



Klinische Bewertung, klinische Studien und HTA für Medizinprodukte



Ergebnisbericht zum TMF-Projekt V062-02 „Werkzeuge MP-Entwicklung“
Version 1.2 vom 23.04.2010

Herausgeber:

Dr. Raimund Mildner, Sprecher TMF-Arbeitsgruppe Medizintechnik
UniTransferKlinik / Zentrum für klinische Studien (ZKS), Universität zu Lübeck

Herausgeber:

Dr. Raimund Mildner, Sprecher TMF-Arbeitsgruppe Medizintechnik, UniTransferKlinik GmbH

Autoren:

Dr. Kurt Becker, Synagon GmbH, Aachen
Dipl.-Ges. Oec. Sandra Börger, Synagon GmbH, Aachen
Prof. Dr. Horst Frankenberger, Lübeck
Dr. Dagmar Lühmann, Institut für Sozialmedizin, Universität Lübeck
Dipl. Ing. Thomas Norgall, Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen IIS, Erlangen
Prof. Dr. Christian Ohmann, KKS Düsseldorf
Dipl.-Ing. Annika Ranke, UniTransferKlinik GmbH, Lübeck
Dr. Reinhard Vonthein, ZKS Lübeck, Zentrum für Klinische Studien, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck
Prof. Dr. Andreas Ziegler, ZKS Lübeck, Zentrum für Klinische Studien, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck
Dr. Andreas Zimolong, Synagon GmbH, Aachen

Projektleitung:

Dipl.-Ing. Anja Malenke, UniTransferKlinik GmbH

Reviewer:

Dipl. Phys. Dipl. Ing. (ECP) Mathias Freudigmann, Geschäftsstelle der TMF, Berlin

Lizenzbedingung und Copyright: Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die Rechte liegen, sofern nicht anders angegeben, bei der TMF. Änderungen sind nicht zulässig. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Inhalte kann die TMF nicht übernehmen. Eine Vervielfältigung und Weiterleitung ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht. Aus Gründen der Qualitätssicherung und Transparenz bezüglich Verbreitung und Nutzung der TMF-Ergebnisse erfolgt die weitergehende Verbreitung ausschließlich über die TMF-Website oder die Geschäftsstelle der TMF.

Vorwort

Die Inhalte des vorliegenden Dokuments über die Entwicklung und das Inverkehrbringen von Medizinprodukten spiegeln die Themenschwerpunkte der Arbeitsgruppe Medizintechnik der TMF wider. Diese 2008 gegründete Arbeitsgruppe wurde initiiert aus dem BMBF-Forschungsverbund SOMIT (Schonendes Operieren mit Innovativer Technik) und insbesondere den dort angesiedelten Verbundprojekten und TMF-Mitgliedern FUSION (Future Environment for Gentle Liver Surgery Using Image-Guided Planning and Intra-Operative Navigation) und OrthoMIT (Minimal-Invasive Orthopädische Therapie). Beide Projekte stellen ab auf die Entwicklung prozess-integrierter Medizinprodukte für komplexe Anwendungsszenarien der navigierten Chirurgie im Rahmen multidisziplinärer Entwicklergruppen mit klinischen, technologischen und industriellen Partnern aus dem gesamten Bundesgebiet.

Für die beiden SOMIT-Projekte wie auch für viele andere Kooperationsvorhaben ist die Zusammenarbeit von Technologen, Klinikern und Herstellern im universitären Umfeld von Forschung und Entwicklung typisch.

Dabei sind immer drei regulatorische Themenfelder zu beachten:

1. Klinische Bewertung und klinische Prüfung nach dem Medizinproduktegesetz (MPG)
2. Klinische (Wirksamkeits-)Studien nach GCP
3. Health Technology Assessment als Entscheidungsgrundlage bei gesundheitsökonomischen und versorgungspolitischen Fragestellungen

