

Zulassungsadaptierte vorklinische und klinische Prüfung von Medizinprodukten

Dr. Dieter R. **Dannhorn**, mdt medical device testing GmbH, Ochsenhausen

Bericht vom 18. DGPharMed Jahreskongress, 14.-15. März 2002, München

Zulassungsziel Europa:

Die "New Approach Direktiven" 93/42/EWG und 90/385/EWG für Medizinprodukte, die Medizinproduktedirektive 93/42/EWG (MDD) und die Richtlinie für Aktive Implantierbare Medizinprodukte 90/385/EWG (AIMD) stellen die regulatorische Basis für die Entwicklung, Herstellung und Marktüberwachung aller aktiven und nicht aktiven Medizinprodukte dar.

New Approach“ bedeutet, dass es die primäre und ausdrückliche Verantwortung eines jeden Medizinproduktehersteller ist, Produkte zu entwickeln und zu vermarkten, die den Anforderungen der MDD bzw. der AIMD entsprechen

Im Gegensatz zu Medizinprodukten werden Arzneimittel auf Basis der "Old Approach" Richtlinie 65/65/EWG "reguliert". Im Rahmen dieser Richtlinie und der sich daraus ergebenden gesetzlichen nationalen Umsetzung übernimmt die Zulassungsbehörde eine Mitverantwortung für die Sicherheit und Leistungsfähigkeit des fraglichen Arzneimittels

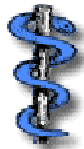
- Voraussetzung für CE Kennzeichnung: Dokumentierte Erfüllung der MDD bzw. AIMD (bzw. IVDD)
- "Sicherheitsrahmen" der "New Approach" Direktiven für Medizinprodukte

Die folgenden Elemente der MDD bzw. AIMD stellen sicher, dass Medizinprodukte den Anforderungen dieser Direktiven entsprechen:

- MP Hersteller errichtet und pflegt ein geeignetes QM System
- Produkte erfüllen nachweislich die "grundlegenden Anforderungen" zur Durchführung, Dokumentation einer Risikoanalyse, anschließend fortgesetztes Risikomanagement
- Zur Produktqualifizierung werden "harmonisierte Normen" eingesetzt.
- Prüfungen werden qualitätsgesichert durchgeführt. Bei Beauftragung von akkreditierten Prüfeinrichtungen, entfällt die Pflicht des Herstellers zur Qualitätsüberwachung der beauftragten Dienstleister.
- "Sicherheitsrahmen" der "New Approach" Direktiven für Medizinprodukte (cont.)
- Konformitätsbewertungsverfahrens in Zusammenarbeit mit einer unabhängigen Benannten Stelle (Medizinprodukte Klasse IIa, IIb, III)
- Post Marketing Surveillance Systems (aktive Pflege!)
- Aussagekräftige und technische Dokumentation (aktive Pflege!) mit Produktklassifizierung, Produktbeschreibung, Konformitätserklärung, Grundlegenden Anforderungen, Risikomanagement und Surveillance, Daten zur Herstellung inkl. Sterilisationsverfahren, Funktion und Sicherheit (physikalisch, chemisch, biologisch, Ilinisch, mikrobiologisch, Stabilität etc.)

Bedeutung von "harmonisierten Normen"

MDD Artikel 5.1: „Die Mitgliedstaaten gehen von der Einhaltung der grundlegenden Anforderungen gemäß Artikel 3 bei Produkten aus, die den einschlägigen nationalen Normen zur Durchführung der harmonisierten Normen, deren Fundstellen im Amtsblatt der



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht VII, 3-02. Dannhorn-Prüfung von Medizinprodukten/22.04.2002/ Seite: 2

Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht wurden, entsprechen. “

Wenn eine harmonisierte Norm angewendet wird, ist die Benannte Stelle berechtigt, die anzunehmen, dass für die entsprechende Fragestellung die Grundlegenden Anforderungen der Direktive erfüllt sind (*Konformitätsvermutung*). Eine Norm gilt als “*harmonisiert*”, wenn sie oder ihre Fundstelle im “*Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*” veröffentlicht wurde.

