



## Medizinprodukte in klinischen Prüfungen – Parallelen zu Arzneimittelstudien

### Abgrenzung Arzneimittel – Medizinprodukt

Arzneimittel und Medizinprodukte unterscheiden sich in der Art und Weise, wie sie ihre Wirkungen entfalten und so ihre medizinischen Zweckbestimmungen erreichen.

Bei Arzneimitteln ist die Wirkung im wesentlichen pharmakologischer, immunologischer oder metabolischer Art. Der Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfolgt zumeist auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (Randomised Controlled Trials – RCT).

Bei Medizinprodukten beruht die Wirkung im wesentlichen auf mechanischer, physikalischer, chemischer, physikochemischer oder ähnliche Art. Die Zweckbestimmung spezifiziert der Hersteller und nennt Indikationen und Kontraindikationen; die Bewertung erfolgt auf der Basis von Daten zur Leistungsfähigkeit und Sicherheit, die genau zu beschreiben und zu spezifizieren sind (Tabelle 1).

Tabelle 1: Abgrenzung Arzneimittel – Medizinprodukt	
<b>Arzneimittel (AM)</b>	<b>Medizinprodukte (MP)</b>
Homogene Produkte	Heterogene Produkte
Anwendertraining wenig intensiv	Anwendertraining intensiv
Zulassung auf der Basis der Ergebnisse klinischer Prüfungen (Phase I – IV)	Zertifizierungsverfahren nach Konformitätsbewertung (Risikoklassen I-III)
Bewertungsbasis: Ergebnisse klinischer Prüfungen (RCT) mit dem spezifischen Produkt; ggf. Anwendungsbeobachten (AWB)	Bewertungsbasis: klinische Daten aus diversen Quellen, auch aus Post-Marketing Surveillance Studien (PMS-Studien) und der Anwendung „gleichwertiger“ Produkte
Vertriebskosten niedrig	Vertriebskosten hoch

### Der rechtliche Rahmen für klinische Prüfungen

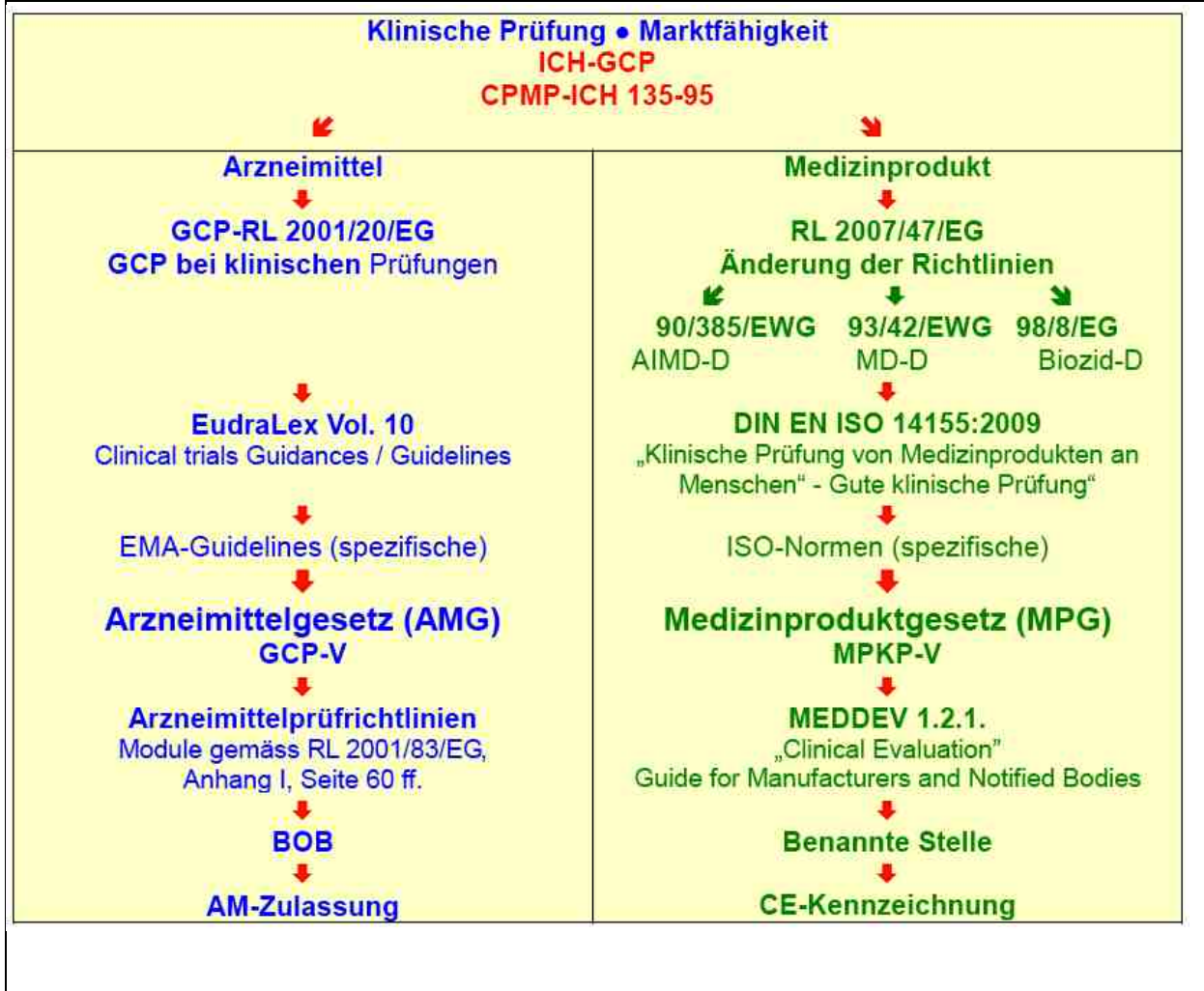
Die Wege zur Marktzulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten sind grundsätzlich vergleichbar, in ihren Details weichen sie aber erheblich voneinander ab.

