

Klinische Studien im Produktlebenszyklus



Vorwort

Klinische Studien spielen eine zentrale Rolle im Lebenszyklus von Medizinprodukten. Sie sind ein wesentlicher Bestandteil des Entwicklungsprozesses und der kontinuierlichen Überwachung dieser Produkte, um ihre Sicherheit, Leistungsfähigkeit und ihren Nutzen zu gewährleisten. In einer Zeit, in der regulatorische Anforderungen weltweit stetig zunehmen, ist ein tiefes Verständnis der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien unerlässlich – sowohl für die Marktzulassung als auch für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen.

Dieses eBook bietet eine umfassende Einführung in die Thematik klinischer Studien im Kontext des Produktlebenszyklus von Medizinprodukten. Es beleuchtet die verschiedenen Studienarten in den klinischen Entwicklungsphasen und die regulatorischen Rahmenbedingungen, die Hersteller berücksichtigen müssen. Von der ersten Idee und dem Proof-of-Concept bis hin zur Marktzulassung und der kontinuierlichen Überwachung auf dem Markt – dieses Buch führt Sie durch alle relevanten Schritte und gibt wertvolle Einblicke in Best Practices und Empfehlungen aus der klinischen Praxis.

Warum benötigen wir klinische Studien?

Klinische Studien dienen dem **Nachweis von Leistung, Sicherheit und Nutzen** eines Medizinprodukts. In der Pre-Market-Phase wird nachgewiesen, insbesondere durch pivotale Studien, meist als klinische Prüfungen bezeichnet, dass ein Produkt alle erforderlichen Kriterien erfüllt, bevor es auf den Markt gebracht wird. Auch nach der Markteinführung, in der Post-Market-Phase, können klinische Studien erforderlich sein, um die kontinuierliche Sicherheit, Leistung und den langfristigen Nutzen des Produkts zu überwachen.

Die europäische, regulatorische Basis für die Konformitätsbewertung des Produkts bildet die **Verordnung über Medizinprodukte (MDR)**, welche in Art. 5 (2) die Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I fordert. Dazu fordert die MDR in Art. 5(3) eine klinische Bewertung. Diese klinische Bewertung erbringt den Nachweis der **Sicherheit** und **Leistungsfähigkeit** eines Medizinproduktes sowie die Bewertung **unerwünschter Nebenwirkungen** und der **Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses** auf der Basis **klinischer Daten**. Diese klinischen Daten können aus der **wissenschaftlichen Literatur** oder von **eigenen klinischen Prüfungen** des Herstellers stammen. Das Ergebnis der klinischen Bewertung muss schriftlich im **Klinischen Bewertungsbericht (Clinical Evaluation Report, CER)** festgehalten werden.



Hinweis:

Die klinische Bewertung ist **keine Nutzenbewertung** im Sinne der Krankenkassen.

Was sind klinische Daten?

Nach MDR Art. 2 (48) bezeichnen „klinische Daten“ 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 Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann,
- » in nach dem Peer-Review-Verfahren überprüfter wissenschaftlicher Fachliteratur veröffentlichte Berichte über sonstige klinische Erfahrungen entweder mit dem betreffenden Produkt oder einem Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann,
- » klinisch relevante Angaben aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, insbesondere aus der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen.

Ein weiterer Grund für klinische Studien ist der **Proof of Concept** einer neuen Technologie. Dies erfolgt in der Regel während der Entwicklung und ermöglicht die Validierung innovativer Ansätze. Besonders hervorzuheben ist hierbei die First-in-Human Studie, die noch vor den pivotalen Studien durchgeführt wird, um die grundsätzliche Wirksamkeit und Sicherheit eines Produkts beim Menschen zu bestätigen.

Darüber hinaus liefern klinische Studien wertvolle **Daten für die Produktentwicklung**, insbesondere für die Optimierung von Softwarealgorithmen, sowie im Bereich Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz (KI). Diese Daten können essenziell sein, um das Produkt weiter zu verbessern.

14155 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute klinische Praxis“ dargestellt. Die Tabelle wurde in der pre-market Phase um die „Development Stage“ ergänzt, in welcher bereits klinische Studien z.B. für die Datengewinnung oder erste Proof-of-Concept-Untersuchungen stattfinden können.

