



Medizinprodukte in klinischer Prüfung – neue Regularien 2010

Dr. med. C. **Kori-Lindner**, KoLi - Med.-Wiss.-Service, München

Medizinprodukte dürfen nur in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit einer CE-Kennzeichnung versehen sind. Mit der CE-Kennzeichnung dürfen Medizinprodukte nur versehen werden, wenn die Grundlegenden Anforderungen gemäß 4. MPG, unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung erfüllt sind und ein für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenes Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wurde.

Abgrenzung Arzneimittel – Medizinprodukt

Arzneimittel und Medizinprodukte unterscheiden sich in Art und Weise, wie sie ihre medizinische(n) Zweckbestimmung(en) / Wirkung(en) erreichen.

Bei Arzneimitteln ist die Wirkung im Wesentlichen pharmakologischer, immunologischer oder metabolischer Art. Die Prüfung erfolgt auf der Basis von zumeist RCT auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Bei Medizinprodukten beruht die Wirkung im wesentlichen auf mechanischer, physikalischer, chemischer, physikochemischer o. ä. Art. Die Bewertung erfolgt im Hinblick auf den Daten zur Leistungsfähigkeit und Sicherheit, die Zweckbestimmung spezifiziert der Hersteller basierend auf den Indikationen, Kontraindikationen und bekannten Nebenwirkungen, die „sehr genau“ zu beschreiben und zu spezifizieren sind.

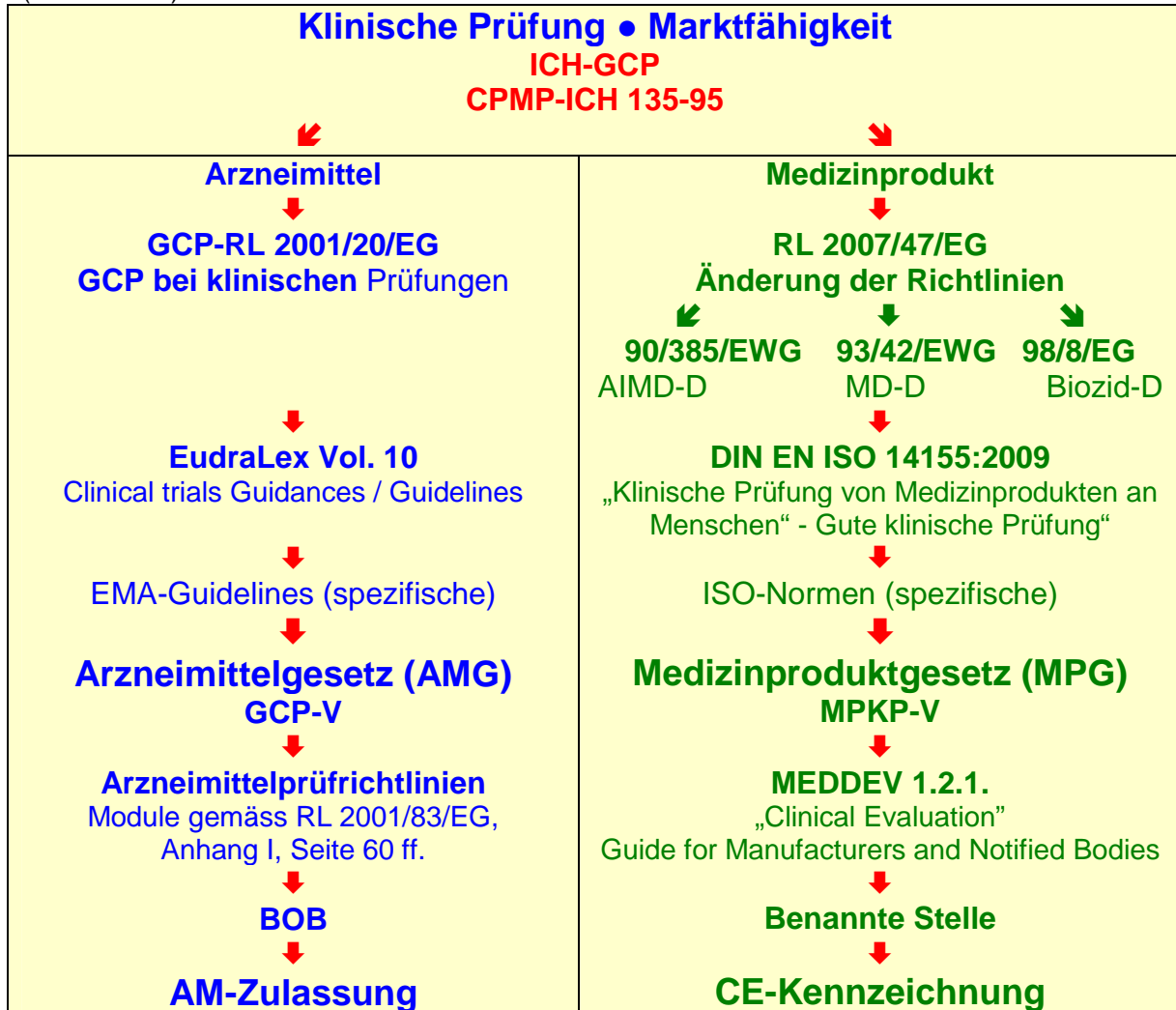
Arzneimittel <ul style="list-style-type: none">• Homogene Produkte und Branche• Anwendertraining wenig intensiv• Vertriebskosten niedrig Zulassungsverfahren nach klinischer Prüfung (Phase I – IV) Bewertungsbasis klinische Studienergebnisse (RCT) zur Substanz, nur zum spezifischen Produkt ggf. AWB	Medizinprodukte <ul style="list-style-type: none">• Heterogene Produkte und Branche• Anwendertraining intensiv• Vertriebskosten hoch Zertifizierungsverfahren nach Konformitätsbewertung (Risikoklassen I – III) Bewertungsbasis „klinische Daten“ aus diversen Quellen, auch zu „gleichwertigen“ Produkten und PMS
--	---

Marktzulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Die Wege zur Marktzulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten sind grundsätzlich vergleichbar, sie weichen in den Details aber erheblich voneinander ab. Für alle MP muss eine klinische Bewertung erstellt und ständig aktualisiert werden. Basis der Bewertung sind klinische Daten aus klinischen Studien und aus der Marktüberwachung. Klinische Studien sind erforderlich, wenn für ein MP klinische Daten nicht verfügbar sind und insbesondere bei risikoreichen Produkten der Klasse III oder Implantaten.



Medizinprodukte dürfen nur in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit einer CE-Kennzeichnung versehen sind. Mit der CE-Kennzeichnung dürfen Medizinprodukte nur versehen werden, wenn die „grundlegenden Anforderungen“ gemäß MPG erfüllt sind und ein für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenes Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wurde. Abb. 1, **Klinische Prüfung und Marktfähigkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten** (Kori-Lindner)



Die Leistungsbewertung von Medizinprodukten und die Rahmenbedingungen für klinische Prüfungen (KP) von Medizinprodukten (MP) haben sich in 2010 grundlegend verändert, da eine Angleichung an das Arzneimittelrecht vollzogen wurde. Diese geht zurück auf die Implementation der Richtlinie 2007/47/EG (zur Änderung der RL 90/385/EWG zur Angleichung der Rechtsvorschriften über aktive implantierbare medizinische Geräte (AIMDD), der RL 93/42/EWG über Medizinprodukte (MDD) sowie der RL 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten) in deutsches Recht, d. h. in das 4 Medizinproduktegesetz (MPG) und die Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKP-V). Zeitgleich wurde die Guidance MEDDEV 2.7.1. (Rev.3) „Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies“ auch für Deutschland ab 21.03.2010 verbindlich und die aktualisierte DIN EN



KoLi

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

ISO 14155:2009 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute klinische Praxis“ aus 2009 als deutscher Entwurf 2010 veröffentlicht.

Die Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte – MDD, betrifft z.B.: aktive, nichtimplantierbare und nichtaktive Medizinprodukte wie Augenklappen, Bandagen, ärztliche Instrumente, Implantate (z.B. künstl. Gelenke), Knochenersatzmaterial, Intraokularlinsen, Zahnfüllungswerkstoffe, Röntgengeräte, Kondome, usw..

