

BIOPRO Spezial: Leistungsbewertung von IVD

Klinische Leistungsstudien von In-vitro-Diagnostika

Durch die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika steigt der Bedarf an Klinischen Leistungsstudien für Herstellende von In-vitro-Diagnostika. Um zu zeigen, dass das Produkt den klinischen Nutzen erfüllt und sicher ist, müssen in der Leistungsbewertung neben der wissenschaftlichen Validität auch die Analyseleistung und die klinische Leistung nachgewiesen werden. Dieser Nachweis erfolgt unter anderem durch die Generierung von klinischen Leistungsdaten im Rahmen von Leistungsstudien. Zusammen mit Tobias Bartl von der CE plus nimmt die BIOPRO Baden-Württemberg das Thema Klinische Leistungsstudien und Probenbeschaffung unter die Lupe.

Welche Rolle spielen Klinische Leistungsstudien bei der Leistungsbewertung?

Im Rahmen des für die CE-Zertifizierung notwendigen Konformitätsbewertungsverfahrens muss für beinahe alle Produkte der Nachweis der klinischen Leistung erbracht werden. Eine Möglichkeit des Nachweises ist die Durchführung Klinischer Leistungsstudien.

Diese dienen der Feststellung, bzw. der Bestätigung der Leistungsaspekte eines Produkts, die nicht anhand von wissenschaftlicher Validität, Analytischen Leistungsstudien oder Literatur festgestellt werden können. Die daraus hervorgehenden Daten werden verwendet, um die Einhaltung der einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen unter Berücksichtigung der angegebenen Zweckbestimmung und des aktuellen Stands der Technik aufzuzeigen.

Damit sind Klinische Leistungsstudien einer der zentralen Bausteine der CE-Zertifizierung eines In-vitro-Diagnostikums (IVD). Sie leisten einen maßgeblichen Anteil beim Nachweis des klinischen Nutzens, also der positiven Auswirkungen eines Produktes im Zusammenhang mit seiner Funktion.

Die IVDR spricht bei der Frage der Bedeutung von Klinischen Leistungsstudien eine klare Sprache: Jeder Hersteller ist explizit aufgefordert, Klinische Leistungsstudien durchzuführen, es sei denn, er kann ausreichend begründen, warum klinische Leistungsdaten aus anderen Quellen ausreichend sind.

Was ist der Unterschied zwischen Analytischer und Klinischer Leistungsstudie?

Die Ergebnisse der Analytischen Leistungsstudien beschreiben die technische „Messgüte“ eines IVD. Sie dienen dem Nachweis der Fähigkeit eines Produkts, einen bestimmten Analyten korrekt nachzuweisen oder zu messen – ganz unabhängig von der nachgeschalteten diagnostischen Aussagekraft.

Die Klinische Leistungsstudie hingegen hat das Ziel, einen bestimmten klinischen, physiologischen oder pathologischen Zustand bei einer bestimmten Zielbevölkerung mit dem eigentlichen Messergebnis zu korrelieren. Damit beginnt die Klinik im Grunde an dem Punkt, an dem die Analytik aufhört. Nur das Zusammenspiel analytischer und klinischer Leistung kann daher Auskunft über die Funktionalität des Produktes geben.

Welche Möglichkeiten gibt es, die wissenschaftliche Validität, die Analyseleistung und die klinische Leistung nachzuweisen?

Grundsätzlich setzt sich die Gesamtheit der Leistungsbewertung aus den drei genannten Punkten wissenschaftliche Validität, Analyseleistung und klinischer Leistung zusammen.

Die Analyseleistung wird generell auf der Grundlage Analytischer Leistungsstudien nachgewiesen. Dabei ist zu beachten, dass die Ergebnisse dieser Studien in aller Regel nicht übertragbar sind und daher mit dem eigenen Produkt erfolgen müssen. Im Hinblick auf Analytische Leistungsstudien sei auf die CLSI Guidelines (Clinical and Laboratory Standards Institute Guidelines) hingewiesen, welche praxisnahe Tipps für Studiendesigns und Fallzahlen liefern und auch in Europa als anerkannter Stand der Technik gelten.

In Bezug auf die wissenschaftliche Validität und die klinische Leistung haben Hersteller, je nach Datenlage, verschiedene Möglichkeiten, diese nachzuweisen.