Zulassungsziel USA und andere nicht-europäische Länder

Vorarbeiten:

Informationsbeschaffung über spezifische Anforderungen; falls möglich direkter Kontakt zur Behörde im Vorfeld, Vorstellen (Abstimmen) der geplanten Vorgehensweise

USA: die europäischen Akkreditierungen von Prüfeinrichtungen sowie europäische (harmonisierte) Normen sind weitgehend unbekannt. Daher: Präklinische Prüfungen (EN ISO 10993 u.a.) unter Einhaltung der GLP Richtlinien durchführen. Klinische Prüfungen unter Einhaltung der ICH-GCP Richtlinien. Dazu spezielle Anforderungen der 21 CFR 812 erfüllen. Die FDA akzeptiert Europäische klinische Studien

Japan: Das Verhalten der Behörde ist nach unserer Erfahrung nicht abschätzbar. Uns ist ein Fall bekannt, bei dem sämtliche in Europa gemachten GLP-Untersuchungen eines Japanischen Unternehmens abgelehnt wurden. ...

EN ISO 10993 Normenserie für Medizinprodukte

1989 begann das CEN/TC 206 - in Liaison mit ISO/TC 194 – eine Normenserie zu entwickeln, welche die Bewertung und Prüfung von biologischen Medizinprodukterisiken regelt. Bislang haben 15 Arbeitsgruppen insgesamt 21 Normenteile erarbeitet. Die meisten sind bereits finalisiert, andere liegen als Entwürfe vor. Die meisten finalen Normenteile der EN ISO 10993 Reihe sind bereits “harmonisiert” – und sind daher für jeden MP Hersteller anwendbar. Die EN ISO 10993 Normenserie stellt den “Stand der Technik” dar für die Verfahren der Bewertung und Prüfung biologischer Risiken

Arbeitsgruppen des ISO/TC 194 (Status: 05/2001; Convener: W.G.K. Müller-Lierheim, Germany)

WG 1: Systematic approach to biological evaluation and terminology (Dr. J. Anderson, USA); [part 1]

WG 2: Degradation aspects related to biological testing (Dr. E. Mueller, USA); [parts 9, 13, 14, 15]

WG 3: Animal protection aspects (J. Richmond, UK); [part 2]

WG 4: Clinical investigations in humans (Dr. W. Ziegler, CH); [ISO 14155, former part 8, 21]

WG 5: Cytotoxicity (Dr. M.-F. Harmand, F); [part 5]

WG 6: Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive toxicity (Dr. A. Poth, D); [part 3]

WG 7: Systemic toxicity (Dr. D. McLain, USA); [part 11]

WG 8: Irritation, sensitization (Prof. K. E. Andersen, DK); [part 10]

WG 9: Effects on blood (Dr. J. Goggins, USA); [part 4]

WG 10: Implantation (Dr. A. Hensten-Pettersen, N); [part 6]

WG 11: Allowable limits for leachable substances (Dr. L. Hecker, USA); [part 7]



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht VII, 3-02. Dannhorn-Prüfung von Medizinprodukten/22.04.2002/ Seite: 3

WG 12: Sample preparation and reference materials (Dr. D. F. Marlowe, USA); [parts 8, 12]

WG 13: Toxicokinetic study (Dr. J. Dahl, N); [part 16]

WG 14: Material characterization (Dr. J. Lang, UK); [part 18, 19]

WG 15: Strategic approach to biological assessment (B. Page, USA / Dr. A. Nakamura, J); [part 17, 20, former ISO/DIS 14538]

Veröffentlichte Teile der ISO 10993 Normenreihe (Status: 5/2001)

1:1997 Evaluation and testing (WG 1)

2:1992 Animal Welfare (WG 3)

3:1992 Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproduction toxicity (WG 6; rev. DIS 10993-3)

4:1992 Selection of tests for interaction with blood (WG 9; rev. DIS 10993-4)

5:1999 Tests for in vitro cytotoxicity (WG 5)

6:1994 Tests for local effects after implantation (WG 10; rev. NWIP N 285)

7:1995 Ethylene oxide sterilization residuals (WG 11)

8:2000 Guidance on the selection and qualification of reference materials for biological tests (WG 12)

9:1999 Framework for identification and quantification of potential degradation products (WG 2)

10:1995 Tests for irritation and sensitization (WG 8; rev. DIS 10993-10)

11:1993 Tests for systemic toxicity (WG 11; rev. NWIP N286)

12:1996 Sample preparation and reference materials (WG 12; rev. DIS 10993-12)

13:1998 Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices (WG 2)

14: Identification and quantification of degradation products from ceramic medical devices (WG 2, FDIS 10993-14)

15:2000 Identification and quantification of degradation products from metals and alloys (WG 2)