Die Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte – AIMDD, betrifft z.B.: Herzschrittmacher, Insulinpumpen, usw.. Die Richtlinie 98/79/EG über In vitro-Diagnostika – IVDD, betrifft z.B.: Schwangerschaftstests, Harnteststreifen, Reagenzien zur Bestimmung von HIV, Hepatitis, Blutwerten etc.,

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MP)

Laut RL 93/42/EWG und MPG muss die Eignung eines Medizinproduktes für den vorgesehenen Verwendungszweck unter Berücksichtigung der vorgegebenen Leistungsmerkmale und Risiken durch eine Klinische Bewertung auf der Basis von klinischen Daten und/oder Daten aus der Marktüberwachung belegt werden.

Der rechtliche Rahmen für KP von Medizinprodukten wurde erweitert und präzisiert. Neu ist die Fokussierung auf den GCP-Standard (ICH-GCP-Leitlinie und EU-GCP-Richtlinie), die in die MP-Richtlinie 2007/47/EG eingingen und umgesetzt wurden in das 4. MPG sowie die MPKP-V. Für die praktische Durchführung der KP sind zusätzlich die harmonisierten Normen insbs. die DIN EN ISO 14155:2009 „zur klinischen Prüfung - Gute klinische Praxis“ und die EU-Leitlinie MEDDEV 2.7.1 (Rev. 3, anzuwenden ab 21.03.2010) zu berücksichtigen.

MP-Prüfungen in Deutschland müssen somit gemäß MPG sowie MPKP-V **und** gemäß der relevanten Standards durchgeführt werden. Die ICH-GCP-Leitlinie ist genereller Standard, die DIN EN ISO 14155:2009 ist die verbindliche harmonisierte Norm für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten, wobei die Vorgaben der Guidance MEDDEV 2.7.1 zu berücksichtigen sind.

Richtlinie 2007/47/EG

Mit der übergeordneten RL 2007/47/EG wurden die bestehenden EU-Richtlinien zu Medizinprodukten aktualisiert. Sie war Basis zur Revision des MPG und Erstellung der MPKP-V. Die wesentlichen Neuerungen der RL 2007/47/EG sind die neue Klassifizierung bzw. Reklassifizierung, Änderungen im Konformitätsbewertungsverfahren, die klinische Bewertung und grundlegende Anforderungen sowie das umfassende Qualitätssicherungssystem mit Einbindung der Risikoanalyse(n), neue Definitionen, Einführung des europäischen Bevollmächtigten und der europäischen Datenbank.

Harmonisierte Normen / Leitlinien

Die harmonisierten Normen werden von Fachexperten erstellt, einem Begutachtungs- und Abstimmungsprozess unterworfen und darauf basierend für gültig erklärt. Sie sind der aktuelle Stand von Technik und Wirtschaft. Sie sind rechtlich wohl nicht verbindlich, aber es ist ratsam diese Normen zu befolgen, denn es besteht die „Vermutungswirkung“ nach § 8 MPG Abs. 1.

Die weltweiten ISO-Normen (ISO - International Organization for Standardization) sind größtenteils als Deutsche Industrie Norm (DIN) unter gleicher Nummer über-

Dr. med. Claus Kori-Lindner

KoLi – Med.-Wiss.-Service; Metten Str. 11; D-80638 München

Tel.: +49(0)89-53 80 194; E-Mail: kori-lindner@t-online.de; Homepage: www.kori-lindner.de



nommen und definieren Grundlagen und Begriffe zu spezifischen Qualitätsmanagementsystemen.