Medizinprodukte dürfen nur in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit einer CE-Kennzeichnung versehen sind. Mit dieser CE-Kennzeichnung dürfen Medizinprodukte nur versehen werden, wenn die „grundlegenden Anforderungen“ gemäß Medizinproduktegesetz (MPG) erfüllt sind und ein für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenes Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wurde (Abbildung 1).

Für alle Medizinprodukte muss eine klinische Bewertung erstellt und ständig aktualisiert werden. Basis der Bewertung sind klinische Daten aus klinischen Prüfungen und aus der Marktüberwachung. Klinische Prüfungen sind erforderlich, wenn für ein Medizinprodukt anderweitig keine klinischen Daten verfügbar sind und insbesondere bei risikoreichen Produkten der Klasse III und Implantaten.



**Abbildung 1. Klinische Prüfung und Marktfähigkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten** (nach Kori-Lindner 2011)



Den neuen rechtlichen Rahmen für klinische Prüfungen von Medizinprodukten bilden die nachfolgend genannten Regularien:

- ICH-GCP bzw. die Leitlinie CPMP/ICH/135/95) als Standard für die Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice – GCP)
- EU-RL 2007/47/EG, die mit dem 4. MPG mit der ‚Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten‘ (MPKP-V) für Deutschland umgesetzt wurde sowie in die EU-RL 93/42/EWG insbesondere Anhang X (Nr. 2, 3) und die EU-RL 90/385/EWG insbesondere Anhang VII (Nr. 2, 3) eingegangen ist
- Die harmonisierte Norm DIN EN ISO 14155:2009 ‚Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen‘ (deutscher Entwurf 2010)
- Die EU ‚Guidelines on Medical Devices‘ – MEDDEV 2.7.1 Rev. 3 ‚Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies‘ (Rev. 3 ist seit 21.03.2010 anzuwenden).



MEDDEV 2.7.1 Rev. 3 wurde von der EU-Kommission als praktische Hilfe zur klinischen Bewertung erstellt; sie gibt Herstellern und Benannten Stellen Hinweise zu Vorgehen und Methodik bei der Durchführung einer klinischen Bewertung und definiert Kriterien, die dazu relevant sind. Demnach müssen alle Dokumente herangezogen werden, die gemäß DIN EN ISO 14155:2009 zur Durchführung einer klinischen Studie notwendig sind.

Die EU-Leitlinien, die harmonisierten Normen und die Gemeinsamen Technischen Spezifikationen sind nicht direkt rechtsverbindlich, sie sind aber entsprechend der „Vermutungswirkung“ nach § 8 MPG „[...] in der Regel einzuhalten“.

