



KLINISCHE BEWERTUNG VON KI-SYSTEMEN (UND ANDERER SOFTWARE)

Prof. Dr. med. Michael Imhoff

Medizinischer Leiter

AGENDA



Welche KI-Systeme betrachten wir?

MDR Rahmenbedingungen

Kritische Aspekte der klinischen Bewertung

Klinische Daten

- Literatur
- Studien

Beispiele

EINTEILUNG VON KI IN DER MEDIZINTECHNIK

KI-System Teil eines Medizinproduktes

- Risikoklasse des Medizinproduktes (z.B. Vitalzeichen-Monitor → Klasse IIb)

KI-System als stand-alone Software

- Risikoklasse abhängig von möglichen Auswirkungen einer Fehlentscheidung (des Anwenders)

Funktion des KI-Systems

- KI in der Entwicklung → endgültiges Produkt „eingefroren“ (= deterministisch)
- KI in der Anwendung → selbstlernende Systeme

KI bei der Entwicklung

- Algorithmenentwicklung mit klinischen Daten
- Deterministische Anwendung im MP
- Jede Modifikation wird neu bewertet (und zugelassen)

KI im/als Medizinprodukt

- Modifikationen der Entscheidungsalgorithmen auf der Basis der (wachsenden) Populationsdaten
- Modifikationen der Entscheidungsalgorithmen auf der Basis der individuellen Patientendaten

SOFTWARE KLASSIFIZIERUNG



MDR, Anhang VIII, Regel 11

Software, die dazu bestimmt ist, Informationen zu liefern, die zu Entscheidungen für diagnostische oder therapeutische Zwecke herangezogen werden, gehört zur Klasse IIa, es sei denn, diese Entscheidungen haben Auswirkungen, die Folgendes verursachen können:

- den Tod oder eine irreversible Verschlechterung des Gesundheitszustands einer Person; in diesem Fall wird sie der Klasse III zugeordnet, oder
- eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands einer Person oder einen chirurgischen Eingriff; in diesem Fall wird sie der Klasse IIb zugeordnet.

Die IEC 62304 definiert drei Sicherheitsklassen für Software:

- Klasse A: Keine Verletzung oder Schädigung der Gesundheit ist möglich.
- Klasse B: Keine schwere Verletzung ist möglich.
- Klasse C: Tod oder schwere Verletzung ist möglich.

Einteilung nur nach Schwere der Schädigung, nicht nach Auftretenswahrscheinlichkeit!

KLINISCHE BEWERTUNG

Warum benötigen wir eine klinische Bewertung?

Die **Verordnung über Medizinprodukte (MDR)** fordert in Art. 5(2) die Erfüllung der Grundlegenden Anforderungen gemäß Anhang I.

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.

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

Und das Ergebnis der klinischen Bewertung muss schriftlich im **Clinical Evaluation Report (CER)** festgehalten werden.

ALLGEMEINE PRINZIPIEN

der klinischen Bewertung

Klinische Bewertung bei der Entwicklung eines Medizingerätes

- Klinischer Bewertungsprozess startet mit dem Beginn der Entwicklung
- Definition des **Bedarfs an klinischen Daten** bzgl. klinischer Sicherheit und Leistungsfähigkeit
- Gap-Analyse → (neue) **Daten von klinischen Studien**

CER verpflichtend für das initiale CE-Zeichen, danach aktive Aktualisierung

Klinische Bewertung für das initiale CE-Zeichen

- **Ausreichende Evidenz** für die Konformität mit grundlegenden Anforderungen
- Identifizierung des Bedarfs für **PMS/PMCF**
(post-market surveillance, post-market clinical follow-up)

ANFORDERUNGEN



an die klinische Bewertung

Klinische Bewertung über den **gesamten Produktzyklus** als **kontinuierlicher Prozess**

Starke Betonung des **klinischen Nutzens (clinical benefit)** für alle Medizinprodukte

Leistung, Nutzen, Sicherheit, Risikominimierung bedürfen **klinischer Evidenz**

- Umfangreiche (erschöpfende) klinische Daten gefordert

Verschärfte Anforderungen an den Nachweis der Äquivalenz (MEDDEV < MDR)

Festlegungen im CER zu PMS und PMCF (inkl. Studienanforderungen)

Erhebliche Anforderungen an die **Qualifikation der Autoren**

Häufigere Updates erforderlich

Äquivalenz bisher sehr häufig angewendet, um klinische Daten von äquivalenten Produkten heranziehen zu können

Alle relevanten Eigenschaften zur Äquivalenzbetrachtung in **EINEM** Medizinprodukt!