Regulatory status	Pre-market			Post-market	
Clinical development stage	Development stage	Pilot stage	Pivotal stage	Post-market stage	
Type of design	Exploratory or confirmatory		Confirmatory	Observational	
Descriptors of clinical investigations	Data acquisition (algorithm dev.) Basic proof of concept Technology feasibility	First in human clinical investigation Early feasibility clinical investigation Traditional feasibility clinical investigation	Pivotal clinical investigation	Post-market clinical investigation	Registry Post-market clinical investigation
Burdens to subject	Interventional Non-interventional		Interventional	Non-interventional	
^a Registry data may be used for pre-market regulatory purposes, this can also apply to the post-market clinical investigation data.					

Tabelle 1: Studientypen in pre- und post-market Phasen des Produktlebenszyklus nach ISO 14155 (abgeändert)

Interventionelle vs. Beobachtungsstudien

Interventionelle Studien:

Grundsätzlich ist jede Studie, bei der kontrollierte, spezifische, den Patienten belastende Maßnahmen (Interventionen) nur für den Zweck der Studie durchgeführt werden, eine interventionelle Studie

Somit ist auch jede Studie mit nicht-CE-gekennzeichneten Produkten oder mit CE-gekennzeichneten Produkten, die außerhalb der festgelegten Zweckbestimmung(en) verwendet werden, eine Interventionsstudie.

Eine Interventionsstudie zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit und/oder Sicherheit eines Medizinprodukts ist gemäß der europäischen Medizinprodukteverordnung (MDR) 2017/745 und darüber hinaus gemäß der nationalen Umsetzung der MDR als **klinische Prüfung** definiert.

Auch kann eine Studie mit einem CE-gekennzeichneten Medizinprodukt, welches innerhalb der Zweckbestimmung verwendet wird, eine interventionelle Studie sein, wenn für diese Studie z.B. diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, die in der Regelversorgung des Patienten nicht vorgenommen würden.

Beobachtungsstudien:

Beobachtungsstudien sind Studien, bei denen keine zusätzlichen Diagnose- oder Überwachungsverfahren angewendet werden und bei denen alle Produkte gemäß ihrer Zweckbestimmung in der Standardpraxis verwendet werden.

Prospektive vs. retrospektive Studien

Die Begriffe „prospektiv“ und „retrospektiv“ beziehen sich auf den **Zeitpunkt der Forschung** in Bezug auf die Entwicklung des Ergebnisses.

Prospektive Studien:

- » Das Ergebnis (und eventuell auch die Exposition oder Intervention) ist zu Beginn der Studie noch nicht eingetreten.
- » Die Teilnehmer werden über einen bestimmten Zeitraum nachverfolgt, um das Auftreten von Ergebnissen zu bestimmen.

Vorteile prospektiver Studien	Nachteile prospektiver Studien
<ul style="list-style-type: none">» Meist bessere Qualität (höheres Evidenzniveau)» Bessere Kontrolle von Störfaktoren» Planung entsprechend einer gezielten Fragestellung möglich» Hohe Datenqualität	<ul style="list-style-type: none">» Lange Zeit bis zum Vorliegen der Studienergebnisse» Meist begrenzte Fallzahlen» Meist enge Eingrenzung von Populationen und Zielkriterien» Mögliche Hürden bei Ethikkommission, ggf. genehmigungspflichtig

Retrospektive Studien:

- » Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie liegt das gewünschte Ergebnis bei jedem Studienteilnehmer bereits vor (oder ist nicht aufgetreten – z. B. bei Kontrollen).

- » Die Daten werden entweder aus Aufzeichnungen oder durch die Aufforderung an die Teilnehmer gesammelt, sich an Ereignisse zu erinnern.
- » Es erfolgt keine Nachverfolgung der Studienteilnehmer.

