

Klinische Studien von Medizinprodukten

Übersicht und Ausblick der aktuellen Gesetzgebung und Normen

ZUSAMMENFASSUNG

Das Medizinproduktegesetz (MPG) stellt eine Umsetzung von drei EU-Richtlinien in nationales Recht dar. Es hat den Zweck, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.

Am 29. Juli 2009 wurde ein Gesetz zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften erlassen und am 31. Juli 2009 im Bundesanzeiger veröffentlicht. Diese Änderung beinhaltet weitgehende Neuerungen hinsichtlich der Durchführung klinischer Studien für Medizinprodukte. Ab dem 21. März 2010 müssen die Hersteller eine umfassende Dokumentation von klinischen Daten liefern, die sowohl aktuell als auch wissenschaftlich belegbar sind, um die CE-Zertifizierung für ihr Produkt zu erlangen. Daher werden klinische Studien in den kommenden Jahren verstärkt nötig werden. Die Durchführung dieser Studien unterliegt strengeren gesetzlichen Vorgaben, als es bisher der Fall gewesen ist. Der Sponsor von klinischen Studien trägt die volle Verantwortung und sollte sich daher nicht nur mit dem nationalen Recht (MPG) vertraut machen, sondern auch mit den Qualitätsnormen EN ISO 14155 und ICH GCP, welche einen globalen Standard setzen. Einige Aspekte dieser beiden Normen spiegeln sich auch in der nationalen Gesetzgebung wider.

SCHLÜSSELWÖRTER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), EN ISO 14155, Ethikkommission (EC), EU-Richtlinie 90/385/EWG (AIMDD), EU-Richtlinie 93/42/EWG (MDD), EU-Richtlinie 98/79/EG (IVMDD), Gute Klinische Praxis (GCP), Internationale Konferenz zur Harmonisierung (ICH), Internationale Organisation für Standardisierung (ISO), Medizinproduktegesetz (MPG), Prüfer, Sponsor

ABSTRACT

The German medical device act is a transformation of three EU directives into national law. It has the aim to regulate the commerce with medical devices and as a result the safety, appropriateness and capacity of the medical devices as well as to secure the well-being and the required protection of patients, users and third persons.

An act reforming the medical device law was passed on July 29th, 2009 and was published on July 31st, 2009. These changes include extensive innovations concerning the conduction of clinical trials with medical devices. Starting at March 21st, 2010, manufacturers have to provide comprehensive documentation of clinical data which are both current and scientifically provable to receive the CE Certification. Therefore clinical trials will be increasingly required in the next years. The conduction of these clinical trials underlies stricter legal guidelines than it has been before. The sponsor of a clinical trial will bear the full responsibility and should be therefore familiar with both legal requirements (MPG) and the quality standards ICH GCP and EN ISO 14155 which provide a global standard. Some aspects of these standards are reflected also in the national law.

KEY WORDS

Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), German Institute for Medical Documentation and Information, EN ISO 14155, Ethic Committee (EC), EU Directive 90/385/EWG (AIMDD), EU Directive 93/42/EWG (MDD), EU Directive 98/79/EG (IVMDD), Good Clinical Practice (GCP), International Conference on Harmonization (ICH), International Organisation for Standardisation (ISO), Medical Device Act (MPG), Investigator, Sponsor

EINLEITUNG

Medizinprodukte sind einzeln oder miteinander verbunden verwendete Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände (inkl. Software), welche zur Anwendung

am Menschen zur Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten, zur Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen, zur Untersuchung, Ersetzung oder Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs sowie zur Empfängnisverhütung bestimmt sind (MPG § 3 Abs. 1).

Anders als bei Arzneimitteln, die pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, wird die bestimmungsgemäße Hauptwirkung bei Medizinprodukten primär auf physikalischem Wege erreicht.

Bis 1990 gab es keine globalen gesetzlichen Grundlagen zur Durchführung von klinischen Studien mit Medizinprodukten als Voraussetzung für deren Markteinführung. Als es zunehmend zu Sicherheitsmängeln bei Medizinprodukten kam (z. B. Bjork-Shiley-Herzklappe oder Sulzer-Hüftersatz), entstand der Druck von Verbraucherseite her, Qualitätsstandards gesetzlich zu regeln. In der EU wurden drei maßgebende Richtlinien verabschiedet, welche in den Mitgliedsstaaten in nationales Recht umgewandelt werden mussten. In Deutschland finden sich die Grundsätze dieser Richtlinien im Medizinproduktegesetz (MPG) wieder. Das MPG wurde letztmals am 29. Juli 2009 durch ein Gesetz zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften geändert [4]. Die Änderungen beziehen sich auf verschiedene Aspekte im MPG. Wesentliche Änderungen finden sich aber vor allem bei der Durchführung von klinischen Studien und werden im Folgenden besprochen. Für die Änderungen hinsichtlich der Durchführung von klinischen Studien gibt es eine Übergangsfrist bis zum 21. März 2010 (Abb. 1).

Neben diesen gesetzlichen Bestimmungen sollten des Weiteren globale Qualitätsstandards bei der Durchführung von klinischen Studien beachtet werden. Hier sind vor allen Dingen die Normen EN ISO 14155 (Medizinprodukte-Studien) und ICH GCP (klinische Studien am Menschen) zu nennen.

ÜBERSICHT DER EU-RICHTLINIEN UND GESETZLICHEN GRUNDLAGEN IN DEUTSCHLAND

In der EU wurden drei maßgebende Richtlinien (Direktiven) zur Wahrung der Sicherheit und Güte von Medizinprodukten erlassen:

- EU-Richtlinie 90/385/EWG: aktive implantierbare Medizinprodukte (AIMDD)
- EU-Richtlinie 93/42/EWG: Medizinprodukte (MDD)
- EU-Richtlinie 98/79/EG: In-vitro-Diagnostika (IVMDD)
- Im Jahr 2007 wurden das MDD und das AIMDD letztmals durch die EU-Richtlinie 2007/47/EG geändert.
- EU-Richtlinien müssen generell in einer bestimmten, vom EU-Parlament festgelegten Frist in nationales Recht umgewandelt werden. In Deutschland wurden diese Richtlinien im Medizinproduktegesetz (MPG) umgesetzt.

EU-Richtlinie 90/385/EWG: aktive implantierbare Medizinprodukte (AIMDD)

Das AIMDD wurde als erste der drei Richtlinien am 20. Juni 1990 vom EU-Parlament verabschiedet. Es regelt alle die Sicherheit betreffenden Aspekte sowohl von aktiven und im Körper verbleibenden Medizinprodukten (z. B. Herzschrittmacher) als auch von implantierten passiven Teilen von aktiven Medizinprodukten (z. B. Herzschrittmachersonde).

