste der Suchkriterien (mit Suchprotokoll), Liste der herangezogenen Literaturstellen, die im Rahmen der klinischen Bewertung betrachtet wurden.

9. Beschreibung der klinischen Prüfungen (einschl. Methoden), die zur Bewertung herangezogen wurden.

Mögliche Struktur einer klinischen Bewertung (3)

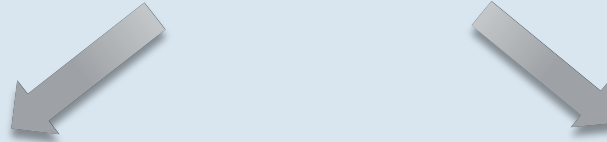
10. Analyse der klinischen Daten und Bewertung der klinischen Daten

11. Zusammenfassung, Schlussfolgerungen

- Nutzen-Risiko-Bewertung
- Sicherheit
- Markterfahrung
- Schlussfolgerungen

12. Datum und Unterschrift

Klinische Bewertung gemäß Anhang X



Wiss. Literatur mit
schriftlichem Bericht

UND/ODER

Ergebnisse
klinischer Prüfungen



Bewertung durch den Hersteller



Technische Dokumentation



Prüfung durch die Benannte Stelle

Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

- ↪ Definitionen: Klinische Bewertung und Klinische Daten
- ↪ Ziel, Ablauf und Struktur einer klinischen Bewertung
- ↪ **Qualifikation des Autors**
- ↪ Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung
- ↪ Risikomanagement
- ↪ Ausnahme und Mängel

Qualifikation des Autors (1)

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung für Medizinprodukte erfordert sowohl aktuelles **medizinisches Fachwissen** als auch Kenntnisse in der Auswertung **technischer Prozesse** über spezifische Produktrisiken.

- ↳ Laut MEDDEV 2.7.1 soll die klinische Bewertung deshalb von einer **fachlich kompetenten** und **qualifizierten** Stelle durchgeführt werden, deren Urteil auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik basiert und bei der **Objektivität** durch Unabhängigkeit vom Auftraggeber gewährleistet ist.

Qualifikation des Autors (2)

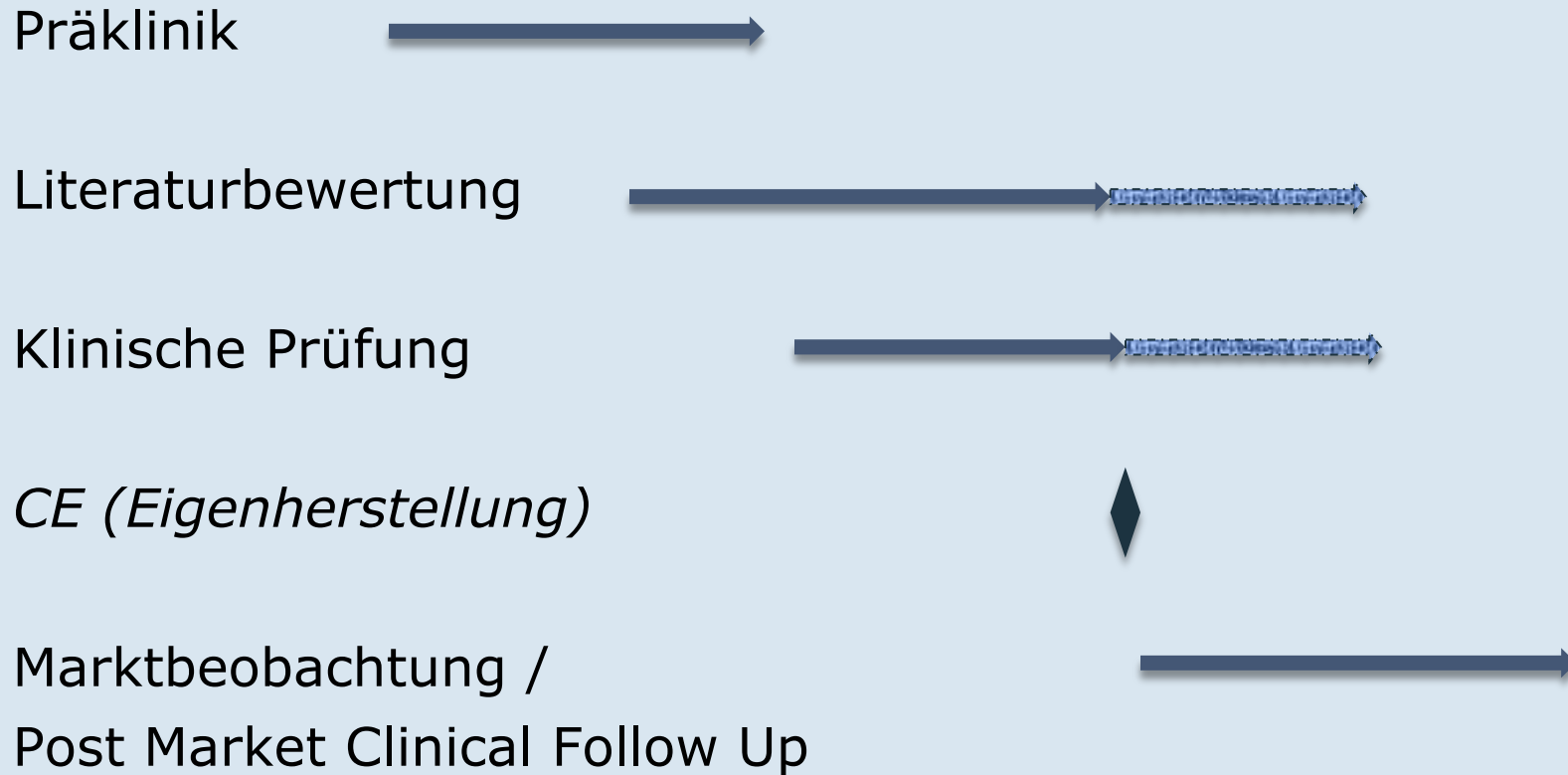
- ↪ Der Bericht muss von einem **qualifizierten Autor** geschrieben sein.
 - ↪ Der Autor muss **gute Kenntnisse über das Medizinprodukt** und dessen Anwendung besitzen.
 - ↪ Der Autor muss das **medizinische Gebiet**, in dem das zu beurteilende Produkt eingesetzt wird, kennen.
- ↪ Der Autor sollte **wissenschaftlich arbeiten** können.
- ↪ Der Autor sollte die **Medizinprodukteregularien kennen**.

Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

- ↪ Definitionen: Klinische Bewertung und Klinische Daten
- ↪ Ziel, Ablauf und Struktur einer klinischen Bewertung
- ↪ Qualifikation des Autors
- ↪ Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung
- ↪ Risikomanagement
- ↪ Ausnahme und Mängel



Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung (1)



Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung (2)

MEDDEV 2.12-2

Die **klinische Bewertung** und ihre **Dokumentation** müssen **aktiv** anhand der aus der **Überwachung nach dem Inverkehrbringen** erhaltenen Daten **auf dem neuesten Stand** gehalten werden.

Wird eine klinische Überwachung **PMCF – Post Market Clinical Follow UP** nach dem Inverkehrbringen [...] nicht für erforderlich gehalten, muss dies ordnungsgemäß begründet und dokumentiert werden.

Ein ständiger Prozess, der auch nach Markteinführung weiterläuft!

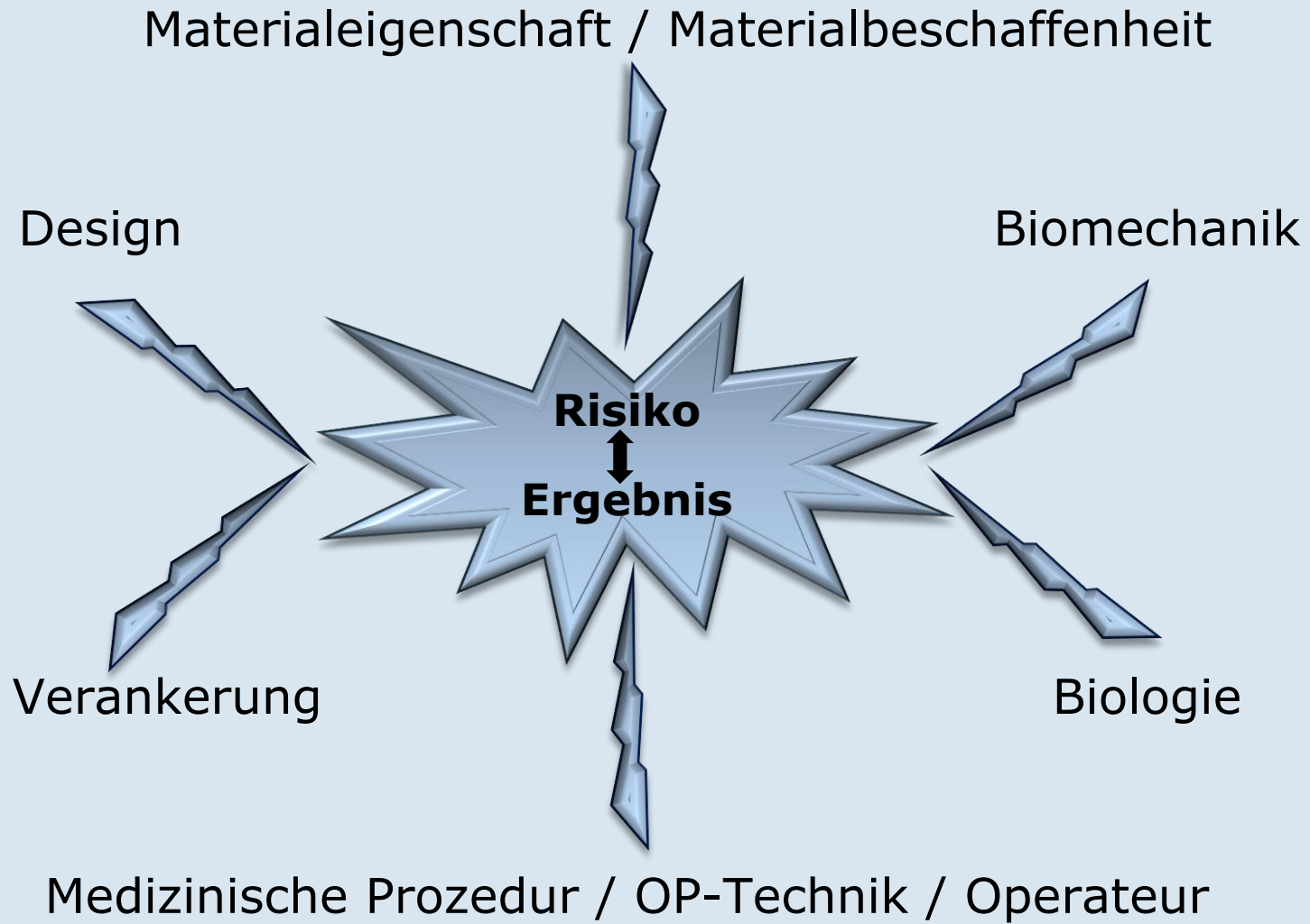
Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

- ↪ Definitionen: Klinische Bewertung und Klinische Daten
- ↪ Ziel, Ablauf und Struktur einer klinischen Bewertung
- ↪ Qualifikation des Autors
- ↪ Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung
- ↪ **Risikomanagement**
- ↪ Ausnahme und Mängel

Nutzen-Risikobetrachtung

Die klinische Bewertung untersucht die **medizinische Wirksamkeit und Sicherheit** eines Medizinproduktes **sowie mögliche Risiken**.

- ↪ Die **Risiken**, die in der klinischen Bewertung identifiziert wurden, müssen **wieder in den Prozessen des Risikomanagements** und der **technischen Entwicklung** berücksichtigt werden.