Diese drei Anforderungsbereiche weisen Komplementaritäten und Besonderheiten auf, die im Ablauf von Forschungs- und Entwicklungs- beziehungsweise Innovationsprozessen frühzeitig mit bedacht und berücksichtigt werden müssen und eine systematische Erfolgsvoraussetzung darstellen. In diesem Bericht werden die jeweiligen regulatorischen Grundlagen erläutert und unter dem besonderen Gesichtspunkt ihrer Berücksichtigung im Entwicklungsprozess skizziert. Die besondere Aktualität ergibt sich insbesondere auch daraus, dass einerseits die Novellierung des MPG die Thematik klinischer Bewertungen und damit auch der klinischen Prüfungen von Medizinprodukten hervorhebt sowie auch das Thema Software-Medizinprodukte besonders adressiert. Daneben ergibt sich eine zunehmende Bedeutung daraus, dass aus technologischen und klinischen Trends wie zum Beispiel Telemedizin, Bildverarbeitung, Molekularisierung, Personal Health oder auch modellgestützte Therapien neue Anforderungen an den Funktions- und Wirksamkeits-Nachweis von Innovationen erwachsen, die mitnichten allein über das bisher dominante Verfahren der klinischen Bewertung mit Literaturrecherchen gelöst werden können.

Vor dem Hintergrund einer ebenfalls zunehmenden Kooperationsintensität in Forschungs- und Entwicklungsprozessen von wissenschaftlichen und technologischen Beteiligten aus Universitäten, Kliniken und kleinen und mittleren Unternehmen (KMU), ist es für eine gedeihliche Zukunft der Medizintechnik in Deutschland unabdingbar, dass die Innovationshürde „Zulassung“ durch frühzeitige Berücksichtigung der regulatorischen Anforderungen im Entwicklungsprozess abgebaut wird.

Die bislang vorherrschende Vorgehensweise, erst am Ende von Forschungs- und Entwicklungsprojekten mühselige Anstrengungen einzuleiten, um die regulatorischen Anforderungen erfüllen zu können, muss durch eine proaktive Berücksichtigung als integralem Entwicklungsbestandteil ersetzt werden. Das vorliegende Dokument soll für klinische und technologische, universitäre Entwickler und deren Transferpartner KMU eine fundierte Basis schaffen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Einleitung – Medizinprodukteentwicklung und regulatorisches Umfeld	9
1.1 Was ist ein Medizinprodukt?	9
1.2 Welche Regularien gelten für Medizinprodukte in Deutschland?	11
1.3 Entwicklung und Produktion von Medizinprodukten in Deutschland	12
1.4 Das „Inverkehrbringen“ von Medizinprodukten.....	14
1.5 Zuordnung von Medizinprodukten zu einer Risikoklasse	14
1.6 Konformitätsbewertung von Medizinprodukten.....	16
1.7 Notwendigkeit klinischer Studien für Medizinprodukte.....	18
1.8 Mögliche Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Studien für Medizinprodukte	19
2 Kriterien zur Klassifikation von Medizinprodukten.....	23
3 Klinische Bewertung und klinische Prüfung	27
3.1 Einleitung	27
3.2 Vereinfachtes Konformitätsbewertungsverfahren.....	30
3.3 Klinische Bewertung	31
3.3.1 An der klinischen Bewertung beteiligte Personen.....	32
3.3.2 Tätigkeiten vor Beginn der klinischen Bewertung.....	32
3.3.3 Dokumentation vor Beginn der klinischen Bewertung.....	34
3.3.4 Tätigkeiten während der klinischen Bewertung.....	35
3.3.4.1 Identifikation, Auswertung und Analyse	35
3.3.4.2 Literaturrecherche	36
3.3.4.3 Bewertung der klinischen Daten aus der Literatur	37
3.3.5 Dokumentation während der klinischen Bewertung.....	38
3.3.6 Dokumentation nach der klinischen Bewertung	38
3.4 Klinische Prüfung.....	39
3.4.1 Hintergrund	39
3.4.2 An der Klinischen Prüfung beteiligter Personenkreis.....	40
3.4.2.1 Vom Sponsor zu bestimmen.....	40
3.4.2.2 Vom LKP zu bestimmen.....	40
3.4.3 Tätigkeiten vor Beginn der klinischen Prüfung.....	40
3.4.3.1 Aufgaben des Sponsors	41
3.4.3.2 Aufgaben des koordinierenden Entwicklers.....	42
3.4.3.3 Aufgaben des Leiters der klinischen Prüfung	43
3.4.3.4 Aufgaben und Qualifikation des Studienkoordinators/ klinischen Prüfers	44