Vorteile retrospektiver Studien	Nachteile retrospektiver Studien
<ul style="list-style-type: none"> » Kurzer Vorlauf bis zum Vorliegen von Ergebnissen » Häufig große Fallzahlen realisierbar » Geringe Hürden bei Ethikkommission, i.d.R. nicht genehmigungspflichtig 	<ul style="list-style-type: none"> » Studiendesign meist sehr eingeschränkt » Schwierige Kontrolle von Störfaktoren » Oft unvollständige Datensätze » Nicht geeignet für neue Produkte (außer in anderen Zulassungsregionen)

Definitionen – Clinical investigation, trial, study?

Die Begriffe „klinische Studie“ und „klinische Prüfung“ werden häufig synonym verwendet. Im Englischen treten ebenso verschiedene Bezeichnungen auf: „clinical investigation“, „clinical trial“ und „clinical study“. Je nach Kontext, Regularien oder Behörden sind die Begrifflichkeiten verschieden definiert. Beachten Sie daher die zutreffenden Definitionen und sorgen Sie für eine einheitliche Sprache innerhalb Ihrer Organisation, um Missverständnissen und Fehlern vorzubeugen.



MDR Art. 2 (45)

„Klinische Prüfung“ (engl: 'clinical investigation') 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;

Die „klinische Studie“ wird in der MDR nicht definiert!



ISO 14155 Art. 3.8

Clinical investigation: systematic investigation in one or more human subjects, undertaken to assess the clinical performance, effectiveness or safety of a medical device

NOTE: For the purpose of this document, “clinical trial” or “clinical study” are synonymous with “clinical investigation”.



Definitionen der FDA

Clinical trials, also known as **clinical studies**, test potential treatments in human volunteers to see whether they should be approved for wider use in the general population. A treatment could be a drug, medical device, or biologic, such as a vaccine, blood product, or gene therapy.

Clinical investigation means any experiment in which a drug is administered or dispensed to, or used involving, one or more human subjects. For the purposes of this part, an experiment is any use of a drug except for the use of a marketed drug in the course of medical practice.



Definitionen der National Library of Medicine/ ClinicalTrials.gov

Clinical study: A research study involving human volunteers (also called participants) that is intended to add to medical knowledge. There are two types of clinical studies: interventional studies (also called clinical trials) and observational studies.

Clinical trial: Another name for an interventional study.

Wie sollten klinischen Studien durchgeführt werden?

Jede erfolgreiche klinische Studie beginnt mit einer guten **Studienplanung**. Es wird der organisatorische Rahmen der Studie abgesteckt; dies beinhaltet beispielsweise Studien-sponsoren und Finanzierungen. Außerdem werden Studienziele, Zielkriterien und das Studiendesign festgelegt. Ebenso müssen die erforderlichen Patienten- beziehungsweise Probandenpopulationen, Fallzahlen und Studienzentren/-regionen definiert werden. Die Studie wird durch ein Studienprotokoll entsprechend der Vorgaben der ISO 14155 begleitet.

Die Durchführungsphase beinhaltet sowohl die eigentliche Studiendurchführung als auch das Studienmonitoring. Während der Durchführung wird überwacht, ob alle geltenden Anforderungen, wie die „gute klinische Praxis“ nach ISO 14155 oder der FDA (Food and Drug Administration), eingehalten werden. Das Monitoring erfolgt beispielsweise durch CROs (Clinical Research Organizations) oder Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS).

Den Abschluss der Studie bildet der Studienbericht nach ISO 14155, welcher die Datenanalyse der erhobenen klinischen Daten und eventuelle Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Publikationen enthält.

Regulatorische Anforderungen & Leitlinien

Die Durchführung klinischer Studien unterliegt strengen regulatorischen und rechtlichen Anforderungen, die sowohl auf europäischer als auch auf nationaler Ebene festgelegt sind. In Europa bildet die **MDR**, insbesondere die **Artikel 62 bis 82**, den rechtlichen Rahmen. Ergänzend dazu müssen nationale Gesetze und Verordnungen beachtet werden, die je nach

Land variieren können. In den USA müssen die Verordnungen der FDA befolgt werden.

Für die Planung, Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien existieren offizielle Leitlinien. Die **ISO 14155 (in der jeweils aktuellen Fassung)** ist hierbei eine detaillierte Leitlinie, die sich speziell auf klinische Studien für Medizinprodukte bezieht. Sie gibt klare Vorgaben für alle Phasen einer Studie. Die **Good Clinical Practice (GCP)** der FDA gilt sowohl für Medizinprodukte als auch für Arzneimittel.