DIN EN ISO 14155, 2009

Die DIN EN ISO 14155: 2009 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis“ stimmt inhaltlich mit der ICH-GCP-Leitlinie und RL 2001/20/EG weitgehend überein. Sie beschreibt die Anforderungen an Planung, Methodik und Qualitätssicherung von klinischen Prüfungen mit MP für alle Phasen der Entwicklung und legt fest, dass SOPs für alle Tätigkeiten im Rahmen der MP-Prüfungen vorliegen müssen. Die Inhalte sind aber in einigen Punkten detaillierter dargestellt. Der Norm ist eine umfangreiche Liste an Begriffen (43 Begriffe) vorangestellt, die über die ICH-GCP-Leitlinien-Liste hinausgeht, angefangen von „unerwünschte Wirkung des Produkts (ADE / AE)“ bis hin zu „schutzbedürftige Versuchsperson“. Die Schwerpunkte der Norm sind: 4. Ethische Erwägungen, 5. Planung der klinischen Prüfung, 6. Durchführung der Prüfung, 7. Aussetzung, Beendigung und Abbruch der klinische Prüfung, 8. Verantwortlichkeiten des Sponsors und 9. Verantwortung des Prüfleiters. Für die Überwachung der klinischen Prüfung vor Ort (Monitoring) sind von Bedeutung die Punkte: 5.7 Überwachungsplan, 6.3 Überwachung des Prüfortes, 8.2.4 Überwachung, 8.2.4.2 Qualifikationen des Monitors, 8.2.4.3 Bewertung der Prüforte, 8.2.4.4 Erstbesuch des Prüfortes, 8.2.4.5 Routinemäßige Vor-Ort-Besuche des Monitors, 8.2.4.6 Aktivitäten bei Beendigung, 8.2.4.7 Monitoringberichte und 8.2.5 Bewertung der Sicherheit. Für Planung, Durchführung und Abschluss der Prüfung sind die folgenden Anhänge unbedingt zu befolgen: Anhang A „Klinischer Prüfplan“, Anhang B „Prüferbroschüre“, Anhang C „Prüfbögen“ und Anhang D „Klinischer Prüfbericht“.

DIN-EN ISO 14155:2009 - Inhalte

1. Anwendungsbereich
2. Normative Verweisungen
3. Begriffe
4. Ethische Erwägungen
5. Planung der klinischen Prüfung mit 11 Hauptunterpunkten
6. Durchführung der Prüfung
7. Aussetzung, Beendigung und Abbruch der klinische Prüfung
8. Verantwortlichkeiten des Sponsors
9. Verantwortung des Prüfleiters

Anhänge

- A (normativ) Klinischer Prüfplan mit 16 Hauptunterpunkten
- B (normativ) Prüferbroschüre (IB)
- C (informativ) Prüfbögen (CRF)
- D (informativ) Klinischer Prüfbericht
- E (informativ) Wesentliche Dokumente der klinischen Prüfung
- F (informativ) Entscheidungsbaum für die Klassifizierung von unerwünschten Ereignissen

Tabellen zur Überwachung (E.1 Vor der Prüfung, E.2 Während der Prüfung, E.3 Nach der Prüfung). Darüber hinaus gibt es einen Entscheidungsbaum zur Berichterstattung bei einem unerwünschten Ereignis und Literaturhinweise.

MEDDEV 2.7.1. (Rev. 3, Rev. 4 in Vorbereitung)



Die MEDDEV 2.7.1 „Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies“ wurde von der EU-Kommission als praktische Hilfe zur Leistungsbewertung eines MP erstellt. In ihr sind Methodik und Vorgaben zur klinischen Bewertung sowie die Kriterien, die bei der klinischen Prüfung zu berücksichtigen sind, dargelegt. Wie der Titel ausdrückt, wendet sie sich an MP-Hersteller und die benannten Stellen, die für die Leistungsbewertung und CE-Kennzeichnungsvergabe zuständig sind.

Die Klinische Bewertung basiert auf der Analyse klinischer Studien, die für das betreffende Produkt durchgeführt wurden. Dabei müssen laut MEDDEV 2.7.1 alle relevanten Dokumente, die nach DIN EN ISO 14155:2009 zur Durchführung einer klinischen Studie notwendig sind, herangezogen werden. Die Klinische Bewertung kann auch auf dem Literaturweg durchgeführt werden, wozu auch folgende Quellen herangezogen werden können: publizierte und/oder nicht-publizierte Daten über Markterfahrungen mit dem betreffenden oder einem nachweislich vergleichbaren Medizinprodukt, Leitlinien der Fachgesellschaften, Informationen von Behörden, unpublizierte Daten.