- **Teilaspekte** aus verschiedenen Produkten **nicht zulässig**
- Nur Produkte mit **CE-Zeichen**

Detaillierter Vergleich auf der Ebene von Entwicklungs- und Produktionsdetails

- **Klinische** Eigenschaften (Anwendung, Zweckbestimmung, Funktionsweise, etc.)
- **Technische** Eigenschaften (hohe Detailtiefe, ggf. Produktionsverfahren, etc.)
- **Biologische** Eigenschaften (z.B. Materialien im Kontakt mit dem Patienten)

Vergleich auf der Basis der vollständigen technischen Dokumentation

Ähnliche Produkte für Stand der Technik, Sicherheit, (Nutzen)

RISIKO-NUTZEN-ANALYSE

Überlappung zwischen RM und CER

Forderung MEDDEV/MDR an die klinische Bewertung:

- Bewertung der Risiken
- Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses
- Bewertung der (nicht akzeptablen) Nebenwirkungen

Das sind originäre Aufgaben des Risikomanagements!

Risikomanagement sollte nur an einer Stelle gemacht werden!

➔ Enge Koordinierung zwischen RM und CER

KLINISCHE DATEN

Was sind klinische Daten?

Im Rahmen der Anwendung eines Produkts gewonnen

Leistungsfähigkeit

- Produkt, äquivalentes Produkt (eng gefasste Äquivalenz)

Sicherheit

- Produkt, äquivalentes oder ähnliches Produkt

Klinischer Nutzen (Nutzen-Risiko-Verhältnis)

- Produkt, äquivalentes Produkt
- Klinisches Verfahren/Prozedur (ggf. ähnliches Produkt)

KLINISCHE DATEN



Quellen klinischer Daten

Klinische Prüfungen des Produkts

Klinische Prüfungen äquivalenter Produkte

Sonstige klinische Studien mit dem Produkt, äquivalenten Produkten

Fachliteratur (peer review) – Leistung, Nutzen, Sicherheit

- Studien mit dem Produkt, mit äquivalenten Produkten

Sonstige Publikationen – Sicherheit (Komplikationen, Nebenwirkungen)

- Zusätzlich Fallberichte, Kongressbeiträge, etc.

Relevante klinische Daten aus der Überwachung des Produktes nach Inverkehrbringen

- PMS, PMCF

Recherche nach klinischen Daten

Systematische Literatursuchen

- Darstellung des State-of-the-Art, medizinische Alternativen
- Darstellung von Leistung, Sicherheit und Nutzen des eigenen und ggf. äquivalenten Produkten
- Getrennte Literatursuchprotokolle, Ergebnisberichte
- Mindestens Medline und eine weitere Datenbank (z.B., EMBASE)

Weitere Informationsquellen

- Registerdaten
- Field safety corrective actions (FDA, aufsichtführende Behörden)
- MAUDE, etc.

Bewertung - Analyse

Bewertung jeder Publikation (→ **Bewertungsplan**):

- Relevanz für den bestimmungsgemäßen Gebrauch
- Methodische Qualität
- Bestimmung des Evidenzgrades
- Systematische Gewichtung für die klinische Bewertung

Bewertungsplan und Ergebnis in den Anhang des CER

Bewertung der Literatur entsprechend eines systematischen Reviews

- Explizite Empfehlungen bzgl. Bewertungsschemata

KLINISCHE STUDIEN

im Rahmen der Konformitätsbewertung

*If **gaps** are present that cannot be addressed by other means, **clinical investigations** should be planned and carried out.*

*Implants and high-risk devices, those based on technologies where there is **little or no experience**, and those that **extend the intended purpose of an existing technology** (i.e. a new clinical use) are most likely to **require clinical investigation data**.*

*Clinical investigations may also be required for other devices, including for devices in **class I and class IIa**, and for **class IIb devices** that are not implantable.*

- Gaps werden größer durch die steigenden Anforderungen an die Äquivalenz von Produkten
- Weitere Verschärfung durch Hochklassifizierung in der MDR
- Es kann schwierig/unmöglich sein, klinische Daten zu finden oder zu erzeugen für Werkzeuge (z.B. CIS), long-standing Technologies (z.B. Beatmungsgerät), oder medizinisch-technisches Zubehör (z.B. IT Schnittstellen)

Nachweis von Leistungsfähigkeit und Sicherheit in einer **prospektiven klinischen Studie**

- (noch) **nicht zugelassenes/zertifiziertes** Medizinprodukt
- **Erweiterung der Zweckbestimmung**

Genehmigung durch zuständige Behörde (BfArM, FDA, ...)

- (Studien innerhalb der Zweckbestimmung → §23b MPG)

Klinische Prüfung

- erst nach erschöpfender präklinischer Testung (z.B. Biomechanik, Tierstudien)
- Vollständiges Risikomanagement, etc.

