

Alternativen zu klinischen Daten in der klinischen Bewertung



Vorwort

Klinische Daten sind ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Bewertung, um die Leistung, Sicherheit und den Nutzen von Medizinprodukten zu belegen. Diese Daten liefern fundierte wissenschaftliche Nachweise, die für die Zulassung und das Inverkehrbringen von Medizinprodukten unerlässlich sind.

Doch was passiert, wenn klinische Daten nicht verfügbar sind? Alternative Herangehensweisen sind besonders dann relevant, wenn direkte klinische Daten aufgrund ethischer, praktischer oder wirtschaftlicher Gründe schwer zu beschaffen sind.

Erfahren Sie in unserem eBook, welche Alternativen zu klinischen Daten verfügbar sind und wie Sie eine klinische Bewertung auch ohne umfangreiche klinische Daten erfolgreich durchführen können.

Anforderungen der MDR

Die europäische Medizinprodukteverordnung (Medical Device Regulation, MDR) stellt strenge Anforderungen an die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten. Gemäß **Artikel 5 (2) der MDR** müssen Hersteller die **grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen (GSPR) gemäß Anhang I** erfüllen. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Anforderungen ist die Erstellung einer klinischen Bewertung, die den Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit eines Medizinproduktes erbringt. Zudem werden unerwünschte Nebenwirkungen und die Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf Basis klinischer Daten bewertet



Wichtig:

Grundsätzlich erfolgt der Nachweis der Konformität mit den GSPR immer auf der Basis klinischer Daten. Ausnahmen sind möglich, müssen aber gut begründet werden.

Klinische Daten im Detail

Klinische Daten werden benötigt, um nachzuweisen, dass das Medizinprodukt grundlegende Anforderungen erfüllt.

1. Nachweis der klinischen **Leistung**

Das Medizinprodukt muss die Leistung entsprechend seinen Spezifikationen erfüllen.

2. Nachweis der klinischen **Sicherheit**

Das Medizinprodukt ist frei von nicht-akzeptablen Risiken und Nebenwirkungen.

3. Nachweis des klinischen **Nutzens**

Klinische Daten belegen die positiven Auswirkungen des Medizinproduktes auf patientenrelevante Outcomes.

4. Beweis der klinischen **Claims**

Exkurs: Klinische Claims

Der klinische Nutzen wird auch in Form von klinischen Claims dargestellt. Sie finden sich vor allem in:

- » Zweckbestimmung/Intended Purpose
- » Marketing-Materialien

Jeder klinische Claim muss mit klinischen Daten belegt werden. Aber: viele Marketing-Claims sind eher technische Claims. Eine genaue Analyse aller gewünschten Claims sollte gemeinsam mit den Abteilungen Marketing, RA und R&D erfolgen. Gegebenenfalls müssen bestimmte Claims umformuliert werden, z.B. wenn sie nicht mit klinischen Daten belegt werden können.

Die Evidenz der **Technischen Claims** kann in der Regel aus den **präklinischen Daten** abgeleitet werden, wohingegen die Evidenz der **Klinischen Claims** auf **klinischen Daten** beruht.

Was sind klinische Daten?

Klinische Daten stammen aus der Anwendung eines Medizinproduktes in der klinischen Anwendung am Menschen und können sowohl vor der Markteinführung (pre-market) als auch nach der Markteinführung (post-market) gesammelt werden.

Der klinische Bewertungsbericht (Clinical Evaluation Report = CER) und Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) Aktivitäten stützen sich auf verschiedene Quellen klinischer Daten:

- » Klinische Prüfungen des Medizinproduktes selbst oder äquivalenter Produkte
- » Sonstige klinische Studien mit dem Produkt oder äquivalenten Produkten
- » Klinische Studien/Prüfungen mit ähnlichen Produkten
- » Fachliteratur (peer review), die Leistung, Nutzen und Sicherheit beschreibt
 - Studien mit dem Produkt oder äquivalenten Produkten
 - Studien mit ähnlichen Produkten
- » Sonstige Publikationen zur Sicherheit (Komplikationen und Nebenwirkungen), sowie Fallberichte, Kongressbeiträge etc.
- » Relevante klinische Angaben aus der Überwachung des Produktes nach dem Inverkehrbringen (oder äquivalenter/ähnlicher Produkte des Herstellers), insbesondere aus der klinischen Nachbeobachtung
- » Vigilanzdaten von äquivalenten/ähnlichen Produkten anderer Hersteller

Exkurs: Äquivalente und ähnliche Medizinprodukte

Die *MDCG 2020-5 Clinical Evaluation – Equivalence* enthält ergänzende Informationen zur Anwendung des Äquivalenzansatzes.