Laut EU-RL 93/42/EWG und MPG muss die Eignung eines Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck unter Berücksichtigung der vorgegebenen Leistungsmerkmale und Risiken durch eine klinische Bewertung belegt werden. Ebenso muss eine Beurteilung von unerwünschten Wirkungen erfolgen. Dies kann insbesondere über die Auswertung der Dokumente und Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anhand aktueller Daten aus der wissenschaftlichen Literatur oder Daten der Marktbeobachtung (ggf. Post Marketing Surveillance Studien – PMS-Studien) erfolgen.

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



## **EU-RL 2007/47/EG**

Mit der EU-RL 2007/47/EG wurden alle bisherigen EU-Dokumente zu Medizinprodukten ergänzt bzw. aktualisiert (s.o.). Die wesentlichen Neuerungen betreffen u.a. die neue Klassifizierung bzw. Reklassifizierung, Änderungen im Konformitätsbewertungsverfahren inklusive Labeling, die klinische Bewertung und die grundlegenden Anforderungen sowie das umfassende Qualitätsmanagementsystem (QMS) mit Einbindung der Risikoanalyse, der neuen Definitionen von Medizinprodukten, der Einführung des europäischen Bevollmächtigten und der europäischen Datenbank.

Die EU-RL 2007/47/EG bildete die Basis für die durchgeführte Revision des MPG und für die Erstellung der MPKP-V.

## **Harmonisierte Normen**

Harmonisierte Normen stellen den jeweils aktuellen Stand von Technik und Wirtschaft dar. Abweichungen sind nur mit robuster Begründung möglich. Die Normen werden von Fachexperten erstellt, einem Begutachtungs- und Abstimmungsprozess unterworfen und darauf basierend für gültig erklärt. Sie sind qualifizierte Empfehlungen, deren Anwendung freiwillig aber nachdrücklich empfohlen ist. Sie sind die Voraussetzung für die Lösung technischer und wirtschaftlicher Aufgaben.

Die weltweit gültigen ISO-Normen (ISO – International Organization for Standardisation) sind größtenteils als Deutsche Industrie Normen (DIN) unter gleicher Nummer übernommen worden 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‘ ist äquivalent zur ICH-GCP-Leitlinie und EU-RL 2001/20/EG, stimmt mit diesen inhaltlich weitgehend überein, ist jedoch in einigen Punkten detaillierter. Sie beschreibt die Anforderungen an Planung, Methodik und Qualitätssicherung von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten für alle Phasen der Entwicklung. Ein wesentlicher Grundsatz lautet, dass Standard Operating Procedures (SOPs) für alle Tätigkeiten im Rahmen der Medizinprodukt-Prüfungen vorliegen müssen. Das Fehlen einer SOP verstößt gegen die Norm-Anforderungen.

Gegenüber DIN EN ISO 14155-1 und DIN EN ISO 14155-2 aus 2003 (insgesamt 42 Seiten) hat die neue DIN EN ISO 14155 aus 2009 (über 60 Seiten) die DIN EN ISO 14155-2 (Prüfplan) integriert und neue Definitionen eingefügt. Es erfolgte eine Anpassung an die „Gute klinische Praxis“ gemäß ICH-GCP und EU-GCP-Richtlinien. Neu sind die Kapitel über Verantwortlichkeiten von Sponsor, Monitor und Prüfer. Die essentiellen Dokumente sind als weiteres Kapitel im Annex E analog der ICH-GCP Leitlinie aufgelistet, aber um zahlreiche Punkte erweitert. Zwischen Beanstandung und unerwünschtem Ereignis (Adverse Event – AE) wird differenziert.

Der DIN EN ISO 14155 Norm ist eine Liste mit Begriffserklärungen (43 Begriffe) vorangestellt, die umfangreicher als die ICH-GCP-Leitlinien-Liste ist – Beispiele: „unerwünschte Wirkung des Produkts (ADE / AE)“ oder „schutzbedürftige Versuchsperson“.

Die Schwerpunkte der Norm betreffen: 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 folgende Punkte von Bedeutung: 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. Zudem wird ein Entscheidungsbaum zur Berichterstattung bei einem unerwünschten Ereignis geboten.

Für Planung, Durchführung und Abschluss der Prüfung sind die folgenden Anhänge gewissenhaft zu befolgen: Anhang A „Klinischer Prüfplan“, Anhang B „Prüferbroschüre“, Anhang C „Prüfbögen“ und Anhang D „Klinischer Prüfbericht“.

## DIN-EN ISO 14155: 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
- Literaturhinweise und Tabellen zur Überwachung (E.1 – Vor der Prüfung, E.2 – Während der Prüfung, E.3 – Nach der Prüfung).

