



KOLI

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

Tagungsbericht II, 3-02. Krauss-Klinische Prüfungen von Medizinprodukten/22.04.2002/
Seite: 1

Klinische Prüfungen von Medizinprodukten

- Anforderungen, Auswirkungen, Erfahrungen
- Martin **Krauss**, BZT GmbH, München
Bericht vom 18. DGPharMed Jahreskongress, München

Übersicht der Regularien (Internetlinks hierzu siehe unten)

- 90/385/EWG Richtlinie aktive implantierbare Medizinische Geräte (AIMD)
- 93/42/EWG Richtlinie über Medizinprodukte (MDD)
- 98/79/EG Richtlinie über In-vitro-Diagnostika (IVD)
- 2000/70/EG Richtlinie zur Änderung der RL 93/42/EWG hinsichtlich MP, die stabile Derivate aus menschlichem Blut enthalten
- **BRD** **Medizinproduktegesetz**
- **BRD** **Verordnungen** (u.a.)
 - Medizinprodukteverordnung (regelt Konformitätsverfahren)
 - DIMDI-Verordnung (Anzeigen und Datenbanken, 2.Quartal 2002)
- MEDDEV Leitlinien der Europäischen Kommission
- NB-MED Empfehlungen und Harmonisierte Normen

Ablauf zur CE-Zertifizierung

- Definition:** Medizinprodukt oder Arzneimittel
Klassifikation: I, IIa, IIb, III

Konformitätsbewertungsverfahren

- Auswahl: 93/42/EWG, Artikel 11
Durchführung: 93/42/EWG, Anhang I,
Grundlegende Anforderungen: Anhänge II-VI

Das Konformitätsverfahren nach Anhang II oder III (93/42/EWG) erfordert die Beteiligung einer Benannten Stelle!

Grundlegende Anforderungen

Allgemeine Anforderungen

- Sicherheit
- Leistungsfähigkeit / „State-of-the-Art“-Technologie
- Qualität

Anforderungen an Auslegung und Konstruktion

- Infektionsvermeidung
- Herstellerinformation
- etc.
- **Klinische Bewertung** (93/42/EWG, Anhang I, Punkt 14)

Klinische Bewertung

Die Eignung von Medizinprodukten für den vorgesehenen Verwendungszweck ist durch eine klinische Bewertung anhand von klinischen Daten zu belegen (MPG §19, siehe auch 93/42/EWG, Anhang II,3.2c; Anhang III,3.; Anhang VII, 3.)

Die Klinische Bewertung kann auch basieren auf (NB-Med/2.7/Rec.3)

- Retrospektiv erhobenen Daten



KoLi

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

Tagungsbericht II, 3-02. Krauss-Klinische Prüfungen von Medizinprodukten/22.04.2002/
Seite: 2

- Zusammenstellung wissenschaftlicher Publikationen
- Gutachten
- Behandlungserfahrungen mit gleichen oder ähnlichen Produkten
- Klinischen Prüfungen

Klinische Prüfung erforderlich nach NB-Med/2.7/Rec1:

Sofern Sicherheit und Leistungsfähigkeit nicht auf andere Weise angemessen gezeigt werden kann, ist die **Durchführung klinischer Prüfungen erforderlich für:**

- komplett neue Medizinprodukte, deren Komponenten, Eigenschaften und Funktionsweise bisher unbekannt sind
- existierende, aber modifizierte Medizinprodukte, deren Veränderungen signifikant die klinische Sicherheit und Leistungsfähigkeit beeinflussen
- eingeführte Medizinprodukte, die bei neuer Indikation eingesetzt werden sollen
- ein Medizinprodukt, das neue, bislang unbekannte Stoffe enthält, die mit dem menschlichen Körper in Kontakt kommen
- ein Medizinprodukt mit bekannten Stoffen, aber mit einer Exposition an neuen Körperstellen, bei denen es keine ausreichende klinische Erfahrung gibt
- ein Medizinprodukt, das bedeutend länger als bisher angewendet werden soll

Regularien zur Klinischen Prüfung

- Medizinproduktegesetz MPG §§19-24 (enthält Textteile der „alten“ MPV)
- MDD 93/42/EWG, Artikel 15 und Anhänge VIII und X
- AIMD 90/385/EWG, Artikel 10 und Anhänge 6 und 7
- Medizinprodukte(konformitäts)verordnung (MPKV, MPV)
- Harmonisierte Normen (Normen zur Klinischen Prüfung von speziellen Medizinprodukten und Allgemeine Norm)

Seit 1993 galt die **EN 540**: Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen
ab Mai 2002: **EN ISO 14155-1 und -2**: Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen: Teil 1: Allgemeine Anforderungen und Teil 2: Klinische Prüfpläne