Grundsätzlich gilt, dass alle relevanten Eigenschaften (klinische, technische, biologische) zur Äquivalenzbetrachtung in einem Medizinprodukt vereint sein müssen. Mehrere Produkte können äquivalent sein, jedoch muss jedes Produkt vollständig äquivalent sein.

Für Implantate und Klasse III-Produkte ist der Äquivalenznachweis de facto nur noch mit eigenen Produkten möglich.

Äquivalenz darf nicht mit Ähnlichkeit verwechselt werden. Ähnliche Produkte („similar devices“) sind für den Äquivalenzansatz nicht zulässig, können jedoch ergänzende Daten für den Stand der Technik (State of the Art, SOTA) sowie die Sicherheitsbewertung liefern.



Hinweis:

Klinische Daten aus der Fachliteratur und sonstigen Publikationen, sowie Daten aus der post-market Überwachung und Vigilanzdaten von äquivalenten und ähnlichen Medizinprodukten sind tendenziell „leichter“ oder „immer“ verfügbar.

Klinische Daten aus klinischen Studien

Herausforderungen

Für verschiedene Gerätegruppen sind sehr unterschiedliche klinische Studien erforderlich.

- » Therapie: Nutzen direkt vom Medizinprodukt abhängig, jedoch viele therapeutische Geräte mit Werkzeugcharakter.
- » Diagnostik/Monitoring: Nur Leistung (und Sicherheit) unabhängig nachweisbar, Nutzen abhängig von therapeutischer Umsetzung.
- » Werkzeuge: Nutzen und klinische Risiken abhängig von der klinischen Anwendung, Leistung oft nicht umfassend in klinischen Studien nachweisbar.

Die Konzeptionierung und Durchführung klinischer Studien können, insbesondere bei risikoarmen Verfahren, herausfordernd sein.

- » Verfahren können nicht im gesamten Anwendungsbereich untersucht werden, ohne Patienten zu gefährden.
- » Vulnerable Populationen können nur eingeschränkt rekrutiert werden.
- » Referenzverfahren sind oft invasiver als das zu untersuchende Verfahren. Dies betrifft insbesondere diagnostische Medizinprodukte und Medizinprodukte mit Werkzeugcharakter.

Grundsätzliche Überlegungen

Das Ziel sollte sein, möglichst wenige eigene klinische pre- und post-market Studien durchführen zu müssen oder zumindest den Aufwand zu reduzieren. Mögliche Alternativen zu klinischen Daten beinhalten alternative Datenquellen, Argumentationspfade, äquivalente oder ähnliche Geräte, für die klinische Daten vorhanden sind, sowie die Verschiebung des Zeitpunkts der Datengewinnung (pre-market vs. post-market). In manchen Fällen, gemäß Artikel 61(10) der MDR, können bestimmte Produkte auch ohne eigene klinische Daten auskommen. Alternativen zu den eigenen klinischen Daten sind oft relativ einfach zu finden, aber Alternativen zu klinischen Daten im Allgemeinen zu entwickeln ist sehr herausfordernd.



Wichtig:

Ganz ohne klinische Daten geht es nicht!

Alternativen zu klinischen Daten

Die MDR, MEDDEV 2.7/1 Rev 4 und MDCG-Dokumente sprechen nur von klinischen Daten. Präklinische Daten sind nicht explizit als Substitut für klinische Daten vorgesehen. Dennoch gibt es einige mögliche Alternativen, wie die Erfüllung von gegebenenfalls zutreffenden **Common Specifications** und **Normen**, sowie die Datengewinnung aus **tierexperimentellen Studien**, **Kadaverstudien** und **Simulationsstudien**.