MEDDEV 2.7.1.Inhalte

- 1.0 *Introduction*
- 2.0 *Scope*
- 3.0 *References*
- 4.0 *Definitions*
- 5.0 *General principles of clinical evaluation*
- 6.0 *Sources of data/documentation used in a clinical evaluation (Stage 1)*
- 6.1 *Data generated through literature search*
- 6.2 *Data generated through clinical experience*
- 6.3 *Data from clinical investigations*
- 7.0 *Appraisal of clinical data (Stage 2)*
- 8.0 *Analysis of the clinical data (Stage 3)*
- 9.0 *The Clinical Evaluation Report*
- 10.0 *The role of the notified body in the assessment of clinical evaluation data*
- 10.1 *Examination of design dossier*
- 10.2 *Evaluation as part of the quality system procedure*
- 10.3 *Notified body specific procedure and expertise*

Appendices

- A: *A possible format for the literature search report*
- B: *A possible methodology for documenting the screening and selection of literature within a literature search report*
- C: *Some examples to assist with the formulation of criteria*
- D: *A possible method of appraisal*
- E: *A possible format for a clinical evaluation report*
- F: *Clinical evaluation checklist for Notified Bodies*

4. MPG-Änderungs-Gesetz

Mit dem 4. MPG erfolgte der Wechsel vom Anzeigeverfahren zum obligatorischen Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde und dem Zustimmungsverfahren bei der Ethikkommission (analog dem AMG). Ein Verstoß gegen diese Regelungen ist strafbewehrt: „Mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer [...] entgegen § 20 Abs. 7 Satz 1 eine klinische Prüfung durchführt“ (MPG § 41 Nr. 4). Neu sind die Begriffe analog AMG: Sponsor, Prüfer, Haupt-



prüfer und LKP, der „Sponsorprüfer“ und die Definition „klinische Daten“ wurden eingefügt.

Die Zuständigkeiten der Landes- und Bundesbehörden sind abgegrenzt und geregelt. Die Überwachung erfolgt nach bundeseinheitlichen Vorgaben. Analog dem AMG sind jetzt: Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung oder der zustimmenden Bewertung, sowie Änderungen nach Genehmigung von klinischen Prüfungen. Die Durchführung der KP erfolgt analog AMG und RL 90/385/EWG sowie der RL 93/42/EWG und der einschlägigen Normen (DIN EN ISO 14155:2009). Die Meldungen über Beendigung / Abbruch von klinischen Prüfungen sowie die Ausnahmen zur klinischen Prüfung entsprechen dem AMG. Bei der klinischen Prüfung mit Schwangere sind neu besondere Voraussetzungen zu beachten.

Neben dem MPG erfolgten weitere relevante Änderungen in der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPS-V) bzgl. der Definition und Meldung von unerwünschten Ereignissen im Rahmen von klinischen Prüfungen.

4. MPG - Inhalte

Das 4. MPG hat eine neue **Inhaltsübersicht und neue Titel** im vierten Abschnitt: „Klinische Bewertung, Leistungsbewertung, klinische Prüfung, Leistungsbewertungsprüfung“ und ist in vielen Abschnitten wortgleich den entsprechenden Passagen im 15. AMG:

- § 19 *Klinische Bewertung, Leistungsbewertung (spezifisch für Medizinprodukte)*
- § 20 *Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung*
- § 21 *Besondere Voraussetzungen zur klinischen Prüfung*
- § 22 *Verfahren bei der Ethik-Kommission - analog AMG*
- § 22a *Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde - analog AMG
(Bei geringem Sicherheitsrisiko kann zuständige Bundesoberbehörde aber von der Genehmigung absehen)*
- § 22b *Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung oder der zustimmenden Bewertung - analog AMG*
- § 22c *Änderungen nach Genehmigung von klinischen Prüfungen - analog AMG*
- § 23 *Durchführung der klinischen Prüfung - analog AMG und
Richtlinie 90/385/EWG bzw. Richtlinie 93/42/EWG..*
- § 23a *Meldungen über Beendigung / Abbruch von klinischen Prüfungen - analog AMG*
- § 23b *Ausnahmen zur klinischen Prüfung - analog AMG*
- § 24 *Leistungsbewertungsprüfung (spezifisch für Medizinprodukte)*

Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKP-V)

Die MPKP-V geht u.a. ausführlich auf die Antragstellung, Bewertungs- und Genehmigungsverfahren durch die Bundesoberbehörde bzw. Ethik-Kommission (analog dem AMG) ein. Neu sind die Verfahren bei KP und Leistungsbewertungsprüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko, Änderungen, Anforderungen an Prüfer sowie die Durchführung der klinischen Prüfung, Leistungsbewertungsprüfung und Überwachung. Die MPKP-V ist nicht so detailliert und umfangreich wie die GCP-V für Arzneimittel, nimmt jedoch explizit Bezug auf die weit detailliertere Norm ISO EN DIN 14155:2009 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen“, als Richtschnur zur klinischen Prüfung und die MEDDEV-Leitlinie 2.7.1, die beide zu berücksichtigen sind.