Die wissenschaftliche Validität soll den Zusammenhang zwischen den spezifischen Analyten/Markern und der vom Hersteller angegebenen Zweckbestimmung des Produktes herstellen. Es geht im Grunde um die Frage: Macht es Sinn zu messen, was ich messe? Hier gibt es seitens der IVDR wenig formelle Vorgaben. Bei gut etablierten Markern, wie beispielsweise der Bestimmung des Blutzuckerspiegels, ist die Darstellung der wissenschaftlichen Validität aufgrund der in der Regel guten Datenlage recht einfach, während die Komplexität bei neuartigen Markern, etwa im Bereich der Onkologie, stark zunehmen kann. Die wissenschaftliche Validität kann beispielsweise durch eine Kombination der folgenden Quellen nachgewiesen werden:

- Angaben über die wissenschaftliche Validität von Produkten, mit denen der gleiche Analyt oder Marker gemessen wird,
- wissenschaftliche Literatur (Peer-Reviewed),
- einvernehmliche Expertengutachten/-stellungen einschlägiger Fachorganisationen,
- Ergebnisse aus Studien zum Nachweis des Wirkprinzips (Proof of Concept Studies),
- Ergebnisse aus Klinischen Leistungsstudien.

Der Nachweis zur klinischen Leistung kann ebenfalls durch eine Kombination verschiedener Aspekte erbracht werden. Hierzu zählen insbesondere:

- Klinische Leistungsstudien,
- wissenschaftliche Literatur, die einem Peer-Review unterzogen wurde,
- aus diagnostischen Routinetests gewonnene Erfahrungen, die veröffentlicht wurden.

Dabei ist zu beachten, dass die aus den diagnostischen Routinetests gewonnenen Erfahrungen in der Regel erst nach dem Inverkehrbringen des IVD retrospektiv erhalten werden können. Diese Daten können dann die ursprünglichen Ergebnisse der Klinischen Leistungsbewertung bestätigen bzw. ergänzen.

Wann müssen Klinische Leistungsstudien durchgeführt werden?

Auf die Durchführung Klinischer Leistungsstudien kann nur in seltenen Fällen verzichtet werden, wenn es ausreichende Gründe dafür gibt, auf andere Quellen klinischer Leistungsdaten zurückzugreifen oder das Produkt keine ausgewiesene klinische Leistung hat.

Beispielsweise sind für unsterile Probenbehälter, Objektträger oder allgemeine Reagenzien möglicherweise keine klinischen Leistungsdaten zu erwarten. Darüber hinaus gilt auch für universell eingesetzte Marker (die nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung, aber durch wissenschaftliche Validität ausreichend charakterisiert sind, um in mehreren klinischen Umgebungen relevant zu sein), dass häufig keine separaten Klinischen Studien für jede klinische Umgebung/Indikation erwartet werden. Insbesondere dann, wenn die Bedeutung und Interpretation der Ergebnisse in der medizinisch diagnostischen Praxis schon klar belegt und beschrieben sind.

Klinische Leistungsstudien, die bereits unter IVDD durchgeführt wurden, können als „andere Quellen klinischer Leistungsdaten“ betrachtet werden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass eine Bewertung der Qualität und Vollständigkeit der Daten unerlässlich ist, um potenzielle Lücken zu identifizieren, welche gegebenenfalls durch Bridging-Studien zu schließen sind.

Für neuartige Marker oder neuartige Produkte und Technologien ist eine Klinische Leistungsstudie in der Regel immer erforderlich.

Allerdings sollte die Durchführung Klinischer Leistungsstudien auch grundsätzlich nicht als Schreckgespenst verstanden werden: Eine Klinische Leistungsstudie kann beispielsweise auch mit Leftover Samples (bzw. kommerziell erhältlichem Probenmaterial) durchgeführt werden, was den operativen Aufwand hinsichtlich verschiedenster Aspekte der Studienplanung und -durchführung maßgeblich reduziert, verglichen mit einer interventionellen Klinischen Leistungsstudie, bei welcher Patientinnen und Patienten prospektiv an Studienzentren rekrutiert werden.