EU-Richtlinie 93/42/EWG: Medizinprodukte (MDD)

Das MDD wurde am 14. Juni 1993 verabschiedet und regelt das Inverkehrbringen, die grund-

legenden Anforderungen hinsichtlich Sicherheit, Funktion und Kennzeichnung (Anhang I), die Klassifizierung von Medizinprodukten (Anhang IX) und die Konformitätsbewertung (Anhang II bis VII) sowie Produkte für besondere Zwecke (Anhang VIII) und die Klinische Prüfung von Medizinprodukten (Artikel 15 und Anhang X).

EU-Richtlinie 98/79/EG: In-vitro-Diagnostika (IVMDD)

In-vitro-Diagnostika sind Produkte zur In-vitro-Untersuchung von menschlichen Substanzen (z. B. ACT-Test, Ptt-Test, INR-Test). Sie bedürfen keiner klinischen Prüfung, aber einer Leistungsbewertungsprüfung. Das IVMDD wurde vom EU-Parlament am 27. Oktober 1998 verabschiedet.

EU-Direktive 2007/47/EG: Änderung des AIMDD und MDD hinsichtlich der Durchführung klinischer Studien

Die EU-Richtlinie 2007/47/EG, welche am 5. September 2007 verabschiedet wurde, beinhaltet unter anderem wesentliche Aspekte zur Durchführung von klinischen Prüfungen von Medizinprodukten und aktiven implantierbaren Medizinprodukten.

Zur klinischen Bewertung müssen nun grundsätzlich klinische Daten herangezogen werden, ggf. unter Berücksichtigung harmonisierter Normen (z. B. EN ISO 14155). Der Medizinprodukte-Hersteller muss diese Daten entweder selbst liefern oder die Gleichartigkeit eines literatur-dokumentierten Referenzproduktes konkret beweisen.

Für Implantate und Medizinprodukte der Klasse III muss eine ausreichend hohe Anzahl von klinischen Daten vorhanden sein und sich stets auf dem neusten Stand befinden.

Eine klinische Prüfung von einem Medizinprodukt ist nach dieser Änderung angezeigt, wenn es sich um ein völlig neues Medizinprodukt handelt oder neue Bestandteile, Eigenschaften und/oder Arbeitsweisen, die bisher nicht in der Literatur dokumentiert wurden, verwendet werden sollen. Ebenfalls muss eine Studie bei einem bereits existierenden und zugelassenen Produkt durchgeführt werden, wenn eine Änderung vorgenommen wurde, die auch die klinische Sicherheit und Wirksamkeit beeinflusst. Des Weiteren ist eine klinische Prüfung nötig, wenn:

- ein bekanntes Produkt für eine neue Verwendung bestimmt ist
- ein bekanntes Produkt neue Substanzen enthält, die mit dem Körper in Kontakt kommen können
- der Nutzungszeitraum verlängert werden soll
- nur unangemessene Literaturdaten oder keine auswertbare Anwendungshistorie besteht

Gesetzliche Grundlagen zur Durchführung von klinischen Prüfungen in Deutschland

Die oben beschriebenen Richtlinien wurden in Deutschland im Medizinproduktegesetz (MPG) und in dem Gesetz nachgeordneten Verordnungen umgesetzt. Zu diesen Verordnungen gehören (Abb. 2):

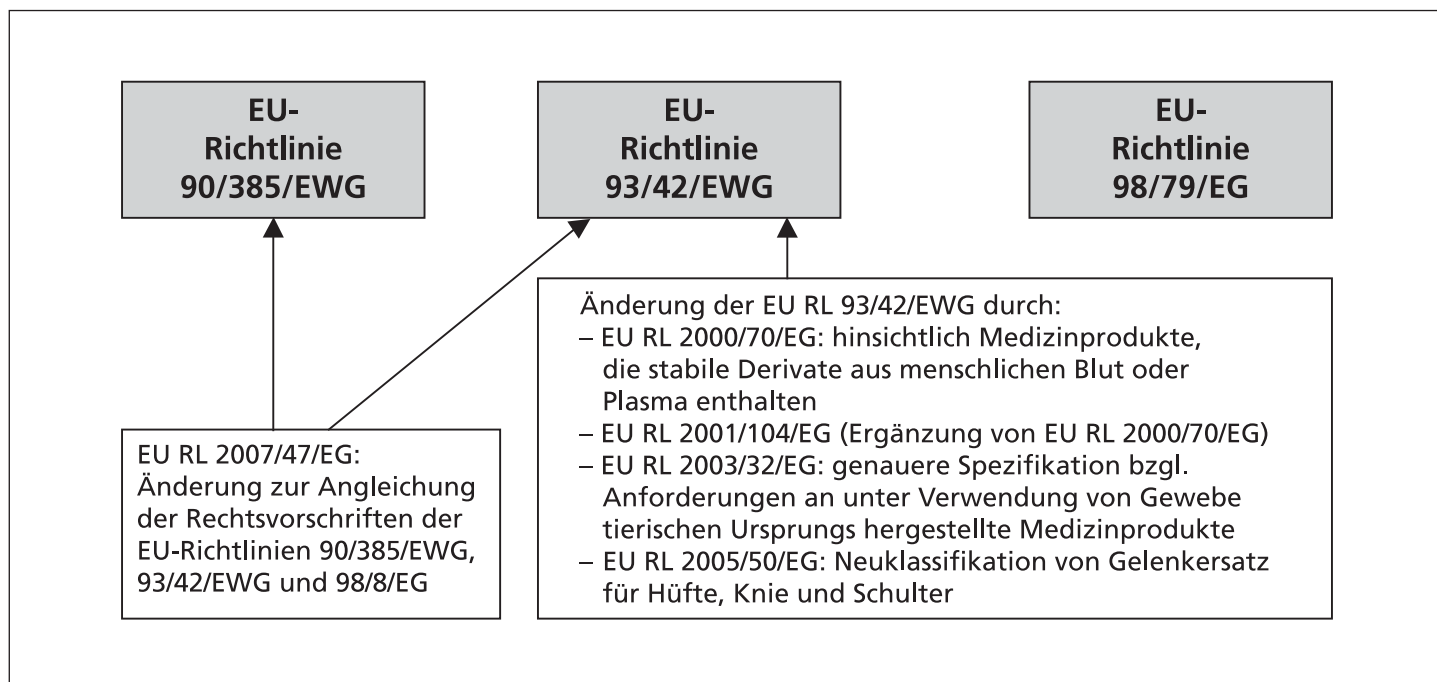


Abb. 1: Europäische Rechtsgrundlagen für das Deutsche Medizinproduktegesetz

- Medizinprodukte-Verordnung
- Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung
- Medizinprodukte-Betreiberverordnung
- DIMDI-Verordnung
- Medizinprodukte-Verschreibungsverordnung
- Medizinprodukte-Vertriebswegeverordnung
- Medizinprodukte-Gebührenverordnung
- Berufsrecht der Ärzte
- Arbeitsrecht-Anstellungsvertrag des Arztes

Das MPG und die genannten Verordnungen stellen in Deutschland geltendes Recht dar. Dies bedeutet, dass ein Verstoß auch rechtlich verfolgt werden kann.