## Gesetz über Medizinprodukte (MPG)

Für die klinische Prüfung von Medizinprodukten erfolgte der Wechsel vom Anzeigeverfahren zum Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde (BOB) entsprechend dem 4. MPG-Änderungsgesetz zum 21. März 2010. Bei geringem Sicherheitsrisiko kann die zuständige BOB auf Antrag von einer Pflicht zur Genehmigung einer klinischen Prüfung absehen. Das Verfahren bei der Ethik-Kommission (EK) zur Zustimmung zur klinischen Prüfung analog dem AMG ist komplett unabhängig vom Genehmigungsverfahren bei der BOB. Vor dem 21. März 2010 begonnene klinische Prüfungen werden überwiegend noch nach dem Anzeigeverfahren zu Ende geführt.

Die Voraussetzungen zur klinischen Prüfung sind in § 20 und § 21 MPG geregelt; sie sind weitgehend analog zum AMG. Zu den Voraussetzungen gehören insbesondere eine positive Risiko-Nutzen-Abwägung („ärztlich vertretbar“), die Aufklärung des Patienten durch einen Arzt und die Einwilligung des Patienten inklusive datenschutzrechtlicher Einwilligung. Die klinische Prüfung muss von qualifizierten und spezialisierten Ärzte oder sonstigen qualifizierten Personen in einer geeigneten Einrichtung (Prüfstelle) erfolgen. Der Prüfplan soll dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und entsprechend den Vorgaben der ISO EN DIN 14155 erstellt werden. Das Prüfprodukt muss einer biologischer Sicherheitsprüfung und oder einer sicherheitstechnischen



Unbedenklichkeitsprüfung unterzogen worden sein. Es muss eine Probandenversicherung bestehen.

Unter den Voraussetzungen zur klinischen Prüfung sind Kranke, Minderjährige, Geschäftsunfähige und Schwangere besonders gewürdigt. Mit der Ergänzung und den Ausführungen zu klinischen Prüfungen bei Schwangeren unterscheidet sich das MPG wesentlich vom AMG. Besonderheiten, die bei klinischen Prüfungen mit implantierbaren Medizinprodukten zu beachten sind, nennt § 23 MPG.

Soll eine „Ausnahmen zu klinischen Prüfung“ von Medizinprodukten (§ 23b MPG) geltend gemacht werden, so muss das Medizinprodukt bereits eine CE-Kennzeichnung tragen und gemäß seiner Zweckbestimmung eingesetzt werden. Zudem dürfen keine zusätzlichen invasiven oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt werden.

Mit dem 4. MPG-Änderungsgesetz erfolgte eine Angleichung sowohl der Genehmigungs-(BOB) und Zustimmungsverfahren (EK) als auch der Begriffe Sponsor, Prüfer, Hauptprüfer und Leiter der klinischen Prüfung (LKP) an das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG).

Neu mit dem 4. MPG eingeführt wurde auch die Definition „klinische Daten“. Dazu heißt es in § 3 Nr. 25 MPG: „Klinische Daten sind Sicherheits- oder Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinproduktes hervorgehen. Klinische Daten stammen aus folgenden Quellen:

- a einer klinischen Prüfung des betreffenden Medizinproduktes oder
- b klinischen Prüfungen oder sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein ähnliches Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann, oder
- c veröffentlichten oder unveröffentlichten Berichten über sonstige klinische Erfahrungen entweder mit dem betreffenden Medizinprodukt oder einem ähnlichen Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann.

Gemäß MEDDEV 2.7.1 können für die klinische Bewertung Daten zu dem betreffenden oder einem nachweislich vergleichbaren Medizinprodukt auch über den Literaturweg z.B. aus Leitlinien der Fachgesellschaften oder aus zutreffenden Informationen von Behörden, herangezogen werden.“

Die Zuständigkeiten der Landes- und Bundesbehörden sind gegeneinander abgegrenzt und geregelt. Die Überwachung erfolgt nach bundeseinheitlichen Vorgaben.

Analog dem AMG sind jetzt auch nach MPG nicht nur Änderungen, sondern auch Rücknahme, Widerruf und Ruhen der BOB-Genehmigung oder der EK-Zustimmung zur klinischen Prüfung möglich.

Die MPG-konforme Durchführung der klinischen Prüfung erfolgt analog AMG und RL 90/385/EWG sowie der RL 93/42/EWG und der einschlägigen Normen (DIN EN ISO 14155). Die MPG-Regelungen betreffend Meldungen über Beendigung bzw. Abbruch von klinischen Prüfungen entsprechen ebenfalls dem AMG. Bei der klinischen Prüfung mit Schwangeren sind nun besondere Voraussetzungen zu beachten.