Erfüllung von Normen

Allgemeine Standards sind bei der Sicherstellung der allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen grundsätzlich immer anwendbar und zu erfüllen. Partikularstandards für „long-standing technology“ geben Anforderungen für spezifische Produktgruppen vor und sind grundsätzlich immer, wenn anwendbar, zu erfüllen. Wenn keine Partikularstandards anwendbar sind, können herstellereigene Standards/Prüfbedingungen und validierte Testmethoden herangezogen werden



Wichtig:

Manche Standards verlangen u.U. klinischen Studien (z.B. 80601-2-56, 60601-1-10).

Der klinische Nutzen des Produktes muss sich aus dem SOTA ableiten lassen. Der Nutzen eines Produkts ergibt sich aus dessen klinischer Leistung, die wiederum auf der technischen Leistung basiert.

Wenn spezifische Partikularstandards für das Medizinprodukt vorhanden sind, müssen die entsprechenden Verifikations- und Validierungsaktivitäten (V&V) im CER dargestellt werden. Dabei ist zu beachten, dass nicht alle Funktionen und Merkmale eines Medizinprodukts in den Standards abgebildet sind. In manchen Fällen können mehrere Partikularstandards zutreffen.

Falls keine Partikularstandards existieren, kann das Produkt in seine Einzelfunktionen zerlegt und diese mit den zutreffenden Einzelstandards nachgewiesen werden. Es ist wichtig zu betonen, dass die Erfüllung der Normen in der Regel die Grundvoraussetzung für den Nachweis von Sicherheit und Leistung darstellt, da die meisten Normen einen Schwerpunkt auf diese Aspekte legen.



Merke:

- » Der klinische Nutzen muss sich aus dem SOTA ergeben.
- » Nicht alle Funktionen/Features eines Medizinproduktes sind in den Partikularstandards abgebildet.
- » Die Erfüllung der Normen ist die Grundvoraussetzung für den Nachweis von Sicherheit und Leistung des Produktes.

Tierexperimentelle Studien

Für tierexperimentelle Studien mit Medizinprodukten sind in der Regel Großtiermodelle (Schwein, Schaf, Hund, Kalb) erforderlich, da sie eine höhere Übertragbarkeit auf den Menschen bieten. Man kann von ca. 80-90% Übertragbarkeit bei Großtieren ausgehen, hingegen nur von weniger als 30% bei Kleintieren (z.B. Maus, Ratte). Manche Leistungsmerkmale können im Menschen nicht erschöpfend geprüft werden, weshalb eine Kombination aus Tier- und Humanstudien/PMCF sinnvoll sein kann. Tierstudien sind jedoch oft aufwendig und mit hohen Kosten verbunden; gerade bei Großtieren sind oftmals nur geringe Fallzahlen umsetzbar. Ebenso gestaltet sich die Genehmigung schwierig, da Tierversuche politisch umstritten sind. Schriftliche Anforderungen, ausgestellt durch die Zulassungsbehörde, können positiv zu einer Genehmigung beitragen.

Simulationsstudien – In-silico-Studien

Simulationsstudien nutzen standardisierte Phantome, physiologische Datenbanken, komplexe Simulatoren und In-silico-Modelle zur Prüfung der Funktionalität von Medizinprodukten. Die anerkannte Validierung dieser Modelle und Simulatoren ist entscheidend für ihre Akzeptanz.

Standardisierte Phantome werden beispielsweise standardmäßig zur Qualitätssicherung für bildgebende Verfahren eingesetzt. EKG- und Arrhythmiedatenbanken bieten annotierte EKGs zum Referenzieren an. Simulatoren werden häufig im Bereich der Biosignalaufzeichnung (z.B. Pulsoximetrie, EKG, nicht-invasive Blutdruckmessung) verwendet. Die Testung erfolgt dann beispielsweise an physiologischen Frontends. Komplexe Organ- oder Patientensimulatoren werden für das Testen von z.B. Beatmungsgeräten eingesetzt.

Artikel 61(10) der MDR

Der Artikel 61(10) findet Anwendung, wenn der Nachweis der GSPR mit klinischen Daten ungeeignet ist. In der Regel ist er anwendbar, wenn folgende Bedingungen gleichzeitig erfüllt sind:

- » Es wurden keine klinischen Informationen zur Auslegung des Produktes benötigt.
- » Die Wechselwirkung des Produkts mit dem Patienten und mögliche Störungen sind bekannt.
- » Alle Nachweise konnten im Labor erbracht werden.

