

Klinische Prüfungen von Medizinprodukten

Herausforderungen und pragmatische Herangehensweisen

Klinische Bewertung von Medizinprodukten gemäß MEDDEV 2.7.1 rev.4, klinische Studien nach ISO 14155 und MDR

Grundlegende Unterschiede von der MDD zur MDR

- **MDR** verpflichtet die Hersteller von Medizinprodukten für alle Produkte – **unabhängig von der Risikoklasse** – eine klinische Bewertung und eine klinische Nachbeobachtung durchzuführen.
 - Post Market Surveillance (PMS)
 - Post Market Clinical Follow up (PMCF)
- Neue Klassifizierungsregeln und Konformitätsbewertungsverfahren

Klinische Bewertung nach MDR und MEDDEV 2.7/1

- Festlegung der klinisch relevanten Fragestellungen und Erstellung eines Clinical Evaluation Plan (CEP)
 - Vorhandene Daten prüfen und bewerten
 - Suche zum "State of the art"
 - Literaturdatenrecherche
 - Vigilanz-Daten und Bewertung
- **Prüfen der Notwendigkeit einer klinischen Prüfung**
- PMCF-Studien
- Erstellung des Clinical Evaluation Report (CER)

Die klinische Prüfung = Teil der klinische Bewertung

Ziele (bei normalen Einsatzbedingungen):

- Bestätigung, dass die Produktleistungen den vom Hersteller gemachten Leistungsangaben entsprechen
- Beurteilung auftretender unerwünschter Nebenwirkungen des Produkts
- Erstellung einer Nutzen-Risikobewertung
- **Klinische Prüfungen bei Produkten der Klasse III und implantierbaren Produkten sind (praktisch) immer durchzuführen, („es sei denn, die Verwendung bereits bestehender klinischer Daten ist ausreichend gerechtfertigt“)**
- Möglichkeit, nach dem Äquivalenzprinzip zu bewerten, stark eingeschränkt

Definition klinische Prüfung

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

Quelle: MDR, Artikel 2, Absatz 45

Abgrenzung klinische Studie vs. klinische Prüfung

Abgrenzung kann schwierig sein, vor allem bei Medizinprodukten, die auf neuen Verfahren beruhen:

- Dient die klinische Studie dazu:
 - das Verfahren auszuprobieren bzw. zu entwickeln?
 - oder die klinischen Daten für das Inverkehrbringen des Medizinprodukts zu sammeln?
- Oder beides?
- Muss eindeutig geklärt sein, um gesetzeskonform vorzugehen.

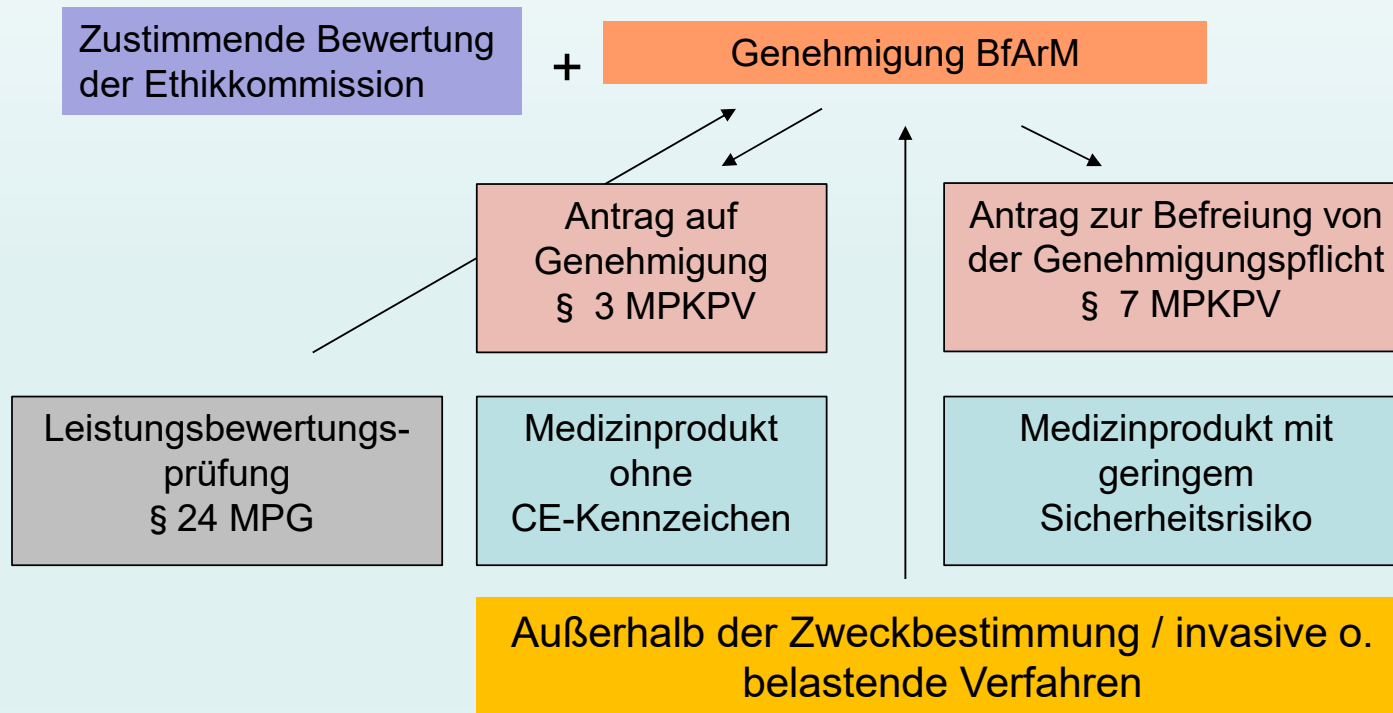
Welche Regularien sind anzuwenden?