3.4.3.5	Aufgaben und Qualifikation des Monitors	44
3.4.3.6	Aufgaben und Qualifikation des Auditors	45
3.4.4	Dokumentation vor Beginn der klinischen Prüfung	45
3.4.4.1	SOPs zur Studienvorbereitung und Studienplanung	47
3.4.5	Tätigkeiten während der klinischen Prüfung	47
3.4.5.1	Monitoring	48
3.4.5.2	SOPs zum Monitoring	48
3.4.5.3	Meldungen und Berichte von Vorkommnissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	48
3.4.5.4	SOPs zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen	48
3.4.5.5	Audits	49
3.4.5.6	SOPs zu Audits	49
3.4.6	Dokumentation während der klinischen Prüfung	49
3.4.7	Tätigkeiten nach der klinischen Prüfung	50
3.4.8	Dokumentation nach der klinischen Prüfung:	50
3.4.8.1	Aufbewahrungsfristen	50
3.4.8.2	SOPs zur Archivierung von Unterlagen nach der klinischen Prüfung	50
3.4.9	Vorgehensweise bei Änderungen / korrektive Maßnahmen	51
3.4.9.1	Abweichungen/Änderungen am Prüfplan	51
3.4.9.2	SOP zu Prüfplanänderungen	51
3.4.9.3	Änderungen der Prüfer/Prüfzentren	51
3.5	Zusammenfassung	51
4	Klinische Studien mit Medizinprodukten	53
4.1	Ziel des Abschnitts	53
4.2	Begriffe und Definitionen: die klinische Prüfung als spezielle klinische Studie	53
4.3	Regularien, Gesetze und Leitlinien	55
4.3.1	Good Clinical Practice und DIN EN ISO 14155	55
4.3.2	Weitere Leitlinien von ICH, EU und EMEA	57
4.3.3	Ethikkommission und Deklaration von Helsinki	57
4.3.4	SGB V, G-BA und IQWiG	58
4.3.5	Publikationsstandards	59
4.3.6	Meldung von Vorkommnissen	59
4.3.7	Empfehlungen von Fachgesellschaften	60
4.3.8	Standard Operating Procedures	61
4.4	Allgemeine Anforderungen an klinische Studien	61
4.4.1	Voraussetzungen	61
4.4.2	Studienplanung	62
4.4.3	Studiendurchführung	64
4.4.4	Studienauswertung/Publikation	65
4.5	Medizinprodukte-spezifische Aspekte klinischer Studien	66
4.5.1	Kombinationsprodukte	66
4.5.2	Entwicklungsplan	66

