

**Schriftenreihe der TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e. V.**

Band 8



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Zur Schriftenreihe der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung

Als Dachorganisation medizinischer Forschungsverbände verfolgt die TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (vormals „Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e. V.“) das Ziel, die organisatorischen, rechtlichen und technologischen Voraussetzungen für die klinische, epidemiologische und translationale Forschung zu verbessern. Die TMF wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

Durch den Ansatz der TMF, interdisziplinären Austausch und Konsensbildung der Forscher in den Arbeitsgruppen zu unterstützen, erfahren die Ergebnisse der TMF eine breite inhaltliche Abstimmung in der medizinischen und medizininformatisch-biometrischen Fachwelt. Mit ihrer Schriftenreihe macht die TMF ausgewählte Projektergebnisse einer breiteren Leserschaft zugänglich. Zudem bieten Referenzwerke zum Themenfeld der Gesundheitstelematik Orientierungshilfen in der praktischen Umsetzung.

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e. V.
Neustädtische Kirchstraße 6
10117 Berlin
www.tmf-ev.de

Bisher in der Schriftenreihe erschienen:

Band 1:

Generische Lösungen zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin

von Carl-Michael Reng | Peter Debold | Christof Specker | Klaus Pommerening

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, März 2006

Band 2:

Biomaterialbanken – Rechtliche Rahmenbedingungen

von Jürgen Simon | Rainer Paslack | Jürgen Robiński | Jürgen W. Goebel | Michael Krawczak

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, September 2006

Band 3:

Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung

Grundlagen und Anleitung für die klinische Forschung

von Urs Harnischmacher | Peter Ihle | Bettina Berger | Jürgen Goebel | Jürgen Scheller

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Dezember 2006

Band 4:

Datenqualität in der medizinischen Forschung

von Michael Nonnemacher | Dorothea Weiland | Jürgen Stausberg

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, März 2007

Band 5:

Biomaterialbanken – Checkliste zur Qualitätssicherung

von Michael Kiehntopf | Klas Böer

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, März 2008

Band 7:

Verwertungsrechte in der vernetzten medizinischen Forschung

von Jürgen W. Goebel | Jürgen Scheller

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Januar 2009

**Schriftenreihe der TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e. V.**
Band 8

K. Becker | S. Börger | H. Frankenberger | D. Lühmann | T. Norgall
C. Ohmann | A. Ranke | R. Vonthein | A. Ziegler | A. Zimolong

Regulatorische Anforderungen an Medizinprodukte

Einführung und Handlungshilfen –
von klinischer Bewertung bis HTA

herausgegeben von R. Mildner



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Der Herausgeber

Dr. Raimund Mildner
UniTransfer Klinik Lübeck GmbH
Universität Lübeck
Maria-Goeppert-Str. 1
23562 Lübeck

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Zimmerstr. 11
D- 10969 Berlin
www.mwv-berlin.de

ISBN 978-3-941468-29-0

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, 2011

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Verfasser haben große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft bei Drucklegung zu bringen. Dennoch sind Irrtümer oder Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann der Verlag für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (zum Beispiel Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom Leser im Einzelfall an Hand der Produktinformation der jeweiligen Hersteller und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Projekt-/Produktmanagement: Silke Hutt, Berlin
Layout & Satz: eScriptum GmbH & Co. KG – Publishing Services, Berlin
Printed in Germany

Zuschriften und Kritik an:

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Zimmerstr. 11, D- 10969 Berlin, lektorat@mwv-berlin.de

mit Beiträgen von

Prof. Dr. Kurt Becker
APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft
GmbH
Universitätsallee 18
28359 Bremen

Sandra Börger
Synagon GmbH
Beratung für das Gesundheitswesen
Im Süsterfeld 6
52072 Aachen

Prof. Dr. Horst Frankenberger
Forum für Medizintechnik e.V., Lübeck
c/o UniTransfer Klinik Lübeck GmbH
Universität Lübeck
Maria-Goeppert-Str. 1
23562 Lübeck

Frau Dr. Dagmar Lühmann
Institut für Sozialmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus
Lübeck
Beckergrube 43-47
23552 Lübeck

Thomas Norgall
Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen IIS
Am Wolfsmantel 33
91058 Erlangen

