©senetics 2021

Die Klinische Bewertung nach MDR Anhang IV

Und der Bezug zu chirurgischen Instrumenten

Autoren:

Dr. Wolfgang Sening, CEO

Dr. Patrick Hansmann, Deputy Head Regulatory Affairs & Quality Management

senetics healthcare group GmbH & Co. KG, Hardtstraße 16, 91522 Ansbach
E-Mail: info@senetics.de Web: www.senetics.de

Hintergründe der Klinischen Bewertung

Die neue EU-Verordnung für Medizinprodukte (Medical Device Regulation - MDR 2017/745) ist seit 25. Mai 2021 in Kraft. Neue Produkte müssen nach dieser Verordnung zugelassen werden und können nicht mehr nach der „alten“ Richtlinie 93/42/EWG in Verkehr gebracht werden. Nicht erst seit der Einführung der neuen EU-MDR ist eine Klinische Bewertung fester Bestandteil der technischen Dokumentation und somit Pflicht für jeden Hersteller von Medizinprodukten. Bereits in der Richtlinie 93/42/EWG (der MDD) wird eine Klinische Bewertung erwähnt und erläutert. Sucht man jedoch in beiden Dokumenten, der MDR und der MDD, nach dem Schlagwort „Klinische Bewertung“, wird deutlich, wie sehr diese mit der neuen Regulation in den Vordergrund gerückt wurde: in der MDD findet man diesen Begriff 9 mal, in der MDR gibt es bereits 59 Treffer.

Die MDR schreibt in Art. 2, Abs. 44: „Klinische Bewertung bezeichnet einen systematischen und geplanten Prozess zur kontinuierlichen Generierung, Sammlung, Analyse und Bewertung der klinischen Daten zu einem Produkt, mit dem Sicherheit und Leistung, einschließlich des klinischen Nutzens, des Produkts bei vom Hersteller vorgesehener Verwendung überprüft wird;“

Eine Klinische Bewertung ist also eine systematische Recherche und Analyse der vorhandenen Fachliteratur und weiterer Daten, um darzulegen, dass das Produkt den Sicherheits- und Leistungsanforderungen entspricht. Ziel ist es, den klinischen Nutzen aufzuzeigen und bereits hier darzulegen, dass kein erhöhtes Risiko von dem Produkt ausgeht. Erhöhtes Risiko meint an dieser Stelle, dass das Nutzen zu Risiko Verhältnis positiv ausfällt, der Nutzen also die Risiken übersteigen. Dabei stößt man bereits auf die erste Herausforderung innerhalb der Bewertung: Wie kann ich für mein Produkt die Sicherheits- und Leistungsanforderungen, als auch den klinischen Nutzen in der Literatur nachweisen, wenn ich doch ein eigenes, vielleicht sogar hochinnovatives Produkt auf den Markt bringe? Zum eigenen Produkt werden vor allem zum Zeitpunkt der Erstzulassung, keine oder nur wenige Daten in der Literatur vorliegen. Hier kommt der Begriff des Äquivalenzprodukts ins Spiel. Als Äquivalenzprodukt wird ein Produkt bezeichnet, das eine hohe Ähnlichkeit zum eigenen Produkt aufweist. Die MDR spricht hier von „Gleichartigkeit“. In Anhang XIV Abschnitt 3 werden hierbei die drei Kategorien benannt, welche diese Gleichheit abbilden, nämlich die technischen, biologischen und medizinischen Merkmale. Ein Äquivalenzprodukt gilt demnach nur dann als Äquivalenzprodukt, wenn keine oder nur medizinisch unbedeutende Abweichungen auftreten. Genauer lässt sich hierzu auch die MDCG Guideline 2020-5 heranziehen. Diese schlüsselt die Anforderungen auf, geht auf besondere Punkte innerhalb der Kategorien ein und stellt gleichzeitig die Anforderungen der MDR denen der MEDDEV 2.7/1 rev. 4, der Guideline für Klinische Bewertungen unter der MDD, gegenüber. Kriterien für die Gleichheit:

- **Technische Gleichheit**: Technische Gleichheit bedeutet, dass das Produkt eine gleiche bis ähnliche Bauweise aufweist, unter ähnlichen Bedingungen angewendet wird und die physikalischen und chemischen Eigenschaften übereinstimmen. Die MDR gibt hier also mit dem Wort „ähnlich“ etwas Spielraum. Gemeint sind hier vergleichbare Prinzipien, die in letzter Konsequenz auf dasselbe Ergebnis hinauslaufen. Auch hier gilt, dass die „Ähnlichkeit“ nicht die klinische Intention beeinflussen darf. Die MDR geht auch noch einen Schritt weiter, sodass auch Softwarealgorithmen hier aufgeführt werden. Auch diese sollen eine ähnliche Funktionsweise und Entwicklungsmethode aufweisen.

- **Biologische Gleichheit:** Hier möchte die MDR, dass der Hersteller sein Medizinprodukt und potentiell gleiche Produkte dahingehend prüft, ob dieselben Substanzen mit demselben Gewebe in Verbindung kommen, die ähnliche Eigenschaften bezüglich Abbauprodukten oder Substanzabgabe aufweisen. Dies muss für einen vergleichbaren, sprich ähnlichen, Zeitraum geschehen. Die Unterscheidung zwischen „ähnlich“ (similar) und „gleich“ (same) ist in der Verordnung auch genau so zu verstehen. Es ist ihre also wichtig, dass zwei Vergleichsprodukte tatsächlich aus demselben Material bestehen bzw. dieselben Substanzen für die klinische Wirkung nutzen. Was die Exposition angeht gibt die MDR wieder etwas mehr Spielraum. Hierbei sollte man den Begriff selbstverständlich auch nicht zu weit dehnen.
- **Klinische Gleichheit:** Dieser Abschnitt ist sicherlich am eindeutigsten, da er sich direkt auf die klinische Indikation und Zweckbestimmung des Medizinprodukts bezieht. Diese muss bei einem gleichartigen Produkt verständlicherweise auch gleich sein. Die MDR ist hier auch strikt und gibt keinen Ermessensspielraum was die Indikation anbelangt. Lediglich der Schweregrad oder das Stadium fallen hier unter den Begriff „ähnlich“ und sollten entsprechend bewertet werden.

Zusätzlich zur Recherche in der Literatur nach gleichartigen Produkten und den dazugehörigen Daten, fließen auch Ergebnisse aus dem Post Market Surveillance in die Klinische Bewertung ein. Die Marktbeobachtung nach dem Inverkehrbringen gehört zu den Herstellerpflichten und generiert wertvolle Daten für die Klinische Bewertung. Dazu gehören Meldungen aus dem Markt und dem Reklamationsmanagement, aber auch Meldungen in einschlägigen Datenbanken, wie die des BfArM.

©senetics 2021

Chirurgische Instrumente und die Herausforderung

Die MDR beinhaltet Anforderungen an Entwicklung, Herstellung, Gebrauch und Überwachung von Medizinprodukten, die gegenüber der bisherigen Rechtslage deutlich größere Hürden darstellen. Hersteller werden durch die Änderungen, insbesondere zum Inhalt von technischer Dokumentation, der klinischen Bewertung und Post-Market-Surveillance, vor vielfältige Herausforderungen gestellt. Der Umfang neuer Anforderungen wird vielfach zu einem strengeren und längeren Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte führen. Für viele Unternehmen eine Erschwernis, hinzu kommen die geringe Anzahl notifizierter, Benannter Stellen und der Ausbruch der Corona-Pandemie.

Bild 1: Chirurgische Instrumente im Einsatz

Die MDR unterscheidet nicht, ob das Produkt für einen sehr großen Markt oder eher für seltene Krankheiten gedacht ist. Ausnahmen für Nischenanwendungen, z.B. mit kleinen Patientengruppen wird es voraussichtlich kaum mehr geben. Jede Firma, die künftig Medizinprodukte auf den Markt bringen möchte, muss sich den Anforderungen des neuen Rechtsrahmens MDR stellen und so auch eine Klinische Bewertung für die Medizinprodukte erstellen und vorweisen können (siehe MDR Anhänge II und III).