Eine weitere wesentliche Anforderung für klinische Studien ist die Einbindung von **Ethikkommissionen**. Je nach Anwendungsfall ist ein positives Votum oder eine Beratung durch die zuständige Ethikkommission erforderlich. Die Einbindung einer Ethikkommission ist sowohl für gesponsorte Studien als auch für Investigator-Initiated Trials (IITs) notwendig.

Aufsichtsbehörden spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle. Sie sind für die Genehmigung von Pre-Market-Studien und Studien, die außerhalb der Zweckbestimmung eines Produkts durchgeführt werden, zuständig.

Klinische Prüfung zum Nachweis von Leistungsfähigkeit und Sicherheit

Eine prospektive klinische Prüfung zum Nachweis von Leistungsfähigkeit und Sicherheit ist ein kritischer Schritt für (noch) nicht zugelassene oder zertifizierte Medizinprodukte vor der Markteinführung. Auch zur Erweiterung der Zweckbestimmung eines bereits bestehenden Produkts muss eine prospektive klinische Prüfung durchgeführt werden.

Bevor eine solche klinische Studie durchgeführt werden kann, muss das Medizinprodukt einer umfassenden präklinischen Testung unterzogen werden. Diese Tests können beispielsweise biomechanische Untersuchungen und Tierstudien umfassen.

Für die Genehmigung der klinischen Prüfung ist ein positives **Votum der zuständigen Ethikkommission**, sowie die **Genehmigung durch die zuständige Behörde** wie beispielsweise das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder die FDA in den USA, erforderlich.

Ein vollständiges Risikomanagement sowie ein durchdachtes und detailliertes Studiendesign und eine präzise statistische Planung sind ebenfalls unerlässlich, um die hohen Anforderungen zu erfüllen. Unter der MDR sind die Einreichungs- und Genehmigungsverfahren zunehmend komplexer geworden, was zusätzliche Herausforderungen für die Planung und Durchführung solcher Studien bedeutet.

Studien mit einem CE-gekennzeichneten Medizinprodukt im Rahmen der Zweckbestimmung

Möchten Sie eine Studie mit einem bereits zugelassenen Medizinprodukt durchführen und im Rahmen der Zweckbestimmung agieren, ist ein **Votum oder eine Beratung von der zuständigen Ethikkommission** erforderlich. Allerdings ist **keine Genehmigung einer Aufsichtsbehörde** nötig. Eventuell muss lediglich die Studie bei der Aufsichtsbehörde angezeigt werden.



Tipp:

Das BfArM hat einen hilfreichen Entscheidungsbaum für klinische Prüfungen veröffentlicht. Danach können Sie ableiten, ob ein Antragsverfahren bei der Bundesoberbehörde (BOB) notwendig ist, sowie ob und wie die zuständige Ethikkommission eingebunden werden muss.

[BfArM - Startseite - Entscheidungsbaum klinische Prüfungen / decision tree clinical investigations MDR / MPDG](#)

PMCF-Studien

PMCF-Studien werden nach der CE-Kennzeichnung eines Medizinprodukts durchgeführt. Sie dienen der Beantwortung spezifischer Fragen zum Produkt in der Post-Market-Phase. Innerhalb einer PMCF-Studie wird ein Medizinprodukt in Übereinstimmung mit dem Verwendungszweck (bzw. den Verwendungszwecken) angewendet, für den die CE-Kennzeichnung gilt.

PMCF-Studien sind aus der MDR ausgegliedert, es gelten die jeweiligen nationalen Gesetze und regulatorische Anforderungen.

Eine studienbezogene Meldung von Ereignissen ist nicht erforderlich. Es kommt die Post-Market Überwachung zur Anwendung, allerdings verlangen bestimmte Ethikkommissionen die Einbeziehung in Vertragsverhandlungen und Kooperationsvereinbarungen zwischen Hersteller und Gesundheitseinrichtung sowie das Informieren über das Auftreten unerwünschter Ereignisse.