Die Entscheidung ist hauptsächlich abhängig von

- » dem Gesamtproduktisiko und der Risikoklassifizierung,
- » der Art des Produktes,
- » der Interaktion zwischen dem Produkt und dem menschlichen Körper,
- » dem Innovationsgrad,
- » der klinischen Leistung und Claims des Herstellers, sowie
- » der Eignung/Angemessenheit einer klinischen Prüfung.

Kernaussagen des Artikels 61(10):

- » Ausnahmen von der Verwendung klinischer Daten bedürfen einer ausreichenden Begründung.
- » Begründung muss auf Ergebnissen des Risikomanagements basieren.
- » Berücksichtigung der Interaktion zwischen dem Gerät und dem menschlichen Körper ist erforderlich.
- » Berücksichtigung der beabsichtigten klinischen Leistung und der Herstellerangaben.
- » Technische Dokumentation muss ausführlich darlegen, warum nicht-klinische Prüfmethode als ausreichend zum Nachweis der GSPR erachtet werden.
- » Nicht-klinische Prüfmethode umfassen auch Leistungsbeurteilung, Bench-Tests und präklinische Bewertung.

Praktisches Vorgehen

Eine detaillierte Begründung ist unerlässlich und sollte auf Risikomanagement, Interaktion zwischen Produkt und menschlichem Körper, klinische Leistung und Herstellerclaims gestützt sein.

Folgende Daten können zum Konformitätsnachweis herangezogen werden:

- » Laboruntersuchungen
- » Simulierte Verwendung
- » Nicht-klinische Tests (Biokompatibilität, Gebrauchstauglichkeit, elektrische Sicherheit)
- » Einhaltung harmonisierter, nicht harmonisierter und anderer technischer Standards
- » PMS-Daten (hierbei handelt es sich natürlich auch um klinische Daten)

Beispiele

Die Bewertung Ihres eigenen Medizinproduktes entsprechend der drei Grundpfeiler aus Sicherheit, Leistung und klinischem Nutzen kann beispielsweise folgendermaßen aufgestellt sein:

Nachweis der Sicherheit

- » Risikomanagement → keine nicht akzeptablen Residualrisiken
- » Bestätigung durch PMS-Analyse und Literatursuche (inkl. ähnlicher Produkte)
- » Nachweis der Freiheit von nicht akzeptablen Nebenwirkungen

Nachweis der Leistungsfähigkeit

- » In fast allen Fällen präklinisch (Labortestung, Einhaltung von Normen etc.)
- » Bestätigung durch Literatursuche (keine unbekanntem/unerwarteten Einschränkungen)
- » Ggf. eigene Studiendaten

Nachweis des Nutzens

- » Medizinprodukt = Stand der Technik
- » Nutzen des Stands der Technik = Nutzen des eigenen Produktes
- » Ggf. eigene Studiendaten

Im Folgenden möchten wir Ihnen konkrete Beispiele für Medizinprodukte verschiedener Risikoklassen vorstellen.

Klasse IIa – Pulsoximeter ohne kritische Alarme

Funktion

Ein Pulsoximeter misst kontinuierlich die Sauerstoffsättigung (SpO₂) und die Pulsfrequenz (PR). Die Messergebnisse werden numerisch dargestellt. Es gibt Schwellwertalarme, aber keine kritischen Alarme wie beispielsweise für eine Apnoe, aus.

Die Implementierung eines Pulsoximeters kann auf verschiedene Arten erfolgen. Es kann als eigenständiges Gerät (Stand-alone) verwendet werden oder als Front-end in ein Monitorsystem integriert werden, wobei es dann möglicherweise in die Risikoklasse IIb fällt.

Klinische Applikation

In der klinischen Anwendung wird das Pulsoximeter zur Überwachung von SpO₂ und PR in allen Versorgungsbereichen eingesetzt, einschließlich Operationssälen, Intensivstationen, Intermediate Care, Normalstationen, Notaufnahmen und im Rettungsdienst. Pulsoximeter sind ubiquitär und gehören zum **allgemeinen Versorgungsstandard**. Sie haben nur **wenige Outcome-Daten** und an sich **keinen Patientennutzen**. Der Patientennutzen ergibt sich erst, wenn die Messwerte in therapeutische Entscheidungen umgesetzt werden und diese Entscheidungen korrekt ausgeführt werden.