Die zuständigen Bundesoberbehörden sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Auf Landesebene werden ebenfalls Behörden benannt.

Wie die Umsetzung der Gesetzesänderungen auch in den Behörden noch genau ablaufen wird, ist zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht bekannt.

GLOBALE QUALITÄTSSTANDARDS ZUR DURCHFÜHRUNG KLINISCHER STUDIEN VON MEDIZINPRODUKTEN: EN ISO 14155 UND ICH GCP

Harmonisierte Normen wie die EN ISO 14155 und ICH GCP sind global anerkannte Qualitätsstandards zur Durchführung von klinischen Prüfungen. ICH GCP wird vorrangig bei der Durchführung von Arzneimittelstudien angewandt und ist nicht unbedingt in jeder Hinsicht für Studien mit Medizinprodukten sinnvoll. Daher wurde zunächst 1993 die ISO-Norm 540 entwickelt, die aber noch viele Lücken aufwies und schließlich durch die Norm EN ISO 14155 (ab 2003 geteilt in Teil 1 und 2) abgelöst wurde [5]. Diese Norm lehnt sich stark an ICH GCP an, aber entspricht auch den speziellen Anforderungen von Medizinprodukten [8]. Beide Normen stellen keine Gesetze dar und sind somit nicht bindend. Eine nachgewiesene Erfüllung dieser Normen ist aber gleichzusetzen mit der „Konformitätsvermutung“. Viele Aspekte dieser Normen spiegeln sich in den nationalen Gesetzen (auch im MPG) wider.

Wie bereits erwähnt, wurde die Norm EN ISO 14155 2003 komplett überarbeitet und in zwei Teile gegliedert. Teil 1 befasst sich mit den allgemeinen Voraussetzungen und Teil 2 mit dem Inhalt von Prüfplan und Prüfbogen (Case Report Form – CRF). Die

Neufassung der Norm hat sehr viel gemein mit ICH GCP, doch sind die beiden Qualitätsstandards nicht völlig identisch und können nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Obwohl die ISO-Norm nun schon seit über 10 Jahren besteht, ist sie den meisten Sponsoren und Prüfern noch nicht so bekannt wie ICH GCP.

Dabei wurde ICH GCP erst am 1. Mai 1996 von einem internationalen Führungsausschuss, bestehend aus Mitgliedern der EU, USA und Japan, zur Annahme vorgeschlagen und angenommen. Es stellt einen internationalen ethischen und wissenschaftlichen Standard zur Planung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen dar und beruht auf der „Deklaration von Helsinki“. Die Einhaltung dieser Leitlinie soll öffentliches Vertrauen in die erhobenen Daten und das später auf den Markt gebrachte Produkt schaffen. Die Daten sollen glaubwürdig und die Qualität der Studiendurchführung auf allen Ebenen dokumentiert und nachweisbar sein. Diese ICH GCP ist auch anwendbar auf andere Arten von klinischen Untersuchungen.

Wie auch bei ICH GCP haben ethische Grundsätze eine vorrangige Stellung in der EN ISO 14155. Auch hier gilt es, Rechte, Sicherheit und Wohl des Prüfungsteilnehmers im Einklang mit der Deklaration von Helsinki zu schützen. Studienteilnehmer, Prüfer und Monitor sollen nicht beeinflusst werden oder unangemessene Anreize erhalten. Ebenfalls müssen Vorkehrungen getroffen werden für den Fall, dass dem Studienteilnehmer durch die Studie ein Schaden zugefügt wird (Probandenversicherung und ergänzende gesundheitliche Betreuung).

Der Qualitätsaspekt beginnt bei ICH GCP bereits in der Planung einer Studie. Präklinische und ggf. bereits vorhandene klinische Daten über ein Prüfprodukt soll-

ten ausreichend sein, um die klinische Studie zu befürworten. Der Nutzen sollte klar erkennbar sein und das mit der Teilnahme verbundene Risiko überwiegen. Dies wird wissenschaftlich in einem sog. Prüfplan (Synonym: Protokoll) dargestellt. Im Prüfplan werden auch die Studienziele, der Studienablauf, Teilnehmer-Auswahlkriterien sowie die Art und Weise der Datenerhebung und Datenauswertung beschrieben. Eine unabhängige Ethikkommission muss die Studie anhand der eingereichten Studiendokumente bewerten und vor Studienstart eine Genehmigung geben (ICH GCP Kapitel 3). Eine Vorgabe von essenziellen Studiendokumenten finden man bei ICH GCP in Kapitel 8.

In der ISO-Norm spielt die Risiko-Nutzen-Analyse eine wesentliche Rolle. Im Abschnitt 4 wird die „Rechtfertigung einer klinischen Prüfung“ behandelt. Zur Rechtfertigung einer klinischen Prüfung muss eine objektive Wiedergabe von veröffentlichten und unveröffentlichten Daten sowie einer Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen. Die Rechtfertigung einer klinischen Prüfung findet man im Prüfplan wieder und diese dient als Bewertungskriterium für die Ethikkommission in deren Zulassungsprüfung. Im Gegensatz zu ICH GCP gibt es keine Aufstellung von essenziellen Dokumenten. Die Ethikkommission soll den wissenschaftlichen Nutzen und die Rechtfertigung der klinischen Prüfung von Medizinprodukten anhand von folgenden Dokumenten bewerten: Prüfplan und Prüfplanänderungen, Investigator’s Brochure oder gleichwertiges Dokument, Einwilligungserklärung (ICF) und andere schriftliche Informationen für den Studienteilnehmer. Je nach Studie können auch noch weitere Dokumente angefordert werden (z. B. Muster – Case Report Form – CRF, Vertragsentwurf zwischen Sponsor und Prüfer ...).