Die neuen Regelungen bei klinischen Prüfungen bzgl ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede gemäß AMG (GCP-V) – MPG (MPKP-V) sind in Tab. 1 beispielhaft dargestellt.

MPKP-V - Inhalte



- § 1 Anwendungsbereich
- § 2 Kennzeichnung
- § 3 Antragstellung durch Bundesoberbehörde und Bewertung durch Ethik-Kommission
- § 4 Ergänzende Informationen der Genehmigungsbehörden
- § 5 Bewertungsverfahren
- § 6 Genehmigungsverfahren
- § 7 Verfahren bei klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen von MP mit geringem Sicherheitsrisiko
- § 8 Änderungen
- § 9 Anforderungen an Prüfer
- § 10 Durchführung der klinischen Prüfung und Leistungsbewertungsprüfung
- § 11 Überwachung

Klinische Prüfung (MPG § 20, § 21)

Die allgemeinen Voraussetzungen zur klinischen Prüfung nach MPG § 20 - § 22c sind weitgehend analog dem AMG. Sie sind insbesondere eine ärztlich vertretbare Positive Risiko-Nutzen-Abwägung, die Aufklärung durch einen Arzt und Einwilligung des Patienten inkl. datenschutzrechtlicher Einwilligung. Die KP muss von qualifizierten und spezialisierten Ärzte / sonstige qualifizierte Personen in geeigneter Einrichtung (Prüfstelle) erfolgen. Der Prüfplan soll dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und entsprechend den Vorgaben der ISO EN DIN 14155:2009 erstellt werden, wobei die RL 93/42/EWG (alle anderen MG) insbs. Anhang X (Nr. 2. 3 - angemessener Prüfplan) ggf. RL 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte zu beachten sind. Das Prüfprodukt muss einer biologischer Sicherheitsprüfung und/oder sicherheitstechnischen Unbedenklichkeitsprüfung unterzogen sein und eine Probandenversicherung bestehen. Bei den besonderen Voraussetzungen sind die Minderjährigen und Schwangere (!) hervorgehoben. Mit der Ergänzung und den Ausführungen zu KP bei Schwangeren unterscheidet sich das MPG wesentlich vom AMG.

Für die Ausnahme einer klinischen Prüfung (MPG § 23b) muss das MP bereits eine CE-Kennzeichnung tragen, sowie gemäß seiner Zweckbestimmung eingesetzt werden und es dürfen keine zusätzlichen invasiven oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt werden.

Tab. 1. **Regelungen bei klinischen Prüfungen** (Beispiele)

Gemeinsamkeiten / Unterschiede gemäß AMG (GCP-V) – MPG (MPKP-V)

	15. AMG in Kraft: 23.07. 2009	4. MPG in Kraft: 21.03. 2010
Wirkung	pharmakologisch, immunologisch, metabolisch	mechanisch, physikalisch, chemisch, physikochemisch
Regelungen Klinische Prüfung	§ 40 – 42 ICH-GCP	§ 20 – 23b ICH-GCP
Antragstellung	direkt an BOB und EK	über DIMDI an BOB, EK
Ethikkommission	Zustimmung EK nach Landesrecht	Zustimmung EK nach Landesrecht
Bundesoberbehörde	Genehmigung	Genehmigung
Anzeige (Studie/Prüfer)	§ 67	§ 25