16:1997 Toxicokinetic study design for degradation products and leachables (WG 13)

17: Establishment of permissible limits for sterilization and process residues using health-based risk assessment (WG 15, FDIS 10993-17)

18 Characterization of materials (WG 14, CD 10993-18)

19 Physico-chemical, mechanical and morphological characterization (WG 14, NWIP 10993-19)

20 Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices (WG 15, NWPI 10993-20)

21 Guidelines for the preparation of standards for the biological evaluation of medical devices (WG 4; NWIP 10993-21)

Basisdokument: EN ISO 10993-1

Titel: Biological Evaluation of Medical Devices – Part 1: Evaluation and Testing vom 15. 12. 1997 (second edition)

Inhalte: Scope / Definitions, General principles (*d.h., welche Materialien müssen geprüft werden*), Categorization of medical devices (*d.h. Art und Dauer des Körperkontaktes*),



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht VII, 3-02. Dannhorn-Prüfung von Medizinprodukten/22.04.2002/ Seite: 4

Testing (*d.h. Beschreibung der anwendbaren Prüfmethode*), Selection of biological evaluation tests, Assurance of test methods (*d.h. Verpflichtung zu Nutzung sensitiver, validierter und aussagekräftiger Prüfmethode*), Flowchart evaluation tests for consideration, Table 1 and 2 (*d.h. Tabelle anwendbarer Prüfverfahren*), Annex A (*Rationale*), Annex B (*Flow Chart*), Annex C (*Literaturverzeichnis*)

EN ISO 10993-1: Klassifizierung von MP nach der Art des Körperkontaktes

Surface devices (Kontakt zur Körperoberfläche): Haut, Schleimhaut, Verletzte Oberfläche, External communicating devices (Kontakt von außen mit dem Körper), Blutweg indirekt, Gewebe, Knochen, Dentin, Zirkulierendes Blut, Implant Devices (Implantate), Gewebe, Knochen, Blut.

Medizinprodukte, die keinen Körperkontakt eingehen, werden in der Normenreihe EN ISO 10993 nicht berücksichtigt

EN ISO 10993-1: Klassifizierung von MP nach der Dauer des Körperkontaktes

Limited exposure (A); *„kurzzeitiger Kontakt“*: Devices whose single or multiple use or contact is likely to be up to 24 h

Prolonged exposure (B); *„längerer Kontakt“*: Devices whose single, multiple or long-term use or contact is likely to exceed 24 h but not 30 days

Permanent contact (C); *„Dauerkontakt“*: Devices whose single, multiple or long-term use or contact exceeds 30 days

Cave: The definition of „limited exposure“ (< 24 h) does not correspond with the definition of „transient“ (< 60 min) or „short term contact“ (60 min to 30 days) of the MDD 93/42/EEC Annex IX. Permanent contact of > 30 days is called *„long term“* in the MDD.

Deutsche Begriffe der MDD:

„vorübergehend“, „kurzzeitig“ und „langzeitig“

Aspekte eines MP die biologisch bewertet werden müssen sind: die Eigenschaften und Charakteristika des Endproduktes, die Rohstoffe und Zwischenprodukte, vorgesehene Zusätze, Herstellungsbedingte Verunreinigungen und Rückstände, flüchtige Substanzen, Restmonomere, Degradationsprodukte sowie andere Komponenten und deren Interaktion mit dem Endprodukt.

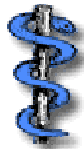
Evaluation Tests for Consideration (EN ISO 10993-1, Table 1 & 2)

EN ISO 10993-12: Probenvorbereitung

Die Prüfergebnisse bei Biocompatibilitätsprüfungen hängen wesentlich von dem Verfahren der Probenvorbereitung ab (Extraktionsmedium, Mengenverhältnisse, Temperatur etc.). Zumeist werden die Prüflinge extrahiert und die entsprechenden Extrakte untersucht (Ausnahme: flüssige MP). Kritische Punkte sind die Auswahl des Extraktionsmediums, Dauer der Extraktion, Extraktionstemperatur, Verhältnis Extraktionsmedium zu extrahierter Oberfläche.

Cave: In allen Fällen müssen geeignete Positiv- und Negativkontrollen, gelegentlich Vergleichsprodukte mitgeführt werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Im Falle unklarer oder positiver Ergebnisse müssen mittels chemischer Analysen die toxischen Substanzen identifiziert und ggf. quantifiziert werden (z.B. mittels GC/MS).