- ↪ Dies gilt analog für die **Benutzerdokumente** des betrachteten Medizinprodukts, da sie den Benutzer auch **angemessen über Risiken und Gefährdungen informieren** sollen.



Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

- ↪ Definitionen: Klinische Bewertung und Klinische Daten
- ↪ Ziel, Ablauf und Struktur einer klinischen Bewertung
- ↪ Qualifikation des Autors
- ↪ Zeitpunkt und Dauer einer klinischen Bewertung
- ↪ Risikomanagement
- ↪ Ausnahme und Mängel

Ausnahme: Klinische Bewertung ohne klinische Daten

MDD, Anhang X 1.1d

Wird der Nachweis der Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen auf der Grundlage klinischer Daten als nicht notwendig erachtet, ist eine derartige **Ausnahme** angemessen zu **begründen**;

Diese Begründung beruht auf dem Ergebnis des Risikomanagements und berücksichtigt die Besonderheiten der Wechselwirkung zwischen Körper und Produkt, die bezweckte klinische Leistung und die Angaben des Herstellers.

„Die Eignung des Nachweises der Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen allein durch Leistungsbewertung, Produktprüfungen und präklinische Bewertung ist ordnungsgemäß zu begründen.“

Häufige Mängel

- ↪ Die klinische Bewertung fehlt.
- ↪ Die Äquivalenz zum Produkt wird nicht dargestellt.
- ↪ Nicht alle für die Beurteilung relevanten Daten werden diskutiert.
- ↪ Fehlender Zusammenhang zwischen zitierter Literatur und Produkt.
- ↪ Kein Bezug zum Stand der Wissenschaft und Technik.
- ↪ Eine Gesamt-Nutzen-Risiko-Betrachtung ist nicht durchgeführt.
- ↪ Der Nachweis der Qualifikation des Autors fehlt.
- ↪ Die klinische Bewertung ist nicht datiert und unterschrieben.
- ↪ Die Literatur ist nicht / inkorrekt zitiert.