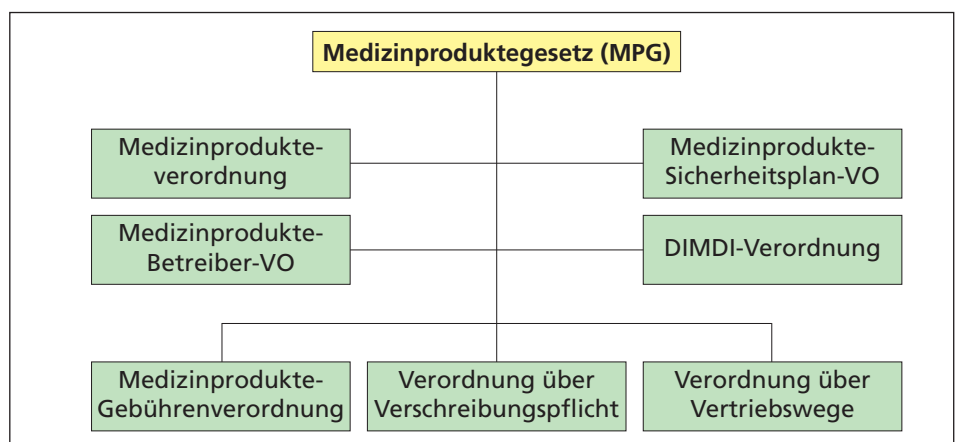


Abb. 2: Rechtsrahmen für Medizinprodukte in Deutschland

Sowohl bei ICH GCP als auch bei der ISO-Norm 14155 ist die Ethikkommission ein unabhängiges Gremium, bestehend aus Medizinerinnen, Wissenschaftlerinnen und Laien. Sie trägt Verantwortung für die Einhaltung der Rechte, der Sicherheit und des Wohls des Prüfungsteilnehmers sowie der ethischen und rechtlichen Grundsätze. In Deutschland werden die Aufgaben der Ethikkommission durch das AMG § 40 Abs. 1 und das MPG § 20 Abs. 7 und § 22 geregelt. Ihre Zusammensetzung und ihr Prüfverfahren richtet sich nach Landesrecht. Ethikkommissionen sind nach § 15 der Musterberufsordnung für Ärzte bei Landesärztekammern und med. Fakultäten/Hochschulen einzurichten.

Das positive Votum der Ethikkommission muss vor einem Studienstart vorhanden sein, ob bei Arzneimitteln oder Medizinprodukten.

Zu den essenziellen Dokumenten gehört laut ICH GCP wie bereits erwähnt der Prüfplan (ICH GCP Kapitel 6) und die Investigator's Brochure (ICH GCP Kapitel 7) sowie die Einwilligungserklärung, welche von den Studienteilnehmern (ICH GCP Kapitel 4.8) vor deren Start in der Studie unterschrieben werden muss. Die Information des Patienten über die Studie und die Betreuung während des Studienverlaufs sind die wesentlichen Aufgaben des Prüfärztes. Die medizinische Verantwortung in der Studie liegt laut ICH GCP voll und ganz in den Händen eines qualifizierten Prüfärztes (ICH GCP Kapitel 4). Der Prüfarzt kann Aufgaben an geschultes und qualifiziertes Personal delegieren. Die Auswahl eines geeigneten und qualifizierten Prüfärztes sowie des Prüfzentrums liegt in den Händen des Sponsors und die Genehmigung eines Prüfärztes und Prüfzentrums wiederum im Aufgabenbereich der Ethikkommission.

Um die ihm gegebene Verantwortung in einer Studie zu erfüllen, muss der Prüfarzt den Prüfplan genau kennen und auf das Prüfprodukt geschult sein. Das Gleiche gilt für sein Studienteam, an das er Aufgaben delegiert. Insbesondere bei Medizinprodukten, die einer entsprechenden Handfertigkeit bedürfen, muss der Sponsor der Studie gewährleisten und dokumentieren, dass der Prüfer und sein Team diese Handfertigkeit beherrschen. Falls die Qualifikation bereits durch die entsprechende Ausbildung und die tägliche Arbeit besteht, muss dies im Lebenslauf und durch Zertifikate nachweisbar sein. Sollte ein zusätzliches Training nötig sein, muss dies vor Beginn der Studie durch eine geschulte Person vom Sponsor durchgeführt und dokumen-

tiert werden (z. B. in Form eines Zertifikates oder eines „Trainingslogs“).

Das Studienzentrum muss durch entsprechende Ausstattung und Infrastruktur die durch den Prüfplan bestimmten Maßnahmen durchführen können und über einen entsprechenden Patientenpool verfügen. Während des gesamten Studienverlaufs muss der Prüfarzt den Studienteilnehmern den größtmöglichen Schutz bieten.

Der Prüfarzt ist ebenfalls verantwortlich für eine sorgfältige Dokumentation der erhobenen Daten, er muss regelmäßig eine Bestandsaufnahme über das vorhandene Prüfprodukt vornehmen, Qualität von Laborergebnissen sichern und die Studiendokumente sicher lagern.

Der Sponsor einer klinischen Prüfung ist nach der ISO-Norm dazu verpflichtet, Qualitätssysteme zu etablieren. Diese sind dokumentierbar in Form von Standardabläufen (Standard Operating Procedures – SOP), der Verwendung von Formblättern sowie der Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen und Qualitätskontrollen. Im Gegensatz zu ICH GCP kann er seine Verantwortung zur Gewährleistung von Qualitätsmaßnahmen nicht an Dritte weitergeben.

Unter „Allgemeine Voraussetzungen“ der ISO-Norm 14155 fallen verschiedene Aspekte. Wichtig zu erwähnen ist, dass Qualifikationsnachweise von allen an der Studie Beteiligten (Prüfer, Studienschwester, Monitor ...) vorhanden sein müssen. Der Prüfer muss hierbei kein Arzt sein, aber eine entsprechende Qualifikation nachweisen, die ihn zum Prüfer befähigt.

Wie auch bei ICH GCP müssen Studienteilnehmer laut EN ISO 14155 ausführlich über die Studie und deren Risiken informiert werden und durch eine schriftliche und freiwillige Einwilligungserklärung der Studienteilnahme zustimmen. Diese Einwilligungserklärung kann jederzeit widerrufen werden.

Dem Prüfer werden alle das Medizinprodukt betreffenden Informationen in der Prüferbroschüre (Investigator's Brochure) gegeben. Die Prüferbroschüre muss routinemäßig überarbeitet und aktualisiert werden, spätestens wenn neue Informationen zum Medizinprodukt oder einzelnen Materialien vorhanden sind.

Im Prüfplan (ISO 14155-2) müssen folgende Elemente abgehandelt werden:

- allgemeine Informationen zum Medizinprodukt und der klinischen Prüfung
- Identifizierung und Beschreibung des Medizinproduktes
- Einleitung und Rechtfertigung der Studie

- Zielvorgaben
- Studiendesign
- statistische Auswertung

Der Prüfplan ist sozusagen das Handbuch für den Prüfer zur Durchführung der Studie.

Abweichungen vom Prüfplan sollten generell nur zum Zweck der Probandensicherheit stattfinden. Der Prüfer sollte dem Sponsor die Abweichung zeitnah melden. Relevante Abweichungen müssen an die Ethikkommission gemeldet werden.

Nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung muss der Sponsor die Ethikkommission und die Prüfzentren informieren. Bei einem Abbruch muss er hierbei eine Begründung liefern und ggf. Sicherheitsmaßnahmen einleiten. Alle Studiendokumente und studienrelevanten Daten müssen nach der Beendigung einer Studie aufbewahrt werden. In ICH GCP gibt es hinsichtlich der Archivierung feste Zeitangaben (Dokumente müssen mindestens 2 Jahre nach der letzten genehmigten Marktzulassung oder Produktionsstopp oder mindestens 2 Jahre lang nach Studienabbruch aufbewahrt werden). In der ISO-Norm wird lediglich geschrieben, dass die Zeit der Archivierung sich nach nationalem Recht richtet.

ÄNDERUNGEN IM MPG BZGL. DER DURCHFÜHRUNG VON KLINISCHEN STUDIEN

Das Medizinproduktegesetz (MPG) hat den Zweck, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen (MPG § 1).

Das MPG ist noch ein sehr junges Gesetz, das seit 1. Januar 1995 in Kraft getreten ist und bereits mehrfach geändert wurde. Es dient der Umsetzung der zuvor bereits erwähnten EU-Richtlinien. Neben der Umsetzung europäischen Rechts enthält das Medizinproduktegesetz eine Reihe von rein nationalen Vorschriften, insbesondere zum Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten.

Ebenfalls spiegeln sich die Grundprinzipien der ISO-Norm EN ISO 14155 und von ICH GCP im MPG wider.

Als Voraussetzung für das Inverkehrbringen müssen Medizinprodukte die in den europäischen Richtlinien genannten „Grundlegenden Anforderungen“ [7] erfüllen, die eine einwandfreie Leistung der Produkte und die Sicherheit von Patienten, Anwendern und Dritten gewährleisten. Ein

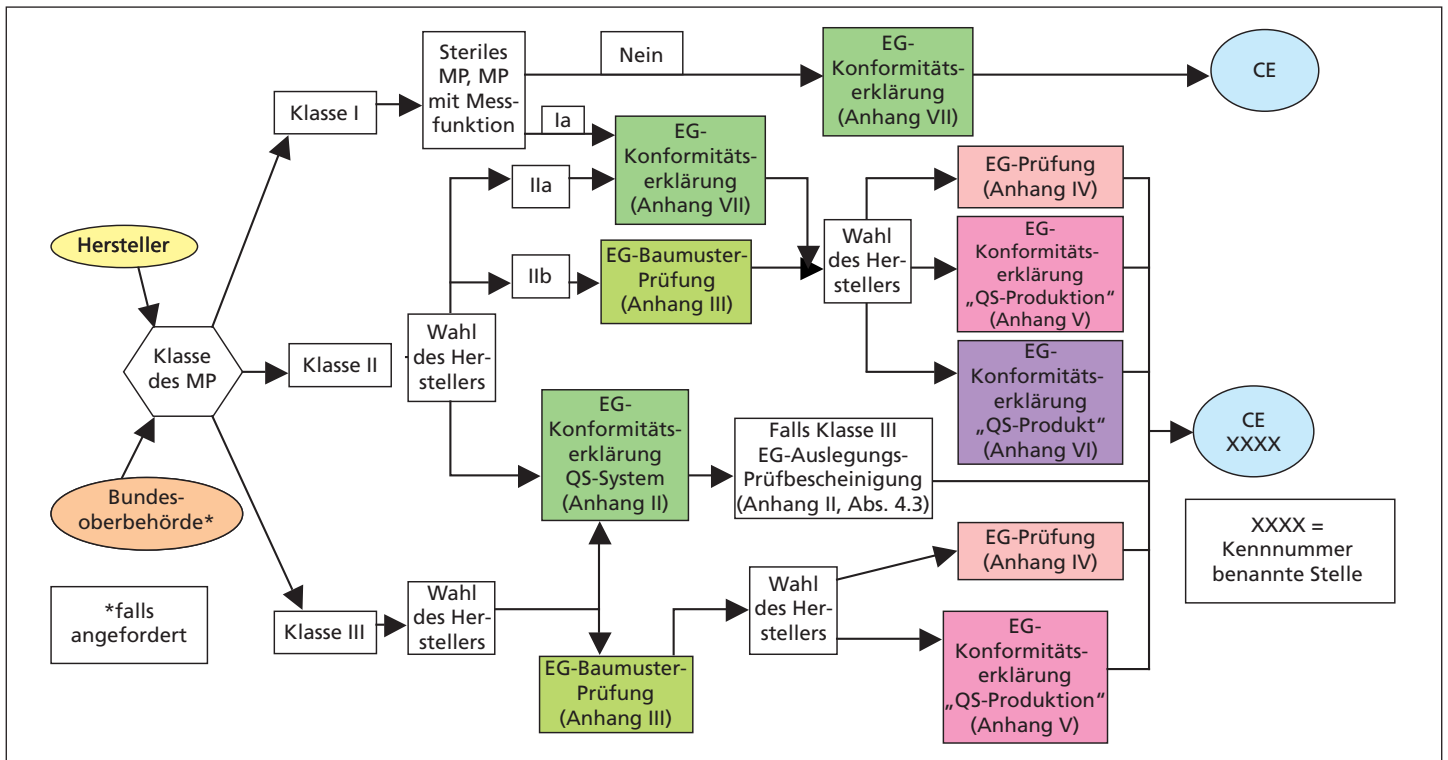


Abb. 3: Flussdiagramm EG-Konformitätsbewertungsverfahren

staatliches Zulassungsverfahren ist im Gegensatz zu Arzneimitteln nicht vorgesehen. Die Übereinstimmung des Medizinproduktes mit den grundlegenden Anforderungen ist in einem Konformitätsbewertungsverfahren festzustellen [8]. Das Konformitätsbewertungsverfahren wird in Abhängigkeit von der Risikolage des Produktes entweder vom Hersteller eigenverantwortlich oder unter Beteiligung einer privatrechtlich tätigen unabhängigen Prüf- und Zertifizierungsstelle (benannte Stelle) durchgeführt. Sollten alle Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt sein, erhält das Medizinprodukt eine CE-Kennzeichnung und kann im europäischen Wirtschaftsraum in Verkehr gebracht werden.

Die klinische Leistungsfähigkeit und Unbedenklichkeit muss vom Hersteller also anhand von klinischen Daten belegt werden, um eine CE-Kennzeichnung zu erhalten. Diese klinischen Daten können unter anderem durch die Durchführung von klinischen Prüfungen gewonnen werden.

Bisher ließ das MPG noch viel Freiraum bei der Gestaltung und Durchführung von klinischen Prüfungen zu. Viele Produkte mussten überhaupt keine klinischen Prüfungen durchlaufen, bevor sie auf den Markt gebracht und angewendet wurden.

Am 29. Juli 2009 wurde nun aber ein Gesetz zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften erlassen und am 31. Juli 2009 im Bundesanzeiger veröffentlicht [4]. Diese Änderungen werden unter ande-

rem die Erhebung klinischer Daten strenger reglementieren und die Verpflichtung zur Durchführung von klinischen Studien erhöhen.