EN ISO 10993-12



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht VII, 3-02. Dannhorn-Prüfung von Medizinprodukten/22.04.2002/ Seite: 5

Hier finden sich die Festlegungen für Extraktionsverfahren, Extraktionszeiten und Temperaturen, empfohlene Extraktionsmedien und technische Details zu den Extraktionsverfahren wie Probendicke, Oberflächenverhältnis, absorbierendes Material u.a.

Zusammenarbeit mit einer Benannten Stelle

Die allgemeine Aussage der MDD zur klinischen Prüfung steht im Anhang X:

„Es müssen *klinische Daten* zur Funktion und Sicherheit bereitgestellt werden, "insbesondere bei implantierbaren Produkten und Produkte der Klasse III“ und „Die Angemessenheit der *klinische Daten* ist ggf. unter Berücksichtigung der einschlägigen harmonisierten Normen auf folgendes zu stützen": „die einschlägige wissenschaftliche Literatur“, „Ergebnisse aller klinischen Prüfungen“. Es wird darauf hingewiesen, dass alle Daten vertraulich behandelt werden müssen.

Nationale Umsetzung dieses Vorgehens: MPG §§ 19 - 22

Eine klinische Prüfung muss durchgeführt werden wenn:

keine angemessenen Literaturdaten existieren, keine auswertbare Anwendungshistorie vorliegt, es sich um ein neuartiges Produkt handelt oder wenn die Modifikation eines existierenden Produktes dessen klinische Sicherheit und/oder Funktion verändert, ein Produkt bei neuer Indikation eingesetzt werden soll, das Produkt ein neues Material enthält, bekannte Materialien an anderem Orte oder mit längerer Verweildauer eingesetzt werden.

Allgemeine Bestimmungen sind in MDD Artikel 15 im Detail aufgeführt.

u. a. Hersteller erklärt die vorläufige Konformität nach MDD Anhang VIII, Anzeige bei den zuständigen Behörden, Positives Votum einer Ethikkommission für Medizinprodukte (Deutschland: registriert beim BfArM) ggf. Einhaltung einer 60-tägigen Einspruchsfrist der zuständigen Behörde (z.B. UK), Durchführung gemäß MDD Anhang X (= GCP Essenz), Hersteller gewährt zuständigen **Behörden Zugang zu Studiendokumentation**, Spezielle Bestimmungen MDD finden sich in Anhang X:

Prüfzweck: Nachweis von Funktion und Sicherheit. "alle einschlägigen Merkmale [...] müssen geprüft werden", Einhaltung der ethischen Grundsätze der "Deklaration von Helsinki" (Weltärztekongress 1964, 1989, 1996 und 2000), Prüfdesign und Prüfvariablen im Prüfplan und Erfassungsbogen, müssen "dem Produkt angemessen" sein, Angemessene Patientenzahl und Auswahlkriterien, Erfassung und Meldung "aller nachteiligen Vorkommnisse", Qualifizierte Prüfärzte oder andere befugte Personen, Schriftlicher, unterzeichneter Prüfbericht mit kritischer Bewertung

Weitere Regelwerke für die Durchführung klinischer Studien

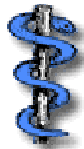
Neben der MDD 93/42/EWG Artikel 15 sowie Anhang VIII und X sind folgende Regelwerke zu berücksichtigen:

EN 540:1993 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen

ISO 14155:1996 Clinical Investigation of Medical Devices

Nationale Gesetze (cave: in Deutschland neues MPG seit 01.01.2002: §§ 19 – 22 für klinische Prüfungen, § 23 für Anwendungsbeobachtungen, § 24 für IVD Leistungsbeurteilungsprüfungen)

[Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community. Note for Guidance by CPMP, 1990.7.11.]



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht VII, 3-02. Dannhorn-Prüfung von Medizinprodukten/22.04.2002/ Seite: 6

[Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline 1 May 1996]

[Entwurf einer Europäischen Direktive zur Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln; Dokument 597PC0369]

Spezielle Anforderungen für Zulassungen in USA und Japan

In jedem Fall ist die ICH GCP die Basis!

Aktuelle Normungsarbeit zur klinische Prüfung

(ISO/TC 194/WG 4 und CEN TC 258/WG2). Die ISO 14155 wird derzeit überarbeitet mit dem Ziel, mittelfristig die EN 540 zu ersetzen, und eine weltweit einheitliche Regelung für Medizinprodukte zu erzielen.