Standards und SOTA

Das Pulsoximeter unterliegt spezifischen Standards, insbesondere dem Partikularstandard ISO 80601-2-61.

Der klinische Stand der Technik (SOTA) für Pulsoximeter wird durch Lehrbücher der Intensivmedizin, Anästhesie, Neonatologie und Notfallmedizin sowie durch entsprechende Leitlinien beschrieben.

Klinische Leistung und Sicherheit

Die klinische Leistung eines Pulsoximeters wird durch die Einhaltung von Partikularstandards und V&V-Aktivitäten nachgewiesen. Gegebenenfalls sind klinische Validierungsstudien erforderlich, und für spezielle Parameter können weiterführende klinische Studien notwendig sein.

Die Sicherheit des Pulsoximeters wird durch ein umfassendes Risikomanagement gewährleistet.

Klinische Daten

Klinische Daten, die zur Bewertung des Geräts herangezogen werden, umfassen Validierungsstudien, falls erforderlich, sowie Literatur zu Sicherheit und Leistung des eigenen Produkts und ähnlicher Produkte. In den meisten Fällen sind keine zusätzlichen eigenen Studien notwendig. Nach dem Inverkehrbringen erfolgt die Überwachung des Produkts (PMS).

Klasse IIb – Beatmungsgerät mit neuen Zusatzfunktionen

Funktionen

Ein Beatmungsgerät bietet eine Reihe etablierter Standardfunktionen, darunter etwa 10 bis 20 verschiedene Beatmungsmodi sowie umfassendes Beatmungsmonitoring.

Eine wichtige Zusatzfunktion des Beatmungsgeräts in diesem Beispiel ist das automatische Weaning-System, welches den Prozess der Entwöhnung des Patienten von der maschinellen Beatmung unterstützt und optimiert.

Klinische Applikation

In der klinischen Anwendung wird das Beatmungsgerät zur Intensivbeatmung aller beatmungspflichtigen Patientengruppen eingesetzt und stellt einen allgemeinen Versorgungsstandard dar. Trotz seiner weiten Verbreitung und etablierten Anwendung gibt es relativ wenige Outcome-Daten, da die therapeutischen Effekte in der Regel nicht spezifisch auf das Gerät zurückzuführen sind. Der entscheidende Faktor für den Therapieerfolg ist vielmehr der Anwender und wie er das Gerät einsetzt und am Patienten einstellt, weshalb das Beatmungsgerät primär als klinisches Werkzeug betrachtet wird.

Standards und SOTA

Das Beatmungsgerät unterliegt insbesondere der ISO 80601-2-12 für Beatmungsgeräte und – für das Beispiel des automatischen Weaning-Systems – der ISO 60601-1-10 für physiologische geschlossene Regelkreise (PCLC).

Der klinische SOTA für Beatmungsgeräte wird durch Lehrbücher zur Intensivmedizin und Atemtherapie sowie durch Leitlinien zur Beatmung/Atemtherapie und zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen Beatmung als Maßnahme erwähnt wird, bestimmt. Die Geschichte der Beatmung und ältere Lehrbücher liefern zusätzliche kontextuelle Informationen.

Medizinische Alternativen, die berücksichtigt werden müssen, umfassen Verfahren wie ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung), für welche Leitlinien und Metaanalysen herangezogen werden können, sowie Negativdruckbeatmung (NPV), für welche Einzelstudien zur Verfügung stehen.

Klinische Leistung und Sicherheit

Die Leistung und Sicherheit des Beatmungsgeräts werden primär präklinisch nachgewiesen durch die Erfüllung von Standards, V&V und Risikomanagement. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass viele Funktionen durch die bestehenden Standards nicht vollständig abgedeckt werden.