Prof. Dr. Christian Ohmann
Koordinierungszentrum für Klinische Studien
Düsseldorf
Universitätsklinikum der HHUD
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dipl.-Ing. Annika Ranke
UniTransferKlinik Lübeck
MFC | Multifunktions Center
Maria-Goeppertstr. 1
23562 Lübeck

Dr. Reinhard Vonthein
Zentrum für Klinische Studien, Universität zu Lübeck
und Institut für Medizinische Biometrie und
Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. Andreas Ziegler
Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, Haus 4
23538 Lübeck

Dr. Andreas Zimolong
Synagon GmbH
Beratung für das Gesundheitswesen
Im Süsterfeld 6
52072 Aachen

Inhaltsverzeichnis

Editorial der TMF	xi
Vorwort	1
1. Einleitung – Medizinprodukteentwicklung und regulatorisches Umfeld	3
1.1 Was ist ein Medizinprodukt? _____	5
1.2 Welche Regularien gelten für Medizinprodukte? _____	7
1.3 Herausforderungen für die Medizinproduktbranche in Deutschland _____	8
1.4 Das „Inverkehrbringen“ von Medizinprodukten _____	9
1.5 Zuordnung von Medizinprodukten zu einer Risikoklasse _____	10
1.6 Konformitätsbewertung von Medizinprodukten _____	12
1.7 Klinische Studien für Medizinprodukte _____	14
2. Klassifikation von Medizinprodukten	17
3. Klinische Bewertung und klinische Prüfung	23
3.1 Vorbemerkung zum Stand der Gesetzgebung _____	25
3.2 Einleitung _____	25
3.3 Vereinfachtes Konformitätsbewertungsverfahren _____	29
3.4 Klinische Bewertung _____	30
3.4.1 An der klinischen Bewertung beteiligte Personen _____	31
3.4.2 Tätigkeiten vor Beginn der klinischen Bewertung _____	32
3.4.3 Dokumentation vor Beginn der klinischen Bewertung _____	34
3.4.4 Tätigkeiten während der klinischen Bewertung _____	35
3.4.5 Dokumentation während der klinischen Bewertung _____	38
3.4.6 Dokumentation nach der klinischen Bewertung _____	38
3.5 Klinische Prüfung _____	40
3.5.1 Hintergrund _____	40
3.5.2 An der klinischen Prüfung beteiligter Personenkreis _____	41
3.5.3 Tätigkeiten vor Beginn der klinischen Prüfung _____	42
3.5.4 Dokumentation vor Beginn der klinischen Prüfung _____	48
3.5.5 Tätigkeiten während der klinischen Prüfung _____	51
3.5.6 Dokumentation während der klinischen Prüfung _____	53
3.5.7 Tätigkeiten nach der klinischen Prüfung _____	54
3.5.8 Dokumentation nach der klinischen Prüfung _____	54
3.5.9 Vorgehensweise bei Änderungen / korrektive Maßnahmen _____	55
3.6 Zusammenfassung _____	56

4	Klinische Studien mit Medizinprodukten	57
4.1	Begriffe und Definitionen	59
4.2	Regularien, Gesetze und Leitlinien	60
4.2.1	Good Clinical Practice und DIN EN ISO 14155	60
4.2.2	Weitere Leitlinien von ICH, EU und EMEA	62
4.2.3	Ethikkommission und Deklaration von Helsinki	64
4.2.4	SGB V, G-BA und IQWiG	65
4.2.5	Publikationsstandards	66
4.2.6	MPSV	66
4.2.7	Empfehlungen von Fachgesellschaften	67
4.2.8	Standard Operating Procedures	68
4.3	Allgemeine Anforderungen an klinische Studien	69
4.3.1	Voraussetzungen	69
4.3.2	Studienplanung	69
4.3.3	Studiendurchführung	73
4.3.4	Studienauswertung/Publikation	73
4.4	Medizinprodukte-spezifische Aspekte klinischer Studien	74
4.4.1	Kombinationsprodukte	74
4.4.2	Entwicklungsplan	74
4.4.3	Allgemeine Anforderungen	75
4.4.4	Qualitätsmanagement	76
4.4.5	Diagnostische Studien	77
4.4.6	Strahlenschutz	77
4.5	Zusammenfassung	77
4.6	Checklisten	78
4.6.1	Einordnung einer klinischen Studie	78
4.6.2	Funktionen und Verantwortlichkeiten	79
4.6.3	Unterlagen in klinischen Studien	80
4.6.4	Inhaltsverzeichnis für das Handbuch des klinischen Prüfers	82
5	Entwicklungsbegleitendes Health Technology Assessment	83
5.1	Einführung	85
5.2	Was ist Health Technology Assessment?	85
5.2.1	Hintergrund und Konzept	85
5.2.2	Methoden für HTA	86
5.2.3	Der HTA-Prozess	89
5.2.4	Nationale und internationale HTA-Aktivitäten	90
5.2.5	HTA von Innovationen	92