Aktueller Bearbeitungsstatus:

ISO 14155-1 „Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements“ (ISO/CD 14155-1.2:2000)

ISO 14155-2 „Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 2: Clinical investigation plans (EN ISO/CD 14155-2:2000)

Im Sinne des Wiener Abkommens vom 27.06.1991 wird ISO 14155 dem CEN zur Übernahme angeboten werden um "doppelte" Normungsarbeit zu vermeiden. Damit kann die EN 540 zurückgezogen werden (siehe NA FuO M 12 64-98)

Nutzung statistischer Verfahren

In EN 540 Abschnitt 5.3.10 und 5.3.11:

"Where appropriate, statistical methods shall be applied [...], starting with the design of the clinical investigation plan and ending with the final report";

"A description shall be given of the statistical design. The decision on how many subjects are needed (sample size) shall be based on scientific principles, although practical and ethical issues shall need consideration,,"

ISO 14155 Abschnitt 6.4.3.2.i:

„Scientific information, including [...] statistical and other data analysis procedures to be used, rational and validity for using the proposed scheme of analysis“

ISO/DIS 14155-2 Abschnitt 4.7:

„The CIP shall include a description and justification of statistical design, method and analytical procedures to be used. This shall include: [...]“

Anforderungen der FDA an das Studiendesign

Die FDA Guideline "Statistical guidance for clinical trials of non-diagnostic medical devices (January 1996)" fordert: validierte Hauptzielparameter (ggf. Pilotstudie) und statistisch gerechtfertigte Fallzahlen (Prüfung auf Unterschied, Prüfung auf Äquivalenz) sowie ein mit der FDA besprochenes Studiendesign

Elemente der Prüfarztbroschüre

Diese sind im Detail vorgegeben:

Zusammenfassung der relevanten Literatur (Literaturrecherche), Allgemeine Beschreibung des Produktes und seiner Komponenten, Begründung für das vorliegende Design und wissenschaftliche Konzept, Erklärungen zur Funktion, Aufstellung und Pflege / Wartung, Gebrauchsanweisung, vorgesehene Beschriftungen, Benennung der vorgesehenen klinischen Funktion, Zusammenfassung über die verwendeten Materialien, Zusammenfassung aller sicherheitsrelevanter *in vitro*, *ex vivo* und *in vivo* Daten. Benennung

aller tierexperimenteller Untersuchungen, Zusammenfassung aller vorangegangenen klinischen Studien oder jeglicher humaner Anwendungshistorie (z.B. Marktdaten aus anderen Ländern), Liste aller anwendbaren / angewendeten Normen und Richtlinien, Erklärung, dass alle anzuwendenden Gesetze eingehalten werden, Sicherheitserklärung, dass alle Vorkehrungen getroffen wurden, die Gesundheit und Sicherheit der Patienten sicherzustellen.

Elemente des klinischen Prüfplanes

Auch zum Prüfplan liegen exakte Vorgaben vor:

Titel, Grundlage und Rechtfertigung des geplanten Projektes, Technischer / wissenschaftlicher Hintergrund, wissenschaftliche Literatur, Name, Adresse, Qualifikation, Verantwortlichkeit für sämtliche an der Studie beteiligten Parteien (Prüfarzt, Klinik, Institut, Sponsor, Monitor, Statistiker, CRO), Details zum Studiendesign und Rechtfertigung der Zielparame-ter, Behandlungsmaßnahmen, Kontrollen, Follow-up, Patientenzahl, Ein- schluss und Ausschlusskriterien; Rechtfertigung, Patienteneinwilligung, Vorgehensweise, verwendete Dokumente (Aufklärungsblatt, Einwilligungserklärung), Umgang mit uner- wünschten Ereignissen (UEs) und schweren UEs, Meldewesen, Methoden der Doku- mentation; Erfassungsbogen (Case Report Form, CRF, Methoden zur Erfassung der Funktion und Sicherheit des Produktes, Kriterien, die den Erfolg / Misserfolg der Studie festlegen, Kriterien zum Studienabbruch, Kriterien zur Bewertung der Patienten ("per protocol", "intent-to-treat", "drop-outs", "loss to follow-up"), Erfassung von Vorerkrankun- gen und Begleitmedikamenten, Statistische Methoden, Validität und Rechtfertigung

Einholen des Ethikvotums (MPG § 20 (7))