Es gibt viele Regularien/Vorschriften, mit konkreten Vorgaben zur Durchführung klinischer Prüfungen eines Medizinproduktes:

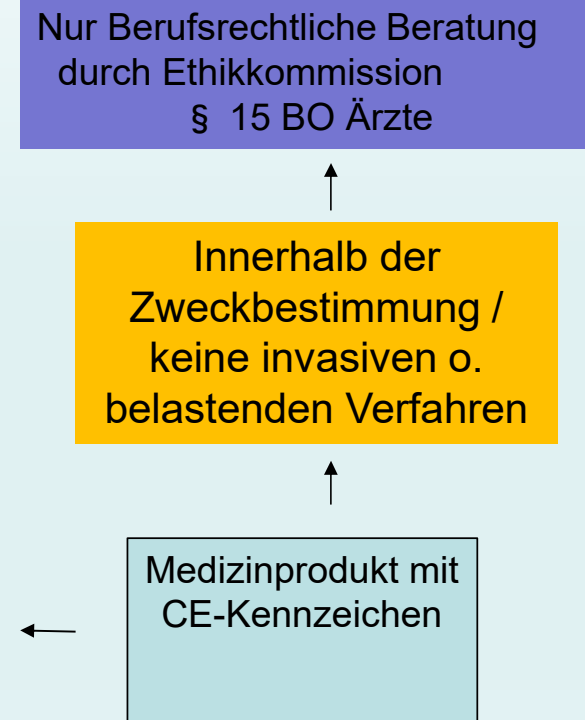
- (EU) 2017/745 (MDR) und (EU) 2017/746 (IVDR)
- Medizinproduktegesetz (MPG)
- Verordnung über die klinische Prüfung von Medizinprodukten (MPKPV)
- Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV)
- Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Medizinprodukte (DIMDIV)
- DIN EN ISO 14155 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen
- Deklaration von Helsinki

Klinische Prüfung nach § 20-23a MPG?

MPG-Studie (§ 20-23a MPG)



Studie (§ 23b MPG)



Planung und Design der klinischen Prüfung

- Ausarbeitung der Studien-Hypothesen, Ziele und Variablen
- Ermittlung des passenden Studientyps
- Biostatistik, Fallzahl, Signifikanzniveau und Beobachtungszeitraum
- Populationsauswahl und Rekrutierungsplanung
- Festlegung geeigneter statistischer Auswertungsverfahren und Analysen
- Erstellung des klinischen Prüfplans (CIP)
- **Machbarkeit?**

Studienmanagement

- Auswahl der Studien-Zentren und Prüfer
- Studienvorbereitung und -begründung
- Bereitstellung und Validierung der Studiendatenbank und Datenmanagement
- Genehmigungsverfahren Ethik-Kommissionen und Behörden

Durchführung der klinischen Prüfung

- Vorbereitung der Dokumentationsunterlagen und (elektronischen) Prüfbögen (eCRF)
- Klinische Durchführung in geeigneten Prüfeinrichtungen
- Datenerfassung und Aufarbeitung (Plausibilitäts-, Vollständigkeits- und Validitätsprüfungen)
- Qualitätssicherung (Standardisierung, Instruktionen und SOPs, unabhängiges Monitoring, Audit)

Datenanalyse / Statistik

- Aufbereitung der Daten
- Beschreibung der Stichprobe
- Fallzahlschätzung
- Hypothesentests und Parameterbestimmung
- Deskriptive und explorative Datenanalyse
- Interpretation der Ergebnisse
- Auswertung hinsichtlich Leistung, Sicherheit und Nutzen

Berichterstattung

- Zwischenberichte
- Monitoring-Berichte
- Abschlussberichte (Statistik, Studie, Datenmanagement....)
- Veröffentlichung

Technische Dokumentation

- Erstellung der technischen Dokumentation
 - Klinische Bewertung, inklusive der Daten aus einer klinischen Prüfung
 - Risikomanagementakte
 - Gebrauchstauglichkeitsakte
 - Sonstige Dokumente

Sind Dokumente aufeinander abgestimmt und enthalten keine Inkonsistenzen?

Fazit

- Hersteller müssen mehr und wissenschaftlich hochwertige klinische Daten generieren, um im Rahmen der klinischen Bewertung klinische Evidenz mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen zeigen zu können.
- Durch die Einsicht in die hohen klinischen Anforderungen an den hohen klinische Prüfungen für das Medizinprodukt und PMCF-Studien für die Re-Zertifizierung verstärkt erforderlich.
Rechtzeitige Einbeziehung von Experten
Abstimmung mit Beteiligten
Zielgerichtete konsistente Vorgehensweise
- Für Klasse III Produkte und implantierbare Produkte sind sie bis auf wenige Ausnahmen verpflichtend.
- Geplantes Vorgehen über den gesamten Produkt-Lebens-Zyklus erforderlich.