5.3	Medizinprodukte im HTA-Kontext	93
5.3.1	Ordnungssysteme von Medizinprodukten	93
5.3.2	HTA bei Medizinprodukten	94
5.3.3	Taxonomie von Medizinprodukten im Kontext von HTA	97
5.3.4	Die Motivation zum prospektiven HTA	98
5.4	Die entwicklungsbegleitende Technologiebewertung	100
5.4.1	Frühe Entwicklungsphase	100
5.4.2	Mittlere Entwicklungsphase	101
5.4.3	Phase der Markteinführung	101
5.5	Reporting Guideline	103
5.5.1	Was ist eine Reporting Guideline?	103
5.5.2	Reporting Guideline für ein entwicklungsbegleitendes HTA	103
5.6	Exkurs: Entscheidungsanalytische Modellierung	109
5.6.1	Hintergrund	109
5.6.2	Zusammenfassung	114
 Anhang		 115
	Glossar	117
	Literaturverzeichnis	127

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verteilung der dem DIMDI gemeldeten Risikoklassen in den Jahren 2003–2006. [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S. 12]	10
Abbildung 2:	Entscheidungsbaum zur Wahl des Konformitätsbewertungsverfahrens. [Lemor & Tretbar 2009, S. 34]	13
Abbildung 3:	Schematische Darstellung verschiedener Ausgangssituationen für die klinische Bewertung	28
Abbildung 4:	Klinische Bewertung von Medizinprodukten nach der EG-RL 93/42/EWG über Medizinprodukte	31
Abbildung 5:	Stufen der klinischen Bewertung [GHTF 2007, S. 11]	36
Abbildung 6:	Beispiel für die Dokumentation der für Literatursichtung und -auswahl verwendeten Methodik	37
Abbildung 7:	Entscheidungsbaum und Markov-Modell (exemplarische Darstellung)	111
Abbildung 8:	Markov-Modell zur Kyphoplastie	112

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risikoklassifizierung von Medizinprodukten gemäß Anhang IX der RL 93/42/EWG	11
Tabelle 2:	Zulassungsregulation für Risikoklassen von Medizinprodukten	14
Tabelle 3:	Matrix mit Beispielen zur Klassifizierung von Medizinprodukten nach Einsatzgebiet beziehungsweise Invasivität. [Perleth 2003, S. 161/162]	20
Tabelle 4:	Musterbewertungskriterien für die Eignung der klinischen Daten. [GHTF 2007, S. 24]	37
Tabelle 5:	Musterbewertungskriterien für den Datenbeitrag. [GHTF 2007, S. 25]	38
Tabelle 6:	Übersicht über die zu erstellende Dokumentation vor Beginn einer klinischen Prüfung eines Medizinprodukts in einer klinischen Einrichtung (Quelle: UniTransferKlinik GmbH)	49
Tabelle 7:	Einige wichtige Unterschiede zwischen DIN EN ISO 14155:2009 und GCP sowie weiterer ICH-Leitlinien	63
Tabelle 8:	Einordnung einer klinischen Studie	78
Tabelle 9:	Funktionen und Verantwortlichkeiten	79
Tabelle 10:	Unterlagen in klinischen Studien	81
Tabelle 11:	Inhaltsverzeichnis für das Handbuch des klinischen Prüfers	82
Tabelle 12:	Methoden für HTA [Perleth 2008] [EUnetHTA WP4 2008]	88
Tabelle 13:	HTA bei Medizinprodukten [Schulenburg et al. 2009]	98
Tabelle 14:	Einführungsmöglichkeiten innovativer Technologien in das GKV-System. In Anlehnung an [Neumann, Hagen & Schönermark 2007].	102
Tabelle 15:	Reporting Guideline	104