PMCF-Studien liefern klinische Daten nach dem Inverkehrbringen des Medizinproduktes zur Bewertung von:

- » Sicherheit
- » Leistungsfähigkeit
- » Unbekannten Nebenwirkungen, Kontraindikationen
- » Nutzen-Risiko-Verhältnis (kontinuierliche Bewertung)
- » Systematischer Off-Label-Use

Mögliche PMCF-Studien können sein:

- » Register
- » Retrospektive Analyse prospektiv gesammelter klinischer Daten
- » Anwenderbefragungen, auch proaktive Post-Market-Surveillance (PMS)
- » Beobachtungsstudien, wenn offene Fragen im CER
- » Prospektive Vergleichsstudien, wenn offene Fragen im CER (z.B. auch für etablierte Klasse III Produkte)

Es gibt unter anderem das Problem, dass die klinischen Daten für etablierte Produkte oft nicht ausreichend sind, um Leistungsfähigkeit und Sicherheit den Anforderungen der MEDDEV 2.7/1 Rev.4 bzw. MDR entsprechend nachweisen zu können. Was früher als ausreichend erachtet wurde, ist es heute oft nicht mehr.

Studiensponsor

Die Definition der MDR lautet:

„‘Sponsor‘ bezeichnet jede Person, jedes Unternehmen, jede Einrichtung oder jede Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung der klinischen Prüfung übernimmt.“

Für folgende Studien ist es erforderlich, dass der Hersteller als Sponsor agiert:

- » Klinische Prüfungen
- » Studien zur Erweiterung der Zweckbestimmung

Sponsoring ist nicht zwingend erforderlich bei Studien innerhalb der Zweckbestimmung (z.B. PMCF-Studien).

Vorteile, Studiensponsor zu sein	Nachteile, Studiensponsor zu sein
<ul style="list-style-type: none"> » Volle Kontrolle über die Studie » Umfassender Zugriff auf die Daten/ Ergebnisse » Weitgehende Kontrolle über die Publikation der Daten » Optimale Qualität 	<ul style="list-style-type: none"> » Höhere Kosten » Firmeninterne Kompetenz erforderlich » Geringerer wissenschaftlicher „Reiz“ für Kliniker

Investigator-Initiated Trial

Bei einem Investigator-Initiated Trial handelt es sich um eine Studie mit wissenschaftlichem und medizinischem Wert, die von einem unabhängigen Studienleiter oder akademischen Sponsor entwickelt und gesponsert wird.

Vorteile von IITs	Nachteile von IITs
<ul style="list-style-type: none"> » Relativ kostengünstig (für den Hersteller) » Begrenzte (variable) Beteiligung des Herstellers 	<ul style="list-style-type: none"> » Individuelle Interessen der PIs (Principal Investigators) » Studiendaten im „Besitz“ der PIs » Oft unvollständiges Monitoring » Nicht selten unteroptimale Qualität » Keine Kontrolle durch den Hersteller



Wichtig:

Um die Nachteile zu umgehen, muss der Hersteller selbst als Sponsor einer klinischen Studie auftreten.

Off-Label Use

Als Off-Label Use bezeichnet man die klinische Anwendung außerhalb der Zweckbestimmung des Medizinproduktes, z.B. für eine andere Indikation oder Anwendung bzw. andere Patientengruppen. Hierbei kann es sich um einen Einzelfall handeln (→ Heilversuch) oder einen systematischen Off-Label-Use (→ neue Zweckbestimmung oder auch zu enge initiale Zweckbestimmung).

Studien mit Off-Label-Use sind zum Beispiel IITs außerhalb der Zweckbestimmung.



Wichtig:

Nur vom Hersteller gesponserte und für diesen Zweck geplante Studien dürfen für die Erweiterung einer Zweckbestimmung herangezogen werden

ISO 14155: Studienplanung, Dokumentation & Berichterstattung

Bei klinischen Prüfungen im Rahmen der **Konformitätsbewertung** von Medizinprodukten ist die Einhaltung der **ISO 14155** verpflichtend. Die Anforderungen aus dieser Norm entsprechen weitgehend den Anforderungen der **FDA-GCP** und legen klare Vorgaben und Strukturen für verschiedene Aspekte der Studienplanung und -durchführung fest. Dazu gehören unter anderem der **klinische Prüfplan (Clinical Investigation Plan, CIP)**, die **Prüferinformation (Investigator Brochure, IB)** sowie der abschließende **Studienbericht**.