Dies gilt ebenso im Bereich Chirurgie und betrifft selbstredend alle Medizintechnik-Unternehmen in und um Tuttlingen. Denn in der MDR werden auch die Änderungen für wiederverwendbare chirurgische Instrumente beschrieben, so wird in der Risikoklasse I eine neue Untergruppe eingeführt - die Klasse Ir, für wiederverwendbare chirurgische Instrumente.

MDR, Anhang VIII, Punkt 2.3:

„Wiederverwendbares chirurgisches Instrument“ bezeichnet ein nicht in Verbindung mit einem aktiven Produkt eingesetztes, für einen chirurgischen Eingriff bestimmtes Instrument, dessen Funktion im Schneiden, Bohren, Sägen, Kratzen, Schaben, Klammern, Spreizen, Heften oder ähnlichem besteht und das nach Durchführung geeigneter Verfahren wie etwa Reinigung, Desinfektion und Sterilisation vom Hersteller für die Wiederverwendung bestimmt ist.

Für Hersteller entsprechender Produkte steht eine Neuzertifizierung an. Der Hersteller muss ein Verfahren entweder nach MDR Anhang IX Kapitel I (Qualitätsmanagementsystem) oder nach MDR Anhang XI Teil A (Produktionsqualitätssicherung) mit einer Benannten Stelle durchführen. Für diese Produkte ist die Beteiligung der Benannten Stelle an diesen Verfahren jedoch begrenzt „auf die Aspekte, die mit der Wiederverwendung in Zusammenhang stehen, insbesondere die Reinigung, Desinfektion, Sterilisation, Wartung und Funktionsprüfung sowie die damit verbundenen Gebrauchsanweisungen.“

Anforderungen an die Literaturrecherche

Der größte Schritt, nachdem man sich über Äquivalenzprodukte und Datenlage im Klaren ist, ist die Literaturrecherche als solche. Hier sind über die Jahre sowohl mit Einführung der MDR, als auch über diverse Guidelines, die Anforderungen gestiegen und vor allem deutlicher definiert worden. Während früher eine Klinische Bewertung nach bestem Wissen und Gewissen angefertigt wurde, existieren mittlerweile genaue Vorgaben, wie die Literatursuche, Literaturbewertung und die letztliche Bewertung auszusehen haben. Für eine gute Handlungsempfehlung eignet sich hier die Guideline N56 der International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).

Es ist zunächst von Wichtigkeit, dass der Suchprozess nachvollziehbar und rückverfolgbar ist und sich auf gängige wissenschaftliche Praxis stützt. Die Person (oder Personenkreis), die die Suche durchgeführt hat sollte bekannt und im späteren Bericht vermerkt sein. Auch das Datum der Suche, beziehungsweise der Zeitraum sollen klar definiert sein, ebenso wie der inkludierte Zeitraum. Bei der ersten Erstellung einer klinischen Bewertung ist es sicherlich ratsam einen möglichst großen Zeitraum, wenn nicht gar alle Literatur bis zum Zeitpunkt der Erstellung mit einzubeziehen. Bei Medizinprodukten, die sich auf ältere, bereits bekannte Verfahren stützen, muss natürlich gut abgewogen werden, ob und welche Fachliteratur berücksichtig werden kann und welche bereits veraltete Ergebnisse enthält. Dies hat zum Zweck, dass nachvollziehbar ist, welche Literatur einbezogen wurde und um zu zeigen, dass man die Suche eingegrenzt und den aktuellen Stand der Wissenschaft betrachtet hat.