Begriffsbestimmungen nach dem Medizinproduktegesetz

Um vorab Klarheit über einige im Gesetz verwendeten Begriffe zu schaffen, werden im § 3 des MPG Definitionen gegeben. Für die Durchführung von klinischen Prüfungen sind für uns die Begriffsbestimmungen zu „Sponsor“, „Prüfer“ und „klinische Daten“ wesentlich.

Demnach ist der Sponsor einer klinischen Prüfung eine „natürliche oder juristische Person, die die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen oder einer Leistungsbestimmung von In-vitro-Diagnostika übernimmt“. In der Regel ist der Sponsor der Hersteller des Produktes, welches getestet werden soll, es kann aber auch eine unabhängige Einrichtung sein, die eine Studie veranlasst, organisiert und finanziert.

Die Definition des Prüfers unterscheidet sich sehr stark von derjenigen, die im Arzneimittelgesetz (AMG) verankert ist. Im AMG muss ein Arzt oder Zahnarzt Prüfer sein. Im MPG ist der Prüfer nur in der Regel ein in einem Prüfzentrum (z. B. Klinik, Arztpraxis ...) beschäftigter Arzt. In Ausnahmefällen kann es aber auch eine andere Person sein, deren Beruf zum einen die

wissenschaftlichen Anforderungen erfüllt und zum anderen gewährleistet, dass dessen Ausübung Erfahrung in der Patientenbetreuung mit sich bringt – kurz: Die Person muss alle Qualifikationen für die Durchführung von Forschungen am Menschen nachweisen können. Ein Prüfer kann somit auch ggf. ein Techniker sein, wenn er Erfahrungen im Umgang mit und in der Betreuung von Patienten hat. Wird eine Prüfung von mehreren Prüfern an einer Prüfstation durchgeführt, so ist der Leiter der Gruppe der Hauptprüfer (Principal Investigator = PI). Wird eine Prüfung an mehreren Prüfstationen durchgeführt (multizentrische Studie), wird vom Sponsor ein Prüferarzt als Leiter der klinischen Prüfung (LKP oder Coordinating Investigator = CI) benannt.

Laut § 3 MPG sind klinische Daten Sicherheits- und Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinproduktes hervorgehen. Sie stammen aus:

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

dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann.

Der Sponsor der klinischen Prüfung muss die klinischen Daten und die Studiendokumentation nach Nr. 3.2 des Anhangs 6 der EU-Richtlinie 90/385/EWG (AIMDD) mindestens 15 Jahre und die klinischen Daten und Studiendokumentation nach Nr. 3.2 des Anhangs VIII der EU-Richtlinie 93/42/EWG mindestens 5 Jahre und im Falle von implantierbaren Produkten mindestens 15 Jahre nach Beendigung der Prüfung aufbewahren (MPG § 12, Abs. 2).

MPG §§ 19–24: Klinische Bewertung, Leistungsbewertung, klinische Prüfung, Leistungsbewertungsprüfung

Sehr große Veränderungen wurden mit der neuen MPG-Novelle im 4. Abschnitt des MPG vorgenommen, der sich mit der klinischen Bewertung, Leistungsbewertung und der Durchführung von klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen befasst.

Die klinische Bewertung gibt den Verwendungszweck eines Medizinproduktes anhand von klinischen Daten wieder (MPG § 19). Nur in sehr wenigen Ausnahmefällen sind auch andere Daten hierfür ausreichend. Eine Nutzen-Risiko-Analyse mit einer Bewertung von möglichen unerwünschten Wirkungen wird ebenfalls benötigt.

Die klinische Bewertung muss nach einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren ggf. unter der Verwendung von harmonisierten Normen (z. B. EN ISO 14155) ablaufen.

Um eine klinische Prüfung überhaupt durchführen zu dürfen und somit die benötigten klinischen Daten zur klinischen Bewertung zu bekommen, müssen einige allgemeine Voraussetzungen erfüllt sein (MPG § 20). Wie zu sehen ist, lehnt sich hier das MPG wieder sehr stark an die EN ISO 14155 und ICH GCP an. So ist vor dem Start einer Studie die Genehmigung der Ethikkommission und der Bundesoberbehörde nötig. Die ausgewählten Prüfer und Prüfzentren müssen alle für die Studie benötigten Qualifikationen erfüllen und dem Prüfplan zustimmen. Die Risiken, die durch die Studie entstehen könnten, müssen ärztlich vertretbar sein. Dies bedeutet, es muss vorab eine Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden, wie es auch in der EN ISO 14155 beschrieben wird. Dies ist ein wesentlicher Unterschied auch zum AMG, in dem dies nicht explizit genannt wird. Zu diesen Vorab-Analysen und Bewertungen zählt auch die „Biologische Sicherheitsbewertung“ (präklinische Daten) der im Medizinprodukt verwendeten Ma-

terialien. Eine weitere Voraussetzung für die klinische Prüfung ist die Aufklärung des Studienteilnehmers über den Studienablauf, Umfang und Risiken. Neben der mündlichen Aufklärung durch einen Prüfer muss der Teilnehmer auch eine schriftliche Patienteninformation erhalten. Des Weiteren ist eine Probandenversicherungspflicht, die im Verhältnis zu den möglichen Risiken angemessen zu gestalten ist. Es besteht ein Mindest-Versicherungswert von 500.000 Euro pro Person.

Wenn der Patient bereit ist, an der Studie teilzunehmen, muss er eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Vorher dürfen keine studienspezifischen Untersuchungen und Behandlungen stattfinden. Die Einwilligungserklärung darf nicht unter Zwang erfolgen und kann jederzeit widerrufen werden ohne Angabe von Gründen. Es muss gewährleistet werden, dass der Studienteilnehmer dem Studienablauf folgen kann, dass er die Studie versteht und selbstständig seine Einwilligung geben kann. Das heißt, er muss geschäftsfähig sein. Hier spiegeln sich die Anforderungen der „Deklaration von Helsinki“ wider, die damals unter dem Eindruck der Menschenversuche an Gefangenen während des Zweiten Weltkriegs entstanden ist. Daher gibt es auch die sogenannten besonderen Voraussetzungen (MPG § 21) für besonders schutzbedürftige Personen, die nicht unbedingt ihre freiwillige Einwilligungserklärung geben können oder noch nicht die möglichen Risiken abschätzen können. Hierzu zählen nicht nur Minderjährige, sondern auch behinderte Patienten oder Notfallpatienten. Des Weiteren zählen Schwangere und Stillende zu dieser Gruppe.