Die ISO 14155 bietet darüber hinaus detaillierte Empfehlungen zu **Good Clinical Practice**, ethischen Aspekten, der allgemeinen Studiendurchführung sowie den Verantwortlichkeiten des Sponsors und der Studienärztinnen und Studienärzte. Diese Norm ist nicht nur für die Konformitätsbewertung von Bedeutung, sondern kann auch wertvolle Hinweise für nahezu alle Arten klinischer Studien mit Medizinprodukten liefern.

Die **Anhänge der ISO 14155** können als Blaupausen für die Erstellung der gesamten Studiendokumentation dienen. Dies ist besonders relevant, da benannte Stellen zunehmend eine 14155-konforme Studiendokumentation verlangen. Sollte die Studiendokumentation nicht den Vorgaben der ISO 14155 entsprechen, wird eine **Gap-Analyse** und eine entsprechende Begründung gefordert, um Abweichungen zu erklären und zu rechtfertigen.

Empfehlungen aus der klinischen Praxis

Aus Sicht eines Gutachters der Ethikkommission sollten Sie auf folgende Aspekte in Ihrer Studienplanung achten:

- » Klare, prägnante und evidenzbasierte Studienbegründung
- » Realistische und vertretbare Endpunkte
- » Fallzahlschätzung ist für die meisten Studien möglich (auch für explorative Studien oder Umfragen)
- » Realistische Rekrutierungsziele und Studiendauer

- » Detaillierte Beschreibung der voraussichtlichen Belastung, Risiken und Vorteile für den Patienten
- » Für den Durchschnittspatienten verständliche Einwilligungserklärung!
- » Vollständige Einhaltung des Datenschutzes und der nationalen und EU-Datensicherheitsvorschriften
- » Patientenversicherung – Begründung für den etwaigen Verzicht auf eine Patientenversicherung
- » Und bedenken Sie: Alle Dokumente müssen von Personen gelesen werden, die dies meist ehrenamtlich in ihrer Freizeit tun!

Einige Beispiele

Implantat Klasse III – Neues Produkt

Für ein neu entwickeltes **Implantat der Klasse III**, das noch keine Zulassung besitzt, sind während des gesamten Lebenszyklus verschiedene Studien zur Erhebung klinischer Daten erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts nachzuweisen.

Die Basis bildet eine klar definierte Indikation und therapeutischer Nutzen des Produkts. Der Prozess startet in der Regel mit einer **First-in-Human Studie**, um erste Daten zur Sicherheit und Funktionalität des Implantats am Menschen zu sammeln.

Im weiteren Verlauf ist eine **umfangreiche klinische Prüfung** erforderlich. Unter der MDR sind die Anforderungen für solche Prüfungen härter und komplexer geworden, obwohl die grundlegenden Prinzipien nicht neu sind. Eine Koordination dieser Studien mit der **FDA** ist oft sehr sinnvoll, um parallele Anforderungen effizient zu adressieren und die internationale Marktzulassung zu beschleunigen.

Die klinische Prüfung beantwortet häufig auch die Frage des Nutzens des Produkts.

Die Verwendung von Daten äquivalenter Medizinprodukte ist im vorliegenden Beispiel stark eingeschränkt, da die Äquivalenz meist nur für eigene, bereits zugelassene Produkte nachweisbar ist.

Zur Sicherstellung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit ist zudem ein umfassender **PMCF-Plan** notwendig. Dieser Plan umfasst die Langzeit-Nachverfolgung der Patienten aus der klinischen Prüfung sowie die Durchführung von Register-Studien. Diese Maßnahmen sind entscheidend, um **kontinuierlich** Daten zu sammeln, die die initialen Studienergebnisse untermauern und neue Erkenntnisse über die Sicherheit und Leistung des Produkts liefern.