Meldung von UE (Nebenwirkungen)	§ 63b gemäß GCP-V	§ 29 gemäß MPS-V
Studiendurchführung	gemäß GCP-V	gemäß MPKP-V, DIN EN ISO 14155, MEDDEV 2.7.1
Studienvoraussetzungen	Pharmakologisch-toxikologische Prüfung	Biologische Sicherheitsprüfung / Sicherheitstechnische Unbedenklichkeit
Voraussetzungen	Versicherung in EU/EWR	Versicherung in Deutschland
Prüfplan	gemäß GCP-V	gemäß ISO 14155 (Anhang A)
Aufklärung / Einwilligung	keine, wenn kein Aufschub möglich, aber Nachholen der Einwilligung erforderlich	keine, wenn kein Aufschub möglich. Bei volljährigen Einwilligungsunfähigen, wenn vorher keine „Erklärung“ möglich.
Mündliche Einwilligung	Mündliche Einwilligung Nur bei „Nicht schreibfähigen“: unter Zeugen möglich	Mündliche Einwilligung Generell: unter Zeugen möglich
Einwilligungswiderruf	Widerruf jederzeit möglich, schriftlich oder mündlich. Kontaktstelle!	Widerruf jederzeit möglich. Keine weitere Regelung
Risiken und Belastungen bei Minderjährigen und Erwachsenen (EW)	Möglichst wenige Belastungen und andere vorhersehbare Risiken bei Minderjährigen und einwilligungsunfähigen EW. Minimales Risiko und minimale Belastung bei kranken Minderjährigen	Keine Regelung
Alternative Forschungsmöglichkeiten	Bei gesunden und kranken Minderjährigen und einwilligungsunfähigen EW dürfen klinische Prüfungen an einwilligungsfähigen EW keine Alternative sein. Die Forschung muss zur Bestätigung von Daten unbedingt erforderlich sein	Bei Minderjährigen darf klinische Prüfung an EW keine Forschungsalternative sein. Für einwilligungsunfähige EW: keine Regelung
Schwangere / stillende Frauen	Keine Regelung Es gelten die Grundsätze für ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung Arzneimitteln generell	Muss bestimmt und indiziert sein zum Verhüten, Erkennen, Heilen, Lindern bei Schwangeren / Stillenden oder dem ungeborenen Kind Keine unververtretbaren Risiken für das ungeborene Kind. Notwendige Daten an Schwangeren / Stillenden ausschließlich nur durch die Prüfung erhaltbar!



KoLi

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

Monitoring / Monitor gemäß DIN EN ISO 14155:2009

Der Monitor ist mit seinen Aufgaben und seiner Qualifikationen unter den Stichworten Überwachung (Pt. 8 ff.) erstmals in einem deutschen Papier beschrieben. Bisher liegen zum Monitoring international nur die Ausführungen in der ICH-GCP-Leitlinie (Kap. 5.18 - Monitoring) und der FDA – Guidance for Industrie - Guideline for the Monitor of clinical Investigations ((FDA: 21 CFR 10.92 von 1998) vor.

Qualifikationen des Monitors gemäß ISO 14155, Pt. 8.2.4.2:

Monitore müssen qualifiziert sein aufgrund ihrer Ausbildung und Erfahrung sowie des wissenschaftlichen und/oder klinischen Wissens in Zusammenhang mit dieser Norm. Monitore müssen erfahren sein im Gebrauch des/der Prüfprodukts/Prüfprodukte, den relevanten Anforderungen, dem Prüfplan und der Einverständniserklärung. Monitore müssen geschult sein bzgl. klinischer Qualitätssicherung, dem Qualitätskontrollsystem des Sponsors und aller bestimmten Verfahren für das Monitoring einer bestimmten klinischen Prüfung. Die Ausbildung / Schulung ist in den Akten des Sponsors zu dokumentieren!

Risikobewertung / Risikomanagement

Die KP eines Medizinproduktes darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange 1. die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinproduktes für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind, (Positive Risiko-Nutzen-Abwägung). Risikobewertung und Risikomanagement gemäß der MEDDEV 2.7.1 (Nr. 4.2) sind ein integrierter Bestandteil der technischen Dokumentation und müssen mit dem Antrag zu einer klinischen Prüfung vorgelegt werden. Sie umfassen gemäß Medizinproduktegesetz und RL 93/42/EWG die Analyse, Bewertung und Risiko-Beherrschung durch das Maßnahmenmanagement. Risikobewertung und Risikomanagement basieren auf der DIN EN ISO 14971 (Stand 10. 2009), die die bisherige DIN EN 1441 "Medizinprodukte - Risikoanalyse" ersetzt. In dieser Norm sind auch alle relevanten Definitionen und Begriffe detailliert aufgeführt. (Hinweise zu Anwendung / Durchführung im Internet unter: <http://www.iso-14971.de/>).