Grundsätzlich sind die Hersteller in der Pflicht, die Datenlage zur klinischen Leistung und die Notwendigkeit zur Durchführung Klinischer Leistungsstudien eigenverantwortlich zu beurteilen; eine Ausnahme hierbei können Produkte darstellen, für welche Gemeinsame Spezifikationen (GS) etabliert wurden. Hierbei lohnt sich auch der Blick über den Tellerrand: Häufig sind die regulatorischen Anforderungen hinsichtlich Leistungsdaten sogar geringer und in ihrer Natur anders als die Anforderungen an die Datenlage aus Sicht der Kostenerstattung. Wir empfehlen unseren Kunden daher stets, beide Faktoren bei der Planung von Klinischen Leistungsstudien zu berücksichtigen.

Welche Möglichkeiten zur Durchführung Klinischer Leistungsstudien gibt es?

Grundsätzlich gibt es vier Charakteristika, die einen wesentlichen Einfluss auf die Durchführung von Klinischen Leistungsstudien haben:

- Proben werden mittels chirurgisch-invasiver Verfahren ausschließlich zum Zweck der Leistungsstudie gewonnen.
- Es handelt sich um ein interventionelles Studiendesign.
- Die Studie enthält zusätzliche invasive Verfahren oder andere Risiken für die Teilnehmenden.
- Studien, auf die keiner der oben genannten Punkte zutrifft (z. B. retrospektive Studien mit Leftover Samples ohne Einfluss auf das Patientenmanagement).

Abhängig davon, welche dieser Merkmale auf eine Klinische Leistungsstudie zutreffen, sind unterschiedliche Anforderungen aus der IVDR und ISO 20916:2019 hinsichtlich Genehmigung und Durchführung der Studie zu beachten. Die Enden des vielfältigen Spektrums Klinischer Leistungsstudien stellen auf der einen Seite retrospektive Studien mit Leftover Samples (geringste regulatorische Komplexität) und auf der anderen prospektive, interventionelle Klinische Leistungsstudien (höchste regulatorische Komplexität) dar.

Wo erhalten Hersteller Proben bzw. Restproben?

Hersteller haben verschiedene Möglichkeiten, an Probenmaterial für Klinische Leistungsstudien zu gelangen. Naheliegend - aber in der Regel aufwändig - ist mit Sicherheit die Durchführung einer prospektiven Studie mit eigener Rekrutierung der Teilnehmenden. Allerdings gibt es auch eine Reihe weiterer Möglichkeiten der Probenbeschaffung. Anfragen können beispielweise direkt an kommerzielle Biobanken oder an Blutbanken (z. B. DRK) gerichtet werden. Die Verwendung von Restmaterial aus anderen Studien (Leftover Samples) sowie die Nutzung von (zertifiziertem) Referenzmaterial ist ebenfalls denkbar. Auch die Beauftragung eines Dienstleisters zur gezielten Rekrutierung eines Probenpanels ist ein häufig genutzter Weg der Probenbeschaffung.

Was ist bei der Durchführung interventioneller Klinischer Leistungsstudien zu beachten?

Bei der Durchführung interventioneller Leistungsstudien sind grundsätzlich die Anforderungen der IVDR nach Artikel 56ff in Verbindung mit Anhang XIV und der ISO 20916:2019 zu beachten. Zentraler Bestandteil der im Vorfeld der Studie zu erfüllenden Anforderungen ist die Erbringung des Nachweises, dass zum Studienbeginn bereits alle anwendbaren grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen aus Anhang I der IVDR erfüllt sind, außer den Anforderungen, die durch die Studie belegt werden sollen (in der Regel z. B. diagnostische Sensitivität oder Spezifität). Neben dem Genehmigungsverfahren für die Studie selbst sind insbesondere die Anforderungen der ISO 20916:2019 an die Durchführung von Bedeutung, z. B. Zentrenauswahl, Qualifizierung, Initiierung, Monitoring, Data Management oder Berichtswesen.

Als weiterer Fallstrick hat sich in der Praxis die korrekte Formulierung der Einwilligungserklärung herauskristallisiert, welche weder zu generisch, aber gleichzeitig nicht unnötig einengend sein sollte. Eine ungenügende Einwilligungserklärung kann letztlich in der Nichtnutzbarkeit der Proben und Studienergebnisse resultieren.

Welche Rolle spielen Gemeinsame Spezifikationen bei Klinischen Leistungsstudien?