| | |
|---|--|
| <p>Gesetzlich</p> | <p>MPG §§19, 20, 21, 22, 23, 24 MPKPV, DIMDIV, MPSPV MDD 93/42/EWG Artikel 15, Anhang VIII und X AIMDD 90/385/EWG Artikel 10, Anhang 6 & 7 IVDD 98/79/EWG, Anhang VIII</p> |
| <p>Empfehlungen der Benannten Stelle</p> | <p>NB-MED/2.7/Rec.1: Guidance on Clinicals, Clinical investigations, Clinical evaluation</p> |
| <p>Empfehlungen der Europäischen Kommission</p> | <p>MEDDEV 2.7/1 rev.3 Clinical Evaluation MEDDEV 2.12/2: Post Market Clinical Follow Up</p> |
| <p>Global Harmonization Task Force</p> | <p>SG5/N1R8:2007: Clinical Evidence-Key Definitions and Concepts SG5/N2R8:2007: Clinical Evaluation</p> |
| <p>Normen</p> | <p>ISO 14155:2011 "Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice" – veröffentlicht am 21.01.2011</p> |

Vortrag 2

Aufbau und Struktur einer klinischen Bewertung

Dieser Vortrag wurde erarbeitet von

Dr. Silke Müller

Vorstandsbeauftragte für das Qualitätsmanagement klinischer und kliniknaher Forschung
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg



**TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e. V.**

Neustädtische Kirchstraße 6
10117 Berlin

Tel.: +49 (30) 31 01 19 50 info@tmf-ev.de

Fax: +49 (03) 31 01 19 99 www.tmf-ev.de

Die Erstellung des Curriculums, der Vorträge und der Schulungsunterlagen für das Tagesseminar "Klinische Prüfung und klinische Bewertung von Medizinprodukten" wurde von der TMF im Rahmen des Projekts V075-01 gefördert. Die Projektergebnisse werden nach Abschluss des Projekts ab Mitte Juli auf der TMF-Website zum freien Download verfügbar gemacht (www.tmf-ev.de > Rubrik "Produkte und Services"). Die TMF dankt der TMF-Arbeitsgruppe "Medizintechnik" und ihrem Sprecher Dr. Raimund Milnder, UniTransferKlinik Lübeck GmbH, für die Initiierung und allen Projektmitgliedern für die Durchführung des Projekts: Prof. D. Horst Frankenberger (Lübeck), Dr. Steffen P. Luntz (Heidelberg), Anja Malenke (Lübeck), Annika Ranke (Lübeck), Dr. Reinhard Vonthein (Lübeck), Prof. Dr. Andreas Ziegler (Lübeck).

Nutzungsbedingungen

Lizenzbedingung und Copyright für Arbeitsmaterialien der TMF:

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die Rechte liegen, sofern nicht anders angegeben, bei der TMF. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Inhalte kann die TMF nicht übernehmen. Eine Vervielfältigung und Weiterleitung ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht. Aus Gründen der Qualitätssicherung und der Transparenz bzgl. Verbreitung und Nutzung der TMF-Ergebnisse erfolgt die weitergehende Verbreitung ausschließlich über die TMF-Website oder die Geschäftsstelle der TMF.

Dieses Werk wurde als Arbeitsmaterial konzipiert, weshalb Änderungen an Ausdrucken sowie an umbenannten Kopien der Originaldatei vorgenommen werden können, sofern diese angemessen gekennzeichnet werden, um eine Verwechslung mit dem Originaldokument auszuschließen. Die Nutzungsbedingungen sowie das TMF-Logo dürfen aus den geänderten Kopien entfernt werden. Die TMF empfiehlt, als Referenz stets das gedruckte Originaldokument oder die schreibgeschützte Originaldatei vorzuhalten. Auch die Vervielfältigung und Weiterleitung geänderter Versionen ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht.

Sofern geänderte Kopien oder mit Hilfe dieses Werks von Ihnen erstellten Dokumente in der Praxis zum Einsatz kommen, sollen diese per Email an die TMF Geschäftsstelle (info@tmf-ev.de) gesandt werden, sofern dem nicht gesetzliche oder vertragliche Regelungen (auch gegenüber Dritten) entgegenstehen. Diese zugesandten Dokumente werden von der TMF ausschließlich zum Zweck der Weiterentwicklung und Verbesserung der TMF-Ergebnisse genutzt und nicht publiziert.