Implantat Klasse III – Existierendes Produkt

Auch für ein **Implantat der Klasse III**, das bereits eine Marktzulassung hat, müssen Indikation und therapeutischer Nutzen klar definiert sein. Die früheren Konformitätsbewertungen solcher Produkte wurden oft mit nur **eingeschränkten** oder **gar keinen Daten aus eigenen klinischen Prüfungen** durchgeführt.

Es besteht die Möglichkeit, klinische Daten von äquivalenten Produkten heranzuziehen, jedoch ist auch hier die Äquivalenz unter der MDR oft nur schwer nachweisbar.

Daher spielen **PMCF-Studien** in diesem Beispiel eine zentrale Rolle. Es ist zu beachten, dass die klinischen Daten der aktuellen (MDD) Konformitätsbewertung unter der MDR möglicherweise nicht ausreichen und PMCF-Studien eventuell vorhandene Lücken schließen können. Wichtige Datenquellen umfassen **Implantat-Register** und spezifische **Produktregister**. Zusätzlich können **Daten aus anderen Regionen** wie den USA sowie Daten, die für **andere Zulassungsverfahren** erhoben wurden, genutzt werden.

Grundsätzlich ist eine **detaillierte Post-Market-Überwachung** erforderlich, um die kontinuierliche Sicherheit und Leistungsfähigkeit des Implantats zu gewährleisten. Darüber hinaus ist eine **proaktive Post-Market Überwachung** notwendig, um mögliche Risiken frühzeitig zu erkennen und zu beheben.

Aktives Medizinprodukt Klasse IIb – Existierendes therapeutisches Produkt

Für ein **aktives Medizinprodukt der Klasse IIb**, das bereits existiert und therapeutisch genutzt wird, sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Das Produkt weist eine **klare klinische Indikation** auf, wobei es sich häufig um ein Medizinprodukt mit **Werkzeugcharakter** handelt. Der **klinische Nutzen** des Produkts ist dabei stark abhängig von der **korrekten Anwendung** durch den Anwender. Bei der bisherigen **Konformitätsbewertung** wurden meist keine eigenen klinischen Daten erhoben, mit Ausnahme von PMS-Daten.

Viele dieser Produkte gelten als „**long-standing technology**“, deren **klinischer Nutzen** sich vor allem aus der individuellen, richtigen Anwendung ergibt. Die **Leistungsfähigkeit und Sicherheit** des Produkts werden in der Regel ohne klinische Prüfungen nachgewiesen, wobei der Fokus auf der **Erfüllung von Standards** und der Vorlage präklinischer Daten liegt.

Eine **proaktive Post-Market Überwachung** ist jedoch erforderlich, um die kontinuierliche Sicherheit und den Nutzen des Produkts in der Praxis zu gewährleisten.

Take-Home Messages

- » Klinische Studien können zu (fast) allen Phasen des Produktlebenszyklus erforderlich sein.
- » Das Studiendesign muss entsprechend der zu beantwortenden klinischen Fragestellung (adäquate Studienpopulation und Zielkriterien) ausgelegt sein und frühzeitig im Entwicklungsprozess geplant werden.
- » Sponsor initiierte Studien sind teilweise zwingend erforderlich.
- » Achten Sie bei IITs auf eine enge Kollaboration mit den PIs (Studienprotokolle, Verträge, etc.).
- » Behalten Sie die volle Kontrolle über die Studie und die Studiendaten!
- » GCP und ISO 14155 stellen den Stand der Technik der Studienplanung und -durchführung dar (auch für Studien innerhalb der Zweckbestimmung).
- » Die ISO 14155:2020-07 ist aber nicht für MDR harmonisiert. Zusätzliche Anforderungen und Definitionen der MDR sind zu berücksichtigen (Anhang XV).
- » Berücksichtigen Sie ein adäquates Studienmonitoring durch CRO/KKS
- » Alle relevanten Zulassungsverfahren und die entsprechenden Anforderungen sollten von Anfang an berücksichtigt werden (CE, FDA etc.).
- » Und denken Sie daran: Am teuersten sind immer Studien, deren Ergebnisse nicht weiterhelfen!