(Klinische) Daten

Der SOTA muss die Frage beantworten, warum das PCLC-System überhaupt sinnvoll ist, beispielsweise weil das automatisierte Weaning-System Anwendungsfehler nachweislich reduziert. Die klinische Bewertung wird durch präklinische Daten gemäß ISO 60601-1-10 sowie durch Simulatorstudien unterstützt. Klinische Studien mit Prototypen und Produk-

tionsmodellen, oft durchgeführt als Investigator Initiated Trials (IITs), sowie Metaanalysen, darunter auch von Cochrane, liefern zusätzliche Evidenz. Nach der Markteinführung erfolgt eine kontinuierliche Überwachung (PMS) und klinische Nachbeobachtung (PMCF), u.a. auch mit PMCF-Surveys.

Klasse III – Schultergelenk Endoprothese

Ausgangslage

Die Schultergelenk-Endoprothese wurde bereits unter der Medical Device Directive (MDD) in Verkehr gebracht. Es handelt sich um „well-established technology“ (WET), das heißt es befinden sich zahlreiche andere, ähnliche Produkte auf dem Markt. Dennoch ist ein WET-Vorgehen für dieses Produkt nicht möglich, da es sich um ein Medizinprodukt der Klasse III handelt.

Als Produkt der Klasse III sind eigene Studiendaten erforderlich, und die Anforderungen unter der MDR fallen deutlich höher aus als noch unter der MDD.

Klinische Applikation

In der klinischen Anwendung dient die Schultergelenk-Endoprothese dem Gelenkersatz. Es gibt klare Indikationen für ihren Einsatz, und detaillierte, hochspezifische Einbauanweisungen müssen befolgt werden. Die therapeutischen Effekte sind produktspezifisch und hängen bei korrekter Indikation und Implantation primär vom Implantat ab.

Standards und SOTA

Für die Schultergelenk-Endoprothese gelten Standards, die Materialien, Biokompatibilität und Instrumente betreffen. Es existieren jedoch keine spezifischen Partikularstandards für dieses Produkt.

Der klinische SOTA wird durch Lehrbücher und Leitlinien definiert, sowie die detaillierte Beschreibung des Krankheitsverlaufs und der nicht-operativen und operativen therapeutischen Alternativen. Außerdem werden unterschiedliche Implantate und Verfahren, wie die Hemiprothese, Schulter-Totalendoprothese (TEP) und inverse TEP, beschrieben. Literaturdaten zur Leistung, Sicherheit und zum Nutzen ähnlicher Produkte (Benchmark-Produkte) ergänzen diese Informationen.

Leistung, Sicherheit und Nutzen

Die Leistung und Sicherheit der Schultergelenk-Endoprothese werden durch **ausführliche** präklinische Daten, **klinische Prüfungen** sowie eine umfassende Auswertung im Rahmen von PMS und PMCF nachgewiesen.

Der Nutzen des Implantats wird ebenfalls durch den SOTA, **klinische Prüfungen** sowie durch Daten aus Implantat-Registern und anderen PMCF-Maßnahmen belegt.

Außerdem ist eine sorgfältige Planung für PMS- und PMCF-Aktivitäten erforderlich, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Schultergelenk-Endoprothese sicherzustellen.

Zusammenfassung

Klinische Daten sind entscheidend für die klinische Bewertung von Medizinprodukten, um deren Leistung, Sicherheit und Nutzen nachzuweisen. Doch in Fällen, in denen solche Daten nicht ausreichend verfügbar sind, sind alternative Ansätze notwendig. Alternative Methoden beinhalten tierexperimentelle Studien, Simulationsstudien und die Erfüllung relevanter Normen oder Common Specifications. Wichtig ist hierbei, dass Ausnahmen von der Verwendung klinischer Daten ausreichend begründet werden müssen, insbesondere unter den strengen Anforderungen der MDR.

Take-Home Messages

- » Ganz ohne klinische Daten geht es nicht.
- » Viele klinische Daten sind bereits vorhanden oder obligatorisch.
- » Ziel ist es, möglichst wenige eigene klinische Studien durchführen zu müssen oder deren Aufwand zu reduzieren.
- » Alternativen zu klinischen Daten umfassen präklinische technische Daten, Tierstudien, präklinische Daten in Kombination mit SOTA und post-market Studien.
- » Bei allen Produkten sind klinische Daten aus dem PMS erforderlich.
- » Bei Hochrisikoprodukten sind klinische Prüfungen meist obligatorisch.