Voraussetzungen zur klinischen Prüfung MPG §20/21 (1)

- Risiken ärztlich vertretbar
- Schriftliche Einverständniserklärung (Arzt oder Zahnarzt)
- Patient nicht in Anstalt verwahrt
- Leitung durch Arzt oder Zahnarzt mit 2-jähriger Erfahrung in der klinischen Prüfung von Medizinprodukten (LKP)
- Durchführung der biologischen Sicherheitsprüfung oder sonstigen Prüfungen, soweit erforderlich
- Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit, soweit erforderlich
- LKP über Ergebnisse bisheriger Prüfungen und der Unbedenklichkeit informiert
- Prüfplan nach Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis
- Versicherung (500.000 €/ Patient)
- Besondere Anforderungen an schutzbedürftige Personengruppen (Minderjährige, Schwangere, nicht Einwilligungsfähige)
- Anzeigepflicht an zuständige Behörde (Landesbehörden)
- Zustimmende Stellungnahme einer registrierten Ethikkommission
- Kennzeichnung des MP mit „Nur für klinische Prüfungen“ (MDD, Anhang I, 13.3h)



KOLI

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

Tagungsbericht II, 3-02. Krauss-Klinische Prüfungen von Medizinprodukten/22.04.2002/
Seite: 3

- Handbuch für den klinischen Prüfer (Investigator's Brochure, EN ISO 14155-1)

Spezialfälle - Medizinprodukte mit Arzneimittel als Hilfsstoff

Bei der Planung der klinischen Prüfung müssen ggf. notwendige Anforderungen der Behörde berücksichtigt werden:

- CE-Verfahren mit Konsultationsverfahren (MDD Anhang I.7.4, II.4.3 und III.5, MEDDEV 2.1/3 rev 2)
- Die benannte Stelle konsultiert zuständige Stelle („Competent Authority“) und berücksichtigt deren Stellungnahme
- Competent Authority ist in Deutschland BfArM oder PEI (Blutprodukte)
- Bei Derivaten aus menschlichem Blut benötigt man aber wissenschaftliches Gutachten der EMEA

Spezialfälle - CE-zertifizierte Medizinprodukte

Neue Zweckbestimmung: Klinische Prüfung nach §§ 20,21 MPG

Anwendung wie zertifiziert: Marketingstudien, AWBs nach §23 MPG

Auszug aus dem Inhalt von ISO 14155 und EN 540

- Begriffe und Definitionen
- Allgemeine Anforderungen (sehr ausführlich, insbesondere Informed Consent)
- Verantwortlichkeiten (Sponsor, Monitor, Prüfarzt)
- Informative Anhänge an ISO 14155
Teil 1:
Anhang A: Literaturbearbeitung,
Anhang B: Informationen für die Ethikkommissionen,
Anhang C: Schlussberichte
Teil 2:
Anhang A: Formulare für die Fallberichterstattung (CRF)

Ethikkommissionen

- 47 beim BfArM registrierte Ethikkommissionen (nach §20(8) MPG)
- Beginn der Prüfung erst nach zustimmendem EK-Votum (oder 60-Tage nach Anzeige ohne gegenteilige Entscheidung)
- Bei multizentrischen Studien genügt ein Votum (nicht zwingend aus dem Geltungsbereich des LKP)
- **Realität:** Berufsordnung der Ärzte
- **Rechtsurteil** über Doppelvoten von EK, Land Baden-Württemberg: Feststellungsklage der FEKI gegen LÄK BW
EK der LÄK BW darf nicht als Ethikkommission im Sinne von §20 (8) tätig werden, soweit sie gleichzeitig eine Pflichtberatung ihrer Mitglieder durchführt.
Rechtliche Interpretation: EK der Landesärztekammern dürfen nicht neben der berufsrechtlich erforderlichen Beratung auch die positive Stellungnahme nach MPG abgeben. Prüfarzt muss sich aber nach wie vor beraten lassen.

Unerwünschte Ereignisse / Unerwünschte Wirkungen des Medizinprodukts



KoLi

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

Tagungsbericht II, 3-02. Krauss-Klinische Prüfungen von Medizinprodukten/22.04.2002/
Seite: 4

- **Einstufung nach EN 540:** leicht, mittel, schwer / severe (Einweisung Krankenhaus, Verlängerung KH-Aufenthalt, Eingriff notwendig, Verlauf tödlich, Schädigung Fetus, Tumor)
- **Einstufung nach EN ISO 14155-1** ist etwas weiter gefasst für schwer / severe: Schwere Beeinträchtigung der Gesundheit, Behinderung und Fremdwirkung des MPs auf andere Personen
- **Verantwortlichkeit des Sponsors nach EN 540 und EN ISO-14155-1**
Alle schweren UEs, alle unerwünschten Wirkungen des Medizinprodukts melden an alle Prüfarzte bei multizentrischen Studien
Schriftliche Information
nach EN 540: innerhalb von 10 Tagen,
nach EN ISO 14155: Grundlage der Übermittlung ist ein aufgetretenes Risiko