Der „Vierte Abschnitt“ des 4. MPG „Klinische Bewertung, Leistungsbewertung, klinische Prüfung, Leistungsbewertungsprüfung“ ist neu gegliedert. Viele Passagen dieses Abschnitts sind analog oder sogar wortgleich zu den entsprechenden Passagen im 15. AMG.



## Vierter Abschnitt – Klinische Bewertung, Leistungsbewertung, klinische Prüfung, Leistungsbewertungsprüfung:

- § 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 niedrigem Sicherheitsrisiko kann die zuständige BOB von der Genehmigungspflicht 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 oder Abbruch von klinischen Prüfungen [analog AMG]
- § 23b Ausnahmen zur klinischen Prüfung [analog AMG]
- § 24 Leistungsbewertungsprüfung [spezifisch für Medizinprodukte]

Ein Verstoß gegen die Regelungen des MPG, insbesondere gegen die Pflicht zur Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die BOB und zur Zustimmung durch eine EK ist mit Strafe bewehrt. Dazu heißt es unter § 41 Nr. 4 MPG: „Mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer [...] entgegen § 20 Abs. 7 Satz 1 eine klinische Prüfung durchführt“.

### **Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKP-V)**

Die MPKP-V geht ausführlich ein auf die vor dem Start einer klinischen Prüfung erforderlichen Verfahren zur Genehmigung durch die BOB und zur Bewertung durch die EK (analog AMG). Neu sind die Verfahren, die klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko betreffen. Neu sind auch die Regelungen zu den Anforderungen an Prüfer, zur Durchführung der klinischen Prüfung und der Leistungsbewertungsprüfung, zu Änderungen und zur Überwachung.

Die MPKP-V ist im Vergleich zur GCP-Verordnung (GCP-V) für Arzneimittel weniger detailliert und umfangreich, nimmt jedoch explizit Bezug auf die detaillierte Norm ISO EN DIN 14155 als Richtschnur zur klinischen Prüfung mit einem Medizinprodukt und auf die MEDDEV-Leitlinie 2.7.1, die beide zu berücksichtigen sind.

#### Inhalte der MPKP-V:

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



Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Verfahren für klinische Prüfungen von Medizinprodukten (nach MPG und MPKP-V) und von Arzneimitteln (nach AMG und GCP-V) sind in Tabelle 2 beispielhaft dargestellt.

**Tabelle 2: Verfahren für klinische Prüfungen (KP): AMG und MPG im Vergleich**

<b>Kriterien</b>	<b>15. AMG</b> in Kraft seit 23.07.2009	<b>4. MPG</b> in Kraft seit 21.03.2010
Wirkung	pharmakologisch, immunologisch, metabolisch	mechanisch, physikalisch, chemisch, physikochemisch
Regelungen für die klinische Prüfung (KP)	§ 40-42 ICH-GCP AMG (GCP-V)	§ 20-23b ICH-GCP MPG (MPKP-V)
Antragstellung	direkt an BOB und EK	über DIMDI an BOB, EK
Bundesoberbehörde (BOB)	Genehmigung erforderlich	Genehmigung erforderlich
Ethik-Kommission (EK)	Zustimmung EK nach Landesrecht erforderlich	Zustimmung EK nach Landesrecht erforderlich
Voraussetzungen zur KP	Ergebnisse aus pharmakologisch- toxikologischer Prüfung	Ergebnisse aus biologischer Sicherheitsprüfung / Nachweis sicherheitstechnischer Unbedenklichkeit
Probanden- und Patienten- Versicherung	Versicherung in EU/EWR	Versicherung in Deutschland
Prüfplan	gemäß GCP-V	gemäß DIN EN ISO 14155 (Anhang A)
Aufklärung / schriftliche Einwilligung	Obligatorisch; jedoch keine, wenn kein Aufschub möglich, dann aber Nachholen der Einwilligung erforderlich	Obligatorisch; jedoch keine, wenn kein Aufschub möglich oder bei volljährigen Einwilligungsunfähigen, wenn vorher keine Aufklärung möglich
mündliche Einwilligung	Nur bei „Nicht schreibfähigen“ unter Zeugen möglich	Generell unter Zeugen möglich
Einwilligungswiderruf	Widerruf jederzeit möglich, schriftlich oder mündlich (Kontaktstelle)	Widerruf jederzeit möglich; keine weitere Regelung
Zu Risiken und Belastungen bei Minderjährigen und	Möglichst wenig Belastungen und andere	Keine Regelungen