Sollte der Patient nicht selbst in der Lage sein, die gegebenen Informationen zur Studie im vollen Umfang zu verstehen und die Einwilligungserklärung zu unterschreiben, muss ein gesetzlicher Vertreter bei der Aufklärung anwesend sein und die Einwilligung schriftlich geben. Sollte es sich um eine Notfallstudie handeln und ein gesetzlicher Vertreter nicht vorhanden sein, kann an dessen Stelle ein unabhängiger Zeuge treten. Dieser unabhängige Zeuge muss ebenfalls bei der Aufklärung anwesend sein und die Einwilligung geben. Der Zeuge darf nicht im Prüfzentrum oder einer angegliederten Abteilung sowie beim Sponsor selbst angestellt sein.

Die Entscheidung, ob alle allgemeinen und besonderen Voraussetzungen einer klinischen Prüfung gegeben sind, trifft eine Ethikkommission und die beauftragte Bundesoberbehörde. Vor der Gesetzesnovelle reichte es noch, eine Genehmigung der

Ethikkommission zu bekommen. Die Bundesoberbehörde musste lediglich informiert werden. Nun ist von beiden Institutionen ein positives Votum nötig. Die Ethikkommission wird, wie auch bei den Arzneimittelstudien, nach ethischen und gesetzlichen Aspekten prüfen (§ 22 MPG), die Bundesoberbehörde nach wissenschaftlichen und technischen Hintergründen (§ 22a MPG).

Das Prüfverfahren in der Ethikkommission erfolgt wie bereits gesagt nach ethischen und gesetzlichen Gesichtspunkten. Sie hat nach Erhalt der eingereichten Dokumente 60 Tage Zeit, ein Votum zu geben oder weitere Dokumente oder Informationen zu verlangen. Sobald die Kommission entschieden hat, wird nicht nur der Sponsor der Studie, sondern auch die Bundesoberbehörde über die Entscheidung informiert. Eine klinische Prüfung kann dann von der Ethikkommission abgelehnt werden, wenn die in § 20 MPG festgelegten allgemeinen Voraussetzungen nicht gegeben sind, wenn die Unterlagen auch nach Anforderung in einer angemessenen Frist nicht vollständig sind oder wenn die Unterlagen und die Vorgehensweisen in der Studie nicht dem aktuellen wissenschaftlichen und ethischen Stand entsprechen. Dies gilt insbesondere, wenn das Studiendesign ungeeignet ist, die Unbedenklichkeit, Leistung und/oder Wirkung des Medizinproduktes zu zeigen.

Der Antrag, der an die Bundesoberbehörde geht, muss für aktive implantierbare Medizinprodukte die Angaben laut Nr. 2.2 Anhang 6 der EU-Richtlinie 90/385/EWG beinhalten und für Medizinprodukte die Angaben laut Nr. 2.3 Anhang VIII der EU-Richtlinie 93/42/EWG. Zusätzlich sollen alle Dokumente und Angaben, welche die Behörde zur Bewertung benötigt, eingereicht werden. Die Stellungnahme der Ethikkommission ist nachzureichen. Genaue Informationen, welche Dokumente dies sein könnten, gibt es bisher weder beim BfArM noch beim DIMDI.

Die Genehmigung gilt durch die Bundesoberbehörde als erteilt, wenn diese keinen Mängelbescheid (begründete Einwände) innerhalb von 30 Tagen nach Einreichung der Studien-Dokumente erteilt. Sollte ein Mängelbescheid erteilt worden sein, hat der Sponsor 90 Tag Zeit, diesen zu beantworten. Es gelten die gleichen Gründe wie beim Genehmigungsverfahren der Ethikkommission, um die Studie abzulehnen. Allerdings erfolgt dies unter rein wissenschaftlichen und technischen Gesichtspunkten.

Die Ethikkommission und die Bundesoberbehörde haben des Weiteren die Mög-

lichkeit, die Genehmigung einer klinischen Prüfung wieder zurückzunehmen, zu widerrufen oder ruhen zu lassen (§ 22b MPG). Dies kann geschehen, wenn nachträglich Informationen über die klinische Prüfung bekannt werden, die den Voraussetzungen nicht mehr entsprechen. Der Sponsor kann dann innerhalb einer Woche eine Stellungnahme abgeben, um die Genehmigung wieder zu erhalten.

Sollten während des Studienverlaufs Änderungen in der Studiendurchführung nötig sein, sind diese zu melden (§ 22c MPG). Handelt es sich hierbei um sog. wesentliche Änderungen, so müssen diese erst durch die Ethikkommission und die Bundesoberbehörde genehmigt werden, bevor sie in der Studie angewandt werden. Unter wesentlichen Veränderungen versteht man Veränderungen, die einen Einfluss auf die Probandensicherheit haben oder die Bewertung von genehmigten Dokumenten oder Anforderungen beeinflussen. Dies könnten neue Behandlungsabläufe sein oder zusätzliche Eingriffe. Nach Einreichung dieser Veränderungen haben die Institutionen 30 Tage für ihre Entscheidungszeit. Sollte innerhalb dieser 30 Tage keine Ablehnung erfolgen, gelten die Änderungen als genehmigt.

Die Bundesoberbehörde muss innerhalb von 90 Tagen nach Ende der klinischen Prüfung durch den Sponsor über die Beendigung informiert werden. Diese Frist verkürzt sich, wenn die Studie abgebrochen werden muss. Dann muss der Sponsor die Behörde innerhalb von 15 Tagen mit Angaben für die Abbruchgründe informieren. Sowohl bei der normalen Beendigung als auch bei einem Abbruch muss ein Abschlussbericht über die Studie geschrieben werden. Hierzu hat der Sponsor 12 Monate Zeit. Im Abschlussbericht sollten die Ergebnisse der Studie wissenschaftlich dargestellt und dokumentiert werden. Es ist empfehlenswert, sich hierbei an die Angaben der EN ISO 14155 zu halten.

Auch in der MPG-Änderung gibt es immer noch Medizinprodukte, bei denen die §§ 20–23 nicht greifen (§ 23b MPG: Ausnahmen zur klinischen Prüfung). Es handelt sich hierbei um Produkte, die nach den §§ 6 und 10 MPG eine CE-Kennzeichnung tragen dürfen. Die Ausnahme wird aber aufgehoben, sobald dieses Medizinprodukt für einen anderen Zweck als für den, für den es zugelassen ist, geprüft und in Verkehr gebracht werden soll. Jede neue Zweckbestimmung eines bereits zugelassenen Produktes muss durch klinische Daten belegbar sein.

Ebenso muss eine Studie mit einem zugelassenen, die CE-Kennzeichnung tragen-

den Medizinprodukt nach den Prinzipien der §§ 20–23 MPG durchgeführt werden, wenn diese Studie zusätzliche invasive und belastende Untersuchungen beinhaltet. Sollten z. B. über das Maß des normalen Standards Blutabnahmen erfolgen, um den Behandlungserfolg mit einem zugelassenen Medizinprodukt zu belegen, sind hierzu alle Vorkehrungen gemäß den §§ 20–23 MPG zu treffen.