Grundsätzlich sind für die Durchführung Klinischer Leistungsstudien alle relevanten (insbesondere harmonisierten) Normen, anwendbare Dokumente der Medical Device Coordination Group (MDCG) und/oder weitere anwendbare Guidelines sowie auch die erwähnten Gemeinsamen Spezifikationen vom Hersteller zu berücksichtigen. Die GS sind eine Sammlung technischer und/oder klinischer Anforderungen in Bezug auf ein Produkt, Verfahren oder System. Dies kann beispielsweise Vorgaben hinsichtlich Zusammenstellung, Umfang und Probenzahl zu testender Panels beinhalten. Die GS sind für die Hersteller bindend, sofern sie nicht angemessen nachweisen, dass die von ihnen gewählten Lösungen ein den GS mindestens gleichwertiges Sicherheits- und Leistungsniveau gewährleisten. In der Praxis haben die GS ganzheitlich gesehen aber bisher nur eine geringe Rolle, denn sie gelten nur für einzelne Produkttypen, und in Anbetracht des allgemeinen Publikationsstaus auf europäischer Ebene ist nicht davon auszugehen, dass GS für eine große Anzahl an Produkten in absehbarer Zukunft verfügbar sein werden. Somit bleibt es in den meisten Fällen wie gehabt: In erster Linie ist der Hersteller verantwortlich zu definieren, welches Ausmaß an klinischen Leistungsdaten angemessen ist.

Welchen abschließenden Tipp gibt es für In-vitro-Diagnostika-Hersteller für die Durchführung einer Klinischen Leistungsstudie?

Hersteller sollten sich sowohl bei neuen Produktentwicklungen als auch bei der Überführung von Bestandsprodukten in die IVDR so früh wie möglich mit der Fragestellung auseinandersetzen, welches Ausmaß an klinischen Leistungsdaten angemessen ist, und aus welchen Quellen diese generiert werden können. Hierbei ist stets der Blick auf den Stand der Technik zu richten, insbesondere in Sachen anwendbarer Guidelines, Normen oder GS. Gerade die wichtigen Publikationen der MDCG haben in jüngster Vergangenheit stark an Fahrt aufgenommen. Für das verbleibende Delta, welches durch eigene Klinische Leistungsstudien zu füllen ist, sollte im nächsten Schritt sorgfältig geprüft werden, welche Art von Klinischen Leistungsstudien am zweckdienlichsten ist. Viel zu häufig haben wir erlebt, dass ein Kunde unmittelbar die Forderung der IVDR nach Klinischen Leistungsstudien mit der Durchführung interventioneller Klinischer Leistungsstudien assoziiert hat – dabei führen bekanntlich auch andere Wege nach Rom. Insbesondere die Verfügbarkeit von kommerziell erhältlichen, gut charakterisierten klinischen Proben sollte sorgfältig als erste Option geprüft werden, da dies, wie zuvor geschildert, die Durchführung einer Klinischen Leistungsstudie maßgeblich vereinfachen kann.

Nicht zuletzt sollte der Fokus bei der Planung der Durchführung von Klinischen Leistungsstudien auch nicht ausschließlich auf die regulatorischen Anforderungen der IVDR-Welt gerichtet werden: z. B. sollten auch Fragen aus dem Bereich der Kostenerstattung oder der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) von Anfang an berücksichtigt werden.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass unser Webangebot lediglich dem unverbindlichen Informationszweck dient. Alle angebotenen Informationen sind ohne Gewähr und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit. Eine Haftung für die Angaben sowie für deren Rechtsverbindlichkeit wird nicht übernommen.

Fachbeitrag

12.07.2022

Tobias Bartl

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

▶ [CE plus – Division of regenold GmbH](#)

Weitere BIOPRO Spezial rund um MDR & IVDR

[Klinische Prüfung von Medizinprodukten: Von der Planung bis zum Abschluss](#)

[Klinische Prüfung von Medizinprodukten: Welche Fehler es zu vermeiden gilt](#)

[Zulassung nach MDR – Wann ist eine Klinische Prüfung notwendig?](#)

[PMS/PMCF – Gewinnung klinischer Daten von CE-gekennzeichneten Medizinprodukten gemäß MDR](#)

[IVDR – Neue Anforderungen bei In-House-Tests](#)