Erst die Risikoanalyse ermöglicht eine Abschätzung, ob die vorliegenden klinischer Daten ausreichend sind und beantwortet die Frage, ob klinische Studien für das neue MP in welchem Umfang notwendig sind. Bei der Risikoanalyse sind oft weitere anwendbare Normen zu beachten wie z.B. die EN 60601-1-4 (Software-Risiken, Computerstörungen), EN ISO 10993 (biologische Risiken) und/oder viele andere. Die nach dem jeweiligen spezifischen Normen sind im Internet zu finden unter: Bekanntmachung der Fundstellen von Normen gemäß § 3 Nummer 18 des Medizinproduktegesetzes (MPG) unter dem Link: <http://www.mtd.de/cms/images/stories/normen.pdf> oder <http://www.kori-lindner.de/pharma-themen/medizinprodukte>).

Änderungen in der MPSV

In der Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung (MPSV) wurden neue relevante Definitionen für die klinische Prüfung aufgenommen, wie "schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis – UE (§ 2 Nr. 5) und „ungewolltes Ereignis, welches unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Probanden, Anwenders oder sonstigen Person (!) im

Dr. med. Claus Kori-Lindner

KoLi – Med.-Wiss.-Service; Metten Str. 11; D-80638 München

Tel.: +49(0)89-53 80 194; E-Mail: kori-lindner@t-online.de; Homepage: www.kori-lindner.de



KoLi

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

Rahmen einer genehmigungspflichtigen klinischen Prüfung geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte, ohne zu berücksichtigen, ob das Ereignis vom MP verursacht wurde, ohne zu berücksichtigen, ob das Ereignis vom Medizinprodukte verursacht wurde". Eine Kausalität ist hier nicht von Belang!

Wichtig sind Definition und Handhabung eines „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses – SUE in einer klinischer Prüfung (3c Nr. 5). Dieses muss der zuständigen Bundesoberbehörde von Sponsor **und** Prüfer oder Hauptprüfer gemeldet werden. Der Sponsor hat, wenn die Prüfung auch in anderen EU-Staaten durchgeführt wird, dem BfArM auch über SUE aus diesen anderen EU-Staaten zu unterrichten!

Alle relevanten aktuellen Regularien (Stand: Nov.2010) finden Sie im Internet zusammengefasst auf der KoLi-Website unter dem Link:

<http://www.kori-lindner.de/pharma-themen/medizinprodukte>.

Inhaus-Seminar - Medizinprodukte in der klinischen Prüfung

Seminarinhalte

Abgrenzung Arzneimittel – Medizinprodukt

Unterschiede der klinischen Prüfung - AMG vs. MPG

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen von Medizinprodukten

RL 2007/47/EG umgesetzt in **4. MPG, MPKP-V** sowie in

RL 90/385/EWG (implantierbare MP)

RL 93/42/EWG (alle anderen MG)

RL 98/8/EG (Biozid-Produkte)

DIN EN ISO 14155 (Neu 2009, deutscher Entwurf 2010)

„Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen, Gute klinische Praxis“

MEDDEV 2.7.1. (Rev. 3, anzuwenden ab 21.03.2010)

„Clinical Evaluation - A Guide for Manufacturers and Notified Bodies“

DIN EN ISO 13485 - Qualitätsmanagementsystem

DIN EN ISO 14971 - Risikomanagement

4. Medizinproduktegesetz (MPG, insbs. §20 - §23)

Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKP-V)

Diskussion zu den einzelnen Punkten.

Seminardauer: ca. 4 1/2 Std.

Seminar im Internet: <http://www.kori-lindner.de/seminare/medizinprodukte>

Termine auf Anfrage bei: Dr. med. C. Kori-Lindner



KoLi - Med.-Wiss.-Service

Mettenstr. 11

80638 München

Tel: +49(0)89-5380194

Fax: +49(0)8951450839

E-Mail: kori-lindner@t-online.de

Website: www.kori-Lindner.de

Dr. med. Claus Kori-Lindner

KoLi – Med.-Wiss.-Service; Metten Str. 11; D-80638 München

Tel.: +49(0)89-53 80 194; E-Mail: kori-lindner@t-online.de; Homepage: www.kori-lindner.de