Erwachsenen (EW)	vorhersehbare Risiken bei KPs mit Minderjährigen und einwilligungsunfähigen EW. Minimales Risiko und minimale Belastung bei kranken Minderjährigen.	
Schwangere und stillende Frauen	Keine Regelung. Ganz generell gelten die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung einer KP mit Arzneimitteln.	Der Gegenstand der KP muss bestimmt und indiziert sein zum Verhüten, Erkennen, Heilen oder Lindern von Krankheit bei Schwangeren bzw. stillenden Frauen oder dem ungeborenen Kind. Oder die erforderlichen Daten sind ausschließlich durch eine solche Prüfung zu erhalten. Unvertretbare Risiken für das ungeborene Kind sind nicht toleriert.
Alternative Forschungsmöglichkeiten	An gesunden und kranken Minderjährigen und einwilligungsunfähigen EW sind KPs nur dann möglich, wenn einwilligungsfähige EW keine Alternative darstellen; dann muss die jeweilige KP zur Bestätigung von Daten unbedingt erforderlich sein.	An Minderjährigen sind KPs nur dann möglich, wenn EW keine Forschungsalternative darstellen. Für einwilligungsunfähige EW: keine Regelung.
Studiendurchführung	gemäß GCP-V	gemäß MPKP-V, DIN EN ISO 14155, MEDDEV 2.7.1
Meldung unerwünschter Wirkungen (UE)	§ 63b AMG gemäß GCP-V	§ 29 MPG gemäß MPS-V

## Monitoring und Monitor

Der Monitor ist in der DIN EN ISO 14155 unter Punkt 8 ff. erstmals in einem deutschen Papier mit seiner Qualifikation und seinen Aufgaben beschrieben. Bisher liegen zum Monitoring international nur die Ausführungen in der ICH-GCP-Leitlinie (Kap. 5.18 – Monitoring) und in der 'Guidance for Industrie – Guideline for the Monitor of clinical Investigations' der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA – 21 CFR 10.92 von 1998) vor.

Zur Qualifikationen des Monitors heißt es gemäß DIN EN ISO 14155, Punkt 8.2.4.2: Monitore müssen durch Ausbildung und Erfahrung qualifiziert sein und über wissenschaftliche und oder klinische Kenntnisse in Zusammenhang mit dieser Norm qualifiziert sein. Sie müssen im Gebrauch des Prüfprodukts oder der Prüfprodukte



erfahren sein, ebenso mit den relevanten Anforderungen, dem Prüfplan und der Einverständniserklärung. Monitore müssen geschult sein bezüglich klinischer Qualitätssicherung, dem Qualitätskontrollsystem des Sponsors und aller bestimmten Verfahren für das Monitoring einer klinischen Prüfung. Die Ausbildung bzw. Schulung ist in den Akten des Sponsors zu dokumentieren.

## Risikobewertung und Risikomanagement

Die klinische Prüfung eines Medizinprodukts darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange die Risiken, die mit der Prüfung für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinprodukts für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind (Positive Risiko-Nutzen-Abwägung).

Risikobewertung und Risikomanagement gemäß MEDDEV 2.7.1 (Nr. 6.2) sind integraler Bestandteil der technischen Dokumentation und müssen im Antrag zur Genehmigung einer klinischen Prüfung beschreiben sein. Sie umfassen gemäß MPG und EU-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), welche die bisherige DIN EN 1441 ‚Medizinprodukte – Risikoanalyse‘ ersetzt. In dieser Norm sind auch alle relevanten Definitionen und Begriffe detailliert aufgeführt. Hinweise zu Anwendung und Durchführung sind im Internet unter [www.iso-14971.de](http://www.iso-14971.de) verfügbar.

Für die Risikoanalyse sind häufig weitere anwendbare Normen zu beachten wie z.B. DIN EN ISO 60601-1-4 (Software-Risiken, Computerstörungen) oder DIN EN ISO 10993 (biologische Risiken). Die jeweils gültigen spezifischen Normen werden im Bundesanzeiger publiziert.

Erst die Risikoanalyse ermöglicht eine Abschätzung, ob die vorliegenden klinischer Daten ausreichend sind und beantwortet die Frage, ob und in welchem Umfang klinische Prüfungen für das jeweilige neue Medizinprodukt erforderlich sind.