Wenn es im Laufe des Lebenszyklus dann zur Aktualisierung der klinischen Bewertung kommt, ein Vorgang, der ebenfalls durch das Gesetz gefordert ist, zeigt das Suchprotokoll, dass eine Lückenlose Suche erfolgt ist. Bei der Aktualisierung kann dann selbstverständlich der Zeitraum betrachtet werden, der zwischen der letzten Bewertung und dem aktuellen Datum liegt. Hierbei ist natürlich darauf zu achten, ob neue Erkenntnisse etwas an der Einschätzung des Medizinprodukts ändert. Ist beispielsweise in der Zeit bekannt geworden, dass verwendete Stoffe oder Materialien eine (potentielle) Gefahr für den Anwender oder Patienten darstellen, so ist dies hier zu berücksichtigen und aufzuführen. Solche drastischen Erkenntnisse sollten selbstverständlich auch bereits vor einer Aktualisierung erkannt werden und zu einer Maßnahme führen, aber es verdeutlicht wohl gut den Gedanken. Weiter ist es wichtig, sich vor der Literatursuche Gedanken über die Kriterien zur Inklusion und Exklusion von Literatur zu machen. Es muss vorher feststehen, unter welchen Gesichtspunkten die Literatur bewertet werden soll und warum ich bestimme Quellen ausschließe. Auch hier muss sich die Entscheidung auf wissenschaftlich anerkannte Kriterien stützen und darf nicht willkürlich sein. So bietet es sich an, die Suche auf gängige Plattformen zu beschränken (beispielsweise PubMed u.Ä.) oder Fachartikel auszuschließen, die in Sprachen verfasst sind derer die Suchenden nicht mächtig sind. Auch wenn ein Suchbegriff zu viele Treffer ergibt, weil er beispielsweise zu allgemein gehalten ist, kann man hier Ausschlüsse vornehmen.

Dies führt uns auch direkt zum nächsten wichtigen Punkt: Die Auswahl der Suchbegriffe. Hier gilt es eine angemessene Auswahl zu treffen, die gute und gesicherte Ergebnisse zu meinem Produkt (oder gleichartigen Produkten) liefern, jedoch nicht zu allgemein sind, dass die Menge an Daten nicht mehr handhabbar ist. Ein zu spezieller Suchbegriff hingegen kann dazu führen, dass zu wenige Ergebnisse gefunden werden oder die Aussagen nicht weiter bestätigt werden können. Es kommt also auf Fingerspitzengefühl, gutes, wissenschaftliches Arbeiten und letztlich Erfahrung an, um hier das richtige Maß zu wählen. Bei zu wenigen Ergebnissen muss die Suche eventuell erweitert werden, bei zu vielen hingegen müssen weitere Kriterien zur Auswahl und Eingrenzung getroffen werden.