Schlussbericht

Nach **EN 540:** „Der Schlussbericht ist von allen klinischen Prüfern zu unterzeichnen. Unterzeichnet ein klinischer Prüfer den Schlussbericht nicht, ist eine Begründung anzugeben.“

Nach **EN ISO 14155-1:** „Der Schlussbericht ist schriftlich zu erarbeiten und vom Koordinator der klinischen Prüfung (wo ein solcher eingesetzt ist) und dem Leiter/den Leitern der klinischen Prüfung zu unterzeichnen. Alle klinischen Prüfer müssen die Gelegenheit haben, den Schlussbericht durchzuarbeiten und zu kommentieren. Wenn ein klinischer Prüfer dem Schlussbericht vollständig oder in Teilen nicht zustimmt, sind dessen Kommentare festzuhalten und den anderen Prüfern mitzuteilen. Wenn der Koordinator der klinischen Prüfung oder einer der Leiter der klinischen Prüfung den Schlussbericht nicht unterzeichnet, muss eine Begründung für die fehlende Unterschrift angegeben werden.“

Internet-Links zum Thema:

90/385/EWG Richtlinie aktive implantierbare Medizinische Geräte (AIMD)

http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1990/de_390L0385.html, [dt. Version](#)

http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1990/en_390L0385.html, [engl. Version](#)

93/42/EWG Richtlinie über Medizinprodukte (MDD)

http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1993/de_393L0042.html, [dt. Version](#)

http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1993/en_393L0042.html, [engl. Version](#)

98/79/EG Richtlinie über In-vitro-Diagnostika (IVD)

http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1998/de_398L0079.htm, [dt. Version](#)

http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1998/en_398L0079.html, [engl. Version](#)

2000/70/EG Richtlinie zur Änderung der RL 93/42/EWG hinsichtlich MP, die stabile Derivate aus menschlichem Blut enthalten

http://europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/2000/de_300L0070.html, [dt. Version](#)

http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/2000/en_300L0070.html, [engl. Version](#)

Medizinproduktegesetz (MPG) einschließlich 2. Gesetz zur Änderung des MPG (2. MPG-ÄndG) inoffizielle Lesefassung des BVMed:

<http://www.bvmed.de/mpg2002.doc>

BMG: <http://www.bmggesundheit.de/rechts/arzmed/mpg/2.mpg.doc>

Leitlinien der Europäischen Kommission



KoLi

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

Tagungsbericht II, 3-02. Krauss-Klinische Prüfungen von Medizinprodukten/22.04.2002/

Seite: 5

MEDDEV:

http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/guidelinesmed/baseguidelines.htm

NB-MED-Empfehlungen

Übersicht: <http://www.vtt.fi/aut/rm/mdt/recommendations>

2.7 Clinical investigations, clinical evaluation

2.7/Rec 1 Guidance on clinicals

http://www.vtt.fi/aut/rm/mdt/recommendations/r2_7-1-clinicals.pdf

2.7/Rec 3 Evaluation of clinical data

http://www.vtt.fi/aut/rm/mdt/recommendations/r2_7-3-clinical-data.pdf

2.12 Market surveillance; vigilance

2.12/Rec1: Post-Marketing Surveillance (PMS) post market/production

http://www.vtt.fi/aut/rm/mdt/recommendations/r2_12-1-pms.pdf

Normen

Verschiedene Übersichten (kein download möglich)

DIMDI <http://ftp.dimdi.de/pub/mpg/normen.doc>

Übersicht zu harmonisierten Normen nach MDD (93/42/EWG)

<http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/standardization/harmstds/reflist/mmeddevic.html>

Übersicht zu harmonisierten Normen nach AIMD (90/385/EWG)

<http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/standardization/harmstds/reflist/implmedd.html>

BfArM – anerkannte Ethikkommissionen

http://www.bfarm.de/de_ver/medizinprod/ethikkom.html

Weitere Linksammlungen

BVMeD: <http://www.bvmed.de/wir/links.htm>

DIMDI: <http://www.dimdi.de>

Zuständige Behörden: <http://www.dimdi.de/engl/mpgengl/ca-list.htm>

Benannte Stellen: <http://www.dimdi.de/engl/mpgengl/nb-list.htm>

Zusammenfassung: KoLi