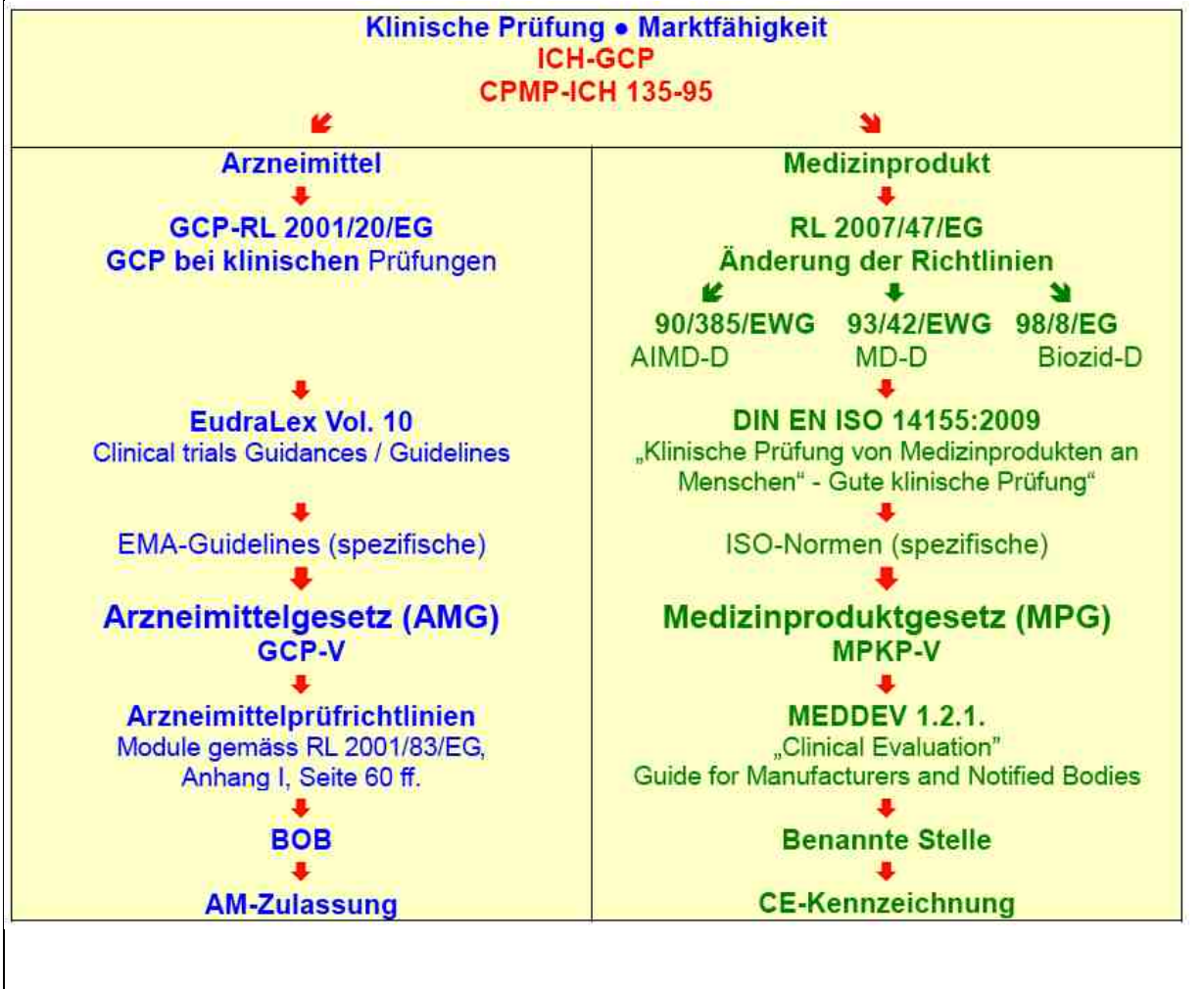
Im Rahmen der Novellierung des MPG wurden in die ‚Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten‘ (Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung – MPS-V) mit § 2 Nr. 5 neue relevante Definitionen für die klinische Prüfung aufgenommen. Dazu zählen „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ (SUE) und das „ungewollte Ereignis, das unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Probanden, eines Anwenders oder einer anderen Person [!] geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte ohne zu berücksichtigen, ob das Ereignis vom Medizinprodukt verursacht wurde [...]“. Eine Kausalität ist hier nicht von Belang.