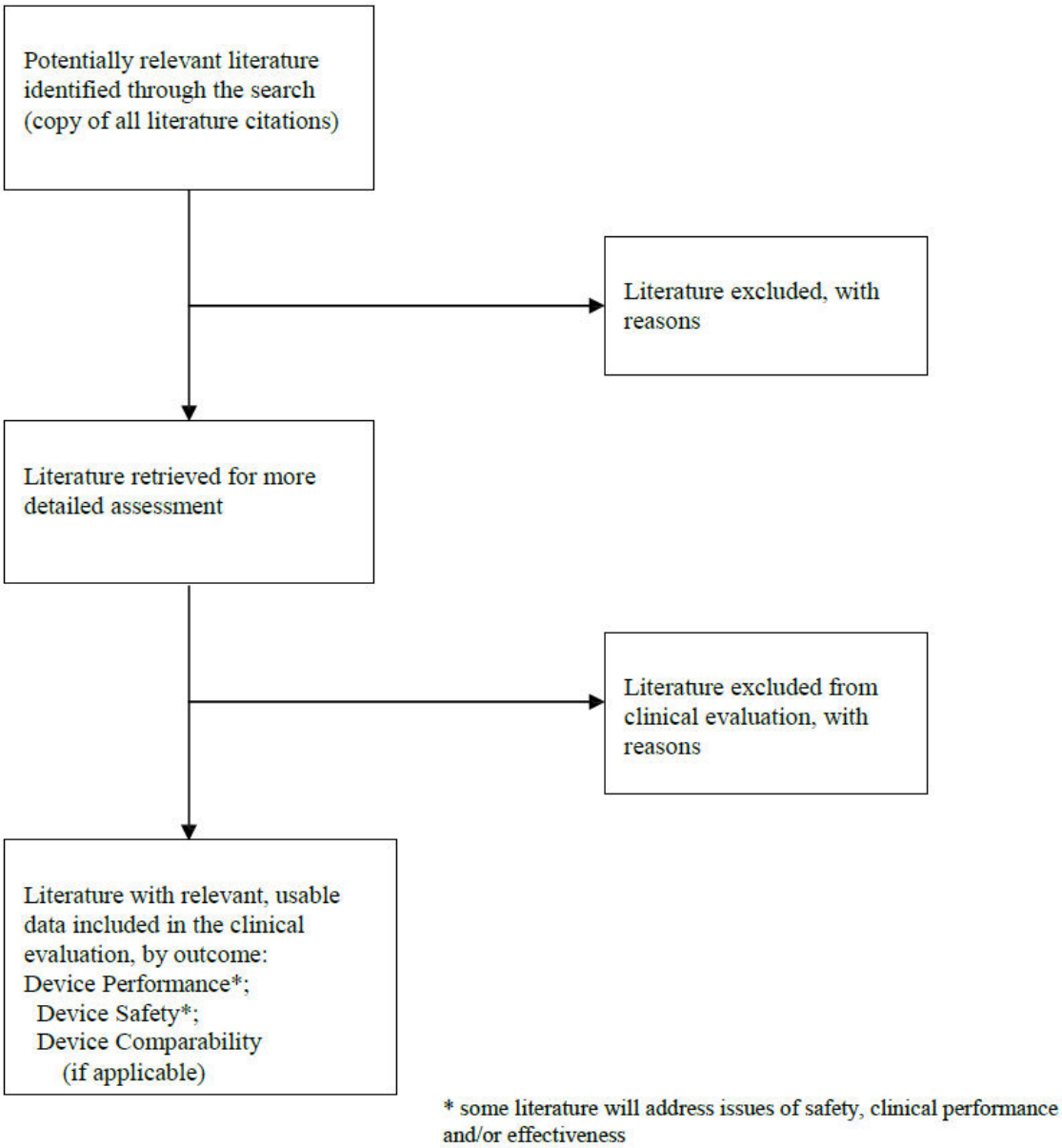

Abbildung 1: Suchalgorithmus nach IMDRF (Quelle: IMDRF MDCE WG N56)

Die Abbildung 1 zeigt das Suchverfahren, wie es die IMDRF vorschlägt. Auch hier geben die Guidelines N56, sowie die MEDDEV 2.7/1 rev. 4 Handlungsempfehlungen an die Hand, die helfen sollen, eine Veröffentlichung auf ihren Gehalt hin zu prüfen.

Die Literaturrecherche ist also ein komplexer Vorgang, der sich auf wissenschaftliche Praxis beruft und einige Expertise bezüglich einer solchen Arbeitsweise und natürlich es Produkts bedarf um sie korrekt abzuschließen.

Zusammenfassung

Eine Klinische Bewertung stellt einen systematischen und wissenschaftlichen Ansatz dar, anhand dessen bewertet werden soll, ob von meinem Medizinprodukt bekannte Risiken ausgehen und ob es dem aktuellen Stand der Technik entspricht und die klinische Leistung erbringt. Im klinischen Bewertungsbericht werden diese Daten aus der Literatur gesammelt und bewertet. Dabei ist es möglich und mitunter auch nötig, sich auf Daten anderer Produkte zu stützen, sofern diese als gleichartig oder äquivalent einzustufen sind. Einschlägige Guidelines liefern gute Handlungsempfehlungen, um die Literatursuche und –bewertung systematisch und gut durchzuführen und Produkte auf Gleichheit zu bewerten. Eine Klinische Bewertung wird von der MDR, als Teil des Konformitätsbewertungsverfahren, eingefordert und muss über den gesamten Lebenszyklus aufrechterhalten und aktualisiert werden.

Somit ist gesichert, dass alle nötigen Informationen aus dem derzeitigen Stand der Technik und Wissenschaft berücksichtigt sind und das Medizinprodukt nach aktuellem Wissenstand sicher ist, für Patient, Anwender und Dritte.

©senetics 2021

Bild 2: Hauptsitz der senetics healthcare group GmbH & Co. KG in Ansbach