Für In-vitro-Diagnostika gilt der § 24 MPG (Leistungsbewertungsprüfung). Leistungsbewertungsprüfungen müssen nur dann den §§ 20–23 MPG folgen, wenn:

- invasive Probenentnahmen ausschließlich oder zusätzlich für die Leistungsbewertung verwendet werden
- weitere invasive oder belastende Untersuchungen durchgeführt werden
- erhaltene Ergebnisse für die Diagnostik verwendet werden sollen, ohne dass sie mit etablierten Verfahren bestätigt werden können

Für alle anderen Leistungsbewertungsprüfungen gilt lediglich, dass vom Patienten eine Einwilligungserklärung eingeholt werden muss, wenn Persönlichkeitsrechte oder kommerzielle Interessen des Patienten betroffen sind oder möglicherweise betroffen sein könnten.

Meldung von unerwünschten Ereignissen

Die Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung (MPSV) wurde ebenfalls im Zuge des Gesetzes zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften erweitert und dies in einem für die Durchführung von klinischen Prüfungen wesentlichen Punkt – der Meldung von unerwünschten Ereignissen. Bisher wurde eine Meldepflicht von unerwünschten Ereignissen von Medizinprodukten in klinischen Prüfungen im MPSV nicht erwähnt. Nun müssen der Sponsor und der Prüfer oder Hauptprüfer schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der zuständigen Bundesoberbehörde melden (§ 3 MPSV Absatz 5). Sollte die Studie auch in anderen Ländern des europäischen Wirtschaftsraums stattfinden, so sind auch deren Oberbehörden zu informieren. Die Meldung erfolgt unverzüglich auf elektronischem Wege (entsprechende Formblätter werden durch die Bundesoberbehörde im Internet bereitgestellt). Der Sponsor muss des Weiteren ein Verfahren zur Risikobewertung etablieren. Sollten während einer klinischen Prüfung Umstände eintreten, die die Sicherheit des Probanden, Anwenders oder Dritter gefährden, so sind eigenverantwortlich korrektive Sicherheitsmaßnahmen durch Sponsor oder Prüfer

einzuweisen. Die Bundesoberbehörde und die Ethikkommission sind sofort darüber in Kenntnis zu setzen (§ 14 MPSV).

Momentan gilt für die Durchführung von klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen eine Übergangsbestimmung. Klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen, die noch vor dem 20. März 2010 begonnen haben (der erste Patient muss schon eingeschlossen worden sein), gelten noch die „alten“ Regeln des MPG. Ab dem 21. März 2010 müssen klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen nach den Neuerungen durchgeführt werden.

DISKUSSION

Die fortschreitende Angleichung vom MPG ans AMG ist nicht zu bestreiten. Dennoch gibt es noch wesentliche Unterschiede, die sich insbesondere in den unterschiedlichen Zulassungsverfahren und Inverkehrbringen zeigen.

Mit der Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften wurde ein großer Beitrag zur Stärkung und Harmonisierung der Bestimmungen über klinische Bewertungen geleistet. Die Zuständigkeiten im Bereich klinische Prüfung und Leistungsbewertungsprüfung sowie bei der Einstufung von Medizinprodukten und deren Abgrenzung zu anderen Produkten wurden von der Landesebene auf die Bundesebene verlagert, wie es bereits bei Arzneimitteln bekannt ist.

Die Einführung des Begriffs des „Sponsors“ im MPG hat ebenso weit reichende Folgen bei der Durchführung von klinischen Prüfungen, da jetzt nicht nur der Hersteller die Verantwortung für eine Studie haben kann, sondern auch ein „nicht-kommerzieller“ Sponsor (z. B. Uniklinikum). Es wird abzuwarten sein, wie die genaue Auslegung diesbezüglich von Bundeseite aussehen wird. Sollte es zu einer strikten Auslegung des Begriffes kommen, so könnte die Durchführung von klinischen Studien, die unter die §§ 19–23 des MPG fallen, für nicht-kommerzielle Sponsoren mit hohem Aufwand und Kosten verbunden sein.

Weit reichende Konsequenzen wird auch die Einbeziehung von klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen in den Anwendungsbereich der Medizinprodukte-Sicherheitsplan-Verordnung haben. War bisher die Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen noch nicht klar umrissen, so tritt nun eine sehr strenge Regelung in Kraft. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse müssen nun

unverzögerlich durch Sponsor und Prüfeinrichtung an die Bundesoberbehörde gemeldet werden. Wie praktikabel das sein wird, wird sich zeigen.

Da bisher die Gesetzesänderung bzgl. klinischen Studien von Medizinprodukten noch nicht bei allen betroffenen Personen und Einrichtungen angekommen zu sein scheint, sollte man dringend anfangen, für Transparenz zu sorgen. Leider nehmen hier das BfArM und das DIMDI bisher noch keine Vorreiter-Rolle ein. So sind auf deren Webseiten noch keine Informationen zu den neuen Einreichungsverfahren zu bekommen und auch direkte Anfragen bleiben bisher erfolglos. Es ist zu hoffen, dass bis zum Ablauf der Übergangsfrist noch mehr Klarheit geschaffen wird.

Den Herstellern von Medizinprodukten ist zu empfehlen, ihre klinischen Daten auf Vollständigkeit zu überprüfen. Vor der Durchführung von klinischen Prüfungen

sollte man sich auch mit den bereits bestehenden Qualitätsnormen vertraut machen. Mit der Einhaltung dieser Normen befindet man sich auf einem guten Weg zur positiven Konformitätsbewertung und somit zur CE-Kennzeichnung.

LITERATUR

[1] Deklaration von Helsinki

[2] EN ISO 14155-1: 2003 Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects, part 1: General Requirements

[3] EN ISO 14155-1: 2003 Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects, part 2: Clinical Investigational Plan

[4] Gesetz zur Änderung medizinprodukte-rechtlicher Vorschriften vom 29. Juli 2009, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 48, Bonn, 31. Juli 2009

[5] Grund, Andreas; Klinische Studien mit medizinischen Geräten in Deutschland; DZKF 1/2-2007

[6] ICH Guidelines for Good Clinical Practice (GCP)

[7] Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch den Artikel 6 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2326) geändert worden ist

[8] Merkblatt zur EU-Richtlinie 93/42/EWG, Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie, März 2005

[9] Schroeder, Heike; Masterarbeit: Gemeinsamkeiten, Unterschiede und spezielle Aspekte bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten aus der Sicht der Studienzentrale einer Herzklinik; 06.04.2009

Nanette Volk
Dipl. oec. troph.
Montgolfier-Allee 33
60486 Frankfurt am Main
nanette.volk@gmx.net