Hohe Anforderungen an das Studiendesign und die statistische Planung

Zunehmend komplexes Einreichungs- und Genehmigungsverfahren unter MDR

Klinische Daten nach Inverkehrbringen des Medizinproduktes

Mögliche PMCF-Studien:

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

KLINISCHE DATEN



für die KI-Entwicklung

Grundlage der Qualität und Funktion des Produkts

Ähnliche Qualitätsanforderungen wie bei klinischen Prüfungen

Klare Strategie der Datensammlung und Datenverwendung

Vollständiger und zeitlich unbegrenzter Zugriff auf die Daten

Und natürlich:

- Datenschutz
- Datensicherheit
- Schutz sensibler Personendaten

KLINISCHE STUDIEN

Grundsätzliche Empfehlungen

Studiendesign entsprechend der gewünschten Zweckbestimmung

- Adäquate Studienpopulation
- Adäquate Zielkriterien

Sponsor initiated studies!

GCP, ISO 14155 (auch für Studien nach §23b MPG!)

Adäquates Monitoring durch CRO/KKS

Alle relevanten Zulassungsverfahren von Anfang an berücksichtigen (CE, FDA, ...)

Planen Sie genügend Vorlauf ein (Planung, Ethikkommission, Organisation, ...)!

Behalten Sie die volle Kontrolle über die Studie und die Studiendaten!

Am teuersten sind immer Studien, deren Ergebnisse nicht weiterhelfen!

BEISPIEL

MP Klasse IIb mit KI-entwickeltem Regelungsalgorithmus

Therapeutisches Medizinprodukt, Klasse IIb (z.B., Beatmungsgerät)

Neuer Regelungsalgorithmus, entwickelt mit KI-Methode

- Maschinelles Lernen aus einem großen klinischen Datenpool während der Entwicklung
- Algorithmus „eingefroren“ im endgültigen Produkt
- Feste Sicherheitsgrenzen für die Verstellbereiche

Konformitätsbewertung wie für „normale“ Medizinprodukte

- Präklinische Validierung/Verifizierung
- Neue, bisher nicht im Markt etablierte Funktionen benötigen eigene klinische Daten (unabhängig von den Datensätzen für die Entwicklung)

Klinische Daten für die KI-Entwicklung

- Hohe Datenqualität, repräsentative Daten
- Detaillierte Dokumentation (Lernen, Validierung, ...)

BEISPIEL

DSS mit KI-entwickelten Entscheidungsalgorithmen

Decision Support System für die Medikamentenverordnung (z.B. in einem CPOE)

- Algorithmus mit KI entwickelt
- Algorithmus im Produkt fixiert

Klassifizierung entsprechend des klinischen Risikos des Endprodukts (Klasse IIa – III)

Präklinische Validierung

- Saubere Trennung zwischen Trainings- und Validierungsdaten
- Daten müssen repräsentativ für die Zielpopulation und Anwendung sein
- Bei umfassenden Validierungsdaten evtl. keine klinische Prüfung notwendig

Mögliche Strategie für die Konformitätsbewertung

- Primäre Validierung off-line (präklinisch)
- PMCF-Studien mit dem CE-gekennzeichneten Produkt

BEISPIEL

Selbstlernendes KI-basiertes Therapiesystem

Therapiesystem optimiert Therapieentscheidungen/empfehlungen auf der Basis der Daten des behandelten Patienten oder einer Patientengruppe

- Grundsätzliche Frage: Kann ein solches System überhaupt sicher sein?

Entwicklungsdaten

- Optimale Datenqualität, umfassende Dokumentation

Validierung

- Sehr umfangreiche Validierungsdaten → vollständige Abbildung aller Anwendungen und Patientenpopulationen
- Wahrscheinlich klinische Prüfung erforderlich, auch wenn nicht Klasse III

Äquivalenz zu anderen Produkten im Markt

- Sehr unwahrscheinlich, dass äquivalente Systeme existieren
- Wie kann Äquivalenz überhaupt gezeigt werden?

HERAUSFORDERUNGEN FÜR DIE KLINISCHE BEWERTUNG



Nachweis von Leistungsfähigkeit, Sicherheit und Nutzen auf der Basis klinischer Daten

Starke Betonung des klinischen Nutzens (clinical benefit) für alle Medizinprodukte

Bei wirklich innovativen Produkten wenig oder keine Daten vergleichbarer Systeme in der Literatur

Umfangreiche klinische Daten für Entwicklung, Validierung und Nutznachweis erforderlich

- Hohe Anforderungen an Datenerhebung und Datenqualität
- Studien für die Konformitätsbewertung (Zulassung) und Erweiterung der Zweckbestimmung müssen vom Hersteller gesponsort werden (keine IITs!)

Alle klinischen Daten müssen für die klinische Bewertung berücksichtigt werden

In vielen Fällen PMCF Studien erforderlich

Cave: Es handelt sich um ein Medizinprodukt – von Anfang an!