BRD: Auch wenn in der MDD 93/42/EWG eine Studiendurchführung ohne positives Ethikkommission möglich ist (nach Wartefrist von 60 Tagen), sollte man grundsätzlich ein positives Ethikvotum anstreben und ggf. den Prüfplan entsprechend anpassen. Nach MDD und MPG genügt 1 Ethikvotum, auch bei multizentrischen Studien. Geset- zestext MPG § 20 (7): „Bei multizentrischen Studien genügt ein Votum“. Dennoch: Der teilnehmende Prüfarzt ist aber nach Landesrecht verpflichtet, sich durch die Ethikkom- mission seiner Landesärztekammer oder seiner Klinik beraten zu lassen (dazu: neues Gerichtsurteil aus 2001)

USA: Die FDA Auditoren überprüfen insbesondere, ob der aktuelle Prüfplan inklusive sämtlicher Amendments, Patientenaufklärung(en) und Einwilligungserklärung(en) von einer Ethikkommission freigegeben wurde (cave: Versionsvergleich, Datum von Unter- schriften, vollständige Schriftwechsel etc.)

Anzeige der klinischen Prüfung nach MPG § 20 (6)

Die Anzeige von klinischen Prüfungen ist im neuen MPG § 20 (6) festgelegt (siehe auch Medizinprodukteverordnung vom 17.12.1997, § 2 und 11). Die Anzeige erfolgt an die „zuständige Behörde“ (Sitz des Herstellers, Sitz des Leiters der klinischen Prüfung, Sitz des Zentrums, in dem die Studie begonnen wird). Es sind die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegebenen Meldeformula- re zu verwenden. Die nach „altem“ MPG erforderliche Meldung nach § 25 Absatz 1 ist ab 2002 entfallen.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht VII, 3-02. Dannhorn-Prüfung von Medizinprodukten/22.04.2002/ Seite: 8

•Die "zuständige Behörde" sind die verschiedenen Regierungspräsidien für nicht-aktive Produkte, die Gewerbeaufsichtsämter für aktive Medizinprodukte, die Eichämter für Produkte mit Messfunktion (also nicht das BfArM!)

Versicherungsschutz für klinische Prüfungen MPG § 20 (3)

Versicherung „zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Personen in einem in Deutschland zum Geschäftsbetrieb befugten Versicherer“. Der Umfang der Versicherung (Deckungssumme) „muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen“. Todesfall oder dauernde Erwerbsunfähigkeit einer betroffenen Person muss mit mindestens 500.000 Euro abgesichert sein

Qualitätsgesicherte klinische Prüfungen zur Konformitätsbewertung

Wenn eine klinische Prüfung zur Konformitätsbewertung im Sinne der MDD 93/42/EWG erforderlich ist, müssen zuverlässige klinische Daten vorgelegt werden. Die Anwendung von EN 540 / ISO 14155 oder der GCP Richtlinien gewährleistet ein hohes Maß an Qualität und Glaubhaftigkeit der klinischen Daten. Klinische Daten ohne nachgewiesene Qualitätssicherung können von einer Benannten Stelle abgelehnt werden

Durch Outsourcing einer klinischen Prüfung an eine akkreditierte CRO muss die Benannte Stelle die „Konformitätsvermutung“ anstellen. Die Einschaltung einer akkreditierten CRO ist eine Möglichkeit, die Qualität der Studiendurchführung und die Zuverlässigkeit der Daten zu belegen.

Kooperation mit CROs

Bei der zum teil sehr detaillierten Vorgaben und Beachtung diverser Normen ist die Einbindung eines CRO sinnvoll, das folgende Arbeiten übernimmt:

Erstellen des Prüfplanes und Erfassungsbogens, Erfüllen der nationalen und internationalen Bestimmungen, Einholen des Ethikvotums, Anzeige der Studie, Auswahl, Vertrag und Schulung von Prüfärzten, Monitoring und Rohdatenkontrolle, Dateneingabe, statistische Auswertung und klinische Bewertung, Zeit- und Kosten sparender Service für Hersteller. Verkürzte Zeiten bis zur Markteinführung, Der Nachweis hoher Qualitätsstandards unterstützt die internationale Akzeptanz der Studienergebnisse.

Z. B. ist mdt - eine akkreditierte CRO für klinische Studien von Medizinprodukten. Es ist akkreditiert durch die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Medizinprodukten und Arzneimitteln (ZLG), Reg. # ZLG-P-974.98.05-05). hält

Zusammenfassung: Kori-Lindner