Von Bedeutung ist auch die Handhabung eines SUE. Ein SUE in einer klinischer Prüfung ist der zuständigen BOB vom Sponsor und [!] vom Prüfer oder Hauptprüfer zu melden. Der Sponsor hat, wenn die Prüfung auch in anderen EU-Staaten durchgeführt wird, die deutsche BOB auch über SUEs aus diesen anderen EU-Staaten zu unterrichten und umgekehrt.

Alle relevante Regularien auf der Website unter [www.kori-lindner.de/pharma-themen/medizinprodukte](http://www.kori-lindner.de/pharma-themen/medizinprodukte)



**Abbildung 1. Klinische Prüfung und Marktfähigkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten** (nach Kori-Lindner 2011)





**Tabelle 2: Verfahren für klinische Prüfungen (KP): AMG und MPG im Vergleich**

<b>Kriterien</b>	<b>15. AMG</b> in Kraft seit 23.07.2009	<b>4. MPG</b> in Kraft seit 21.03.2010
Wirkung	pharmakologisch, immunologisch, metabolisch	mechanisch, physikalisch, chemisch, physikochemisch
Regelungen für die klinische Prüfung (KP)	§ 40-42 ICH-GCP AMG (GCP-V)	§ 20-23b ICH-GCP MPG (MPKP-V)
Antragstellung	direkt an BOB und EK	über DIMDI an BOB, EK
Bundesoberbehörde (BOB)	Genehmigung erforderlich	Genehmigung erforderlich
Ethik-Kommission (EK)	Zustimmung EK nach Landesrecht erforderlich	Zustimmung EK nach Landesrecht erforderlich
Voraussetzungen zur KP	Ergebnisse aus pharmakologisch- toxikologischer Prüfung	Ergebnisse aus biologischer Sicherheitsprüfung / Nachweis sicherheitstechnischer Unbedenklichkeit
Probanden- und Patienten- Versicherung	Versicherung in EU/EWR	Versicherung in Deutschland
Prüfplan	gemäß GCP-V	gemäß DIN EN ISO 14155 (Anhang A)
Aufklärung / schriftliche Einwilligung	Obligatorisch; jedoch keine, wenn kein Aufschub möglich, dann aber Nachholen der Einwilligung erforderlich	Obligatorisch; jedoch keine, wenn kein Aufschub möglich oder bei volljährigen Einwilligungsunfähigen, wenn vorher keine Aufklärung möglich
mündliche Einwilligung	Nur bei „Nicht schreibfähigen“ unter Zeugen möglich	Generell unter Zeugen möglich
Einwilligungswiderruf	Widerruf jederzeit möglich, schriftlich oder mündlich (Kontaktstelle)	Widerruf jederzeit möglich; keine weitere Regelung
Zu Risiken und Belastungen bei Minderjährigen und Erwachsenen (EW)	Möglichst wenig Belastungen und andere vorhersehbare Risiken bei KPs mit Minderjährigen und einwilligungsunfähigen EW. Minimales Risiko und minimale Belastung bei kranken Minderjährigen.	Keine Regelungen
Alternative Forschungsmöglichkeiten	An gesunden und kranken Minderjährigen und	An Minderjährigen sind KPs nur dann möglich, wenn EW



	einwilligungsunfähigen EW sind KPs nur dann möglich, wenn einwilligungsfähige EW keine Alternative darstellen; dann muss die jeweilige KP zur Bestätigung von Daten unbedingt erforderlich sein.	keine Forschungsalternative darstellen. Für einwilligungsunfähige EW: keine Regelung.
Schwangere und stillende Frauen	Keine Regelung. Ganz generell gelten die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung einer KP mit Arzneimitteln.	Der Gegenstand der KP muss bestimmt und indiziert sein zum Verhüten, Erkennen, Heilen oder Lindern von Krankheit bei Schwangeren bzw. stillenden Frauen oder dem ungeborenen Kind. Oder die erforderlichen Daten sind ausschließlich durch eine solche Prüfung zu erhalten. Unvertretbare Risiken für das ungeborene Kind sind nicht toleriert.
Studiendurchführung	gemäß GCP-V	gemäß MPKP-V, DIN EN ISO 14155, MEDDEV 2.7.1
Meldung unerwünschter Wirkungen (UE)	§ 63b AMG gemäß GCP-V	§ 29 MPG gemäß MPS-V