4.5.3	Allgemeine Anforderungen	67
4.5.4	Qualitätsmanagement	67
4.5.5	Diagnostische Studien	68
4.5.6	Strahlenschutz	68
4.6	Zusammenfassung	68
4.7	Checklisten	69
4.7.1	Einordnung einer klinischen Studie	69
4.7.2	Funktionen und Verantwortlichkeiten	69
4.7.3	Unterlagen in klinischen Studien	71
4.7.4	Inhaltsverzeichnis für das Handbuch des klinischen Prüfers	71
5	Entwicklungsbegleitendes Health Technology Assessment	73
5.1	Einführung	73
5.2	Was ist Health Technology Assessment?	74
5.2.1	Hintergrund und Konzept	74
5.2.2	Methoden für HTA	74
5.2.3	Der HTA-Prozess	76
5.2.4	Nationale und internationale HTA-Aktivitäten	78
5.2.5	HTA von Innovationen	79
5.3	Medizinprodukte im HTA-Kontext	80
5.3.1	Ordnungssysteme von Medizinprodukten	80
5.3.2	HTA bei Medizinprodukten	81
5.3.2.1	Kontextualisierung von Medizinprodukten	81
5.3.2.2	Verfügbarkeit von Daten zum Zeitpunkt des Assessments	81
5.3.2.3	Iterative Entwicklungsprozesse	82
5.3.2.4	Datenqualität	82
5.3.3	Taxonomie von Medizinprodukten im Kontext von HTA	83
5.3.4	Die Motivation zum prospektiven HTA	84
5.4	Die entwicklungsbegleitende Technologiebewertung	85
5.5	Reporting Guideline	88
5.5.1	Was ist eine Reporting Guideline?	88
5.5.2	Reporting Guideline für ein entwicklungsbegleitendes HTA	88
5.6	Exkurs: Entscheidungsanalytische Modellierung	92
5.6.1	Hintergrund	92
5.6.1.1	Stellenwert der Modellierung	92
5.6.1.2	Methodik	93
5.6.1.3	Das Problem der Unsicherheit	96
5.6.2	Zusammenfassung	97
6	Glossar	99
7	Literaturverzeichnis	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der dem DIMDI gemeldeten Risikoklassen in den Jahren 2003-2006.....	16
Abbildung 2: Entscheidungsbaum zur Wahl des Konformitätsbewertungsverfahrens.....	17
Abbildung 3: Verteilung der Studien auf Koordinierungszentren	20
Abbildung 4: Verteilung der Studien auf Bereiche.....	21
Abbildung 5: Verteilung der Studien auf Auftraggeber	21
Abbildung 6: Allgemeines Vorgehensmodell für die Entwicklung / Herstellung von Medizinprodukten.....	25
Abbildung 7: Schematische Darstellung verschiedener Ausgangssituationen für die klinische Bewertung,	29
Abbildung 8: Klinische Bewertung von Medizinprodukten nach der EG-Richtlinie über Medizinprodukte	31
Abbildung 9: Stufen der klinischen Bewertung	35
Abbildung 10: Beispiel für die Dokumentation der für Literatursichtung und -auswahl verwendeten Methodik	36
Abbildung 11: Exemplarische Darstellung Entscheidungsbaum und Markov-Modell in Anlehnung an	94
Abbildung 12: Markov-Modell zur Kyphoplastie	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikoklassifizierung von Medizinprodukten	15
Tabelle 2: Zulassungsregulation für Risikoklassen von Medizinprodukten.....	18
Tabelle 3: Matrix mit Beispielen zur Klassifizierung von Medizinprodukten nach Einsatzgebiet beziehungsweise Invasivität.	24
Tabelle 4: Musterbewertungskriterien für die Eignung der klinischen Daten.....	37
Tabelle 5: Musterbewertungskriterien für den Datenbeitrag	37
Tabelle 6: Übersicht über die zu erstellende Dokumentation vor Beginn einer klinischen Prüfung eines Medizinprodukts in einer klinischen Einrichtung.....	47
Tabelle 7: Einige wichtige Unterschiede zwischen DIN EN ISO 14155:2009 und ICH-Leitlinien	56
Tabelle 8: Einordnung einer klinischen Studie	69
Tabelle 9: Funktionen und Verantwortlichkeiten.....	70
Tabelle 10: Unterlagen in klinischen Studien.....	71
Tabelle 11: Inhaltsverzeichnis für das Handbuch des klinischen Prüfers	72
Tabelle 12: Methoden für HTA	76
Tabelle 13: HTA bei Medizinprodukten	84
Tabelle 14: Einführungsmöglichkeiten innovativer Technologien in das GKV-System	87
Tabelle 15: Reporting Guideline.....	89

1 Einleitung – Medizinprodukteentwicklung und regulatorisches Umfeld

Dr. Kurt Becker, Synagon GmbH, Aachen, Studienleiter „Health Technology“ Apollon Hochschule der Gesundheitswirtschaft, Bremen

Dipl. Ing. Thomas Norgall, Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen IIS, Erlangen

1.1 Was ist ein Medizinprodukt?

In Deutschland erfährt der Begriff „Medizinprodukt“ im Medizinproduktegesetz (MPG) eine umfangreiche Definition.

In § 3 (1) des MPG [MPG 2010] werden Medizinprodukte definiert als

„alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke

- a) der Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- b) der Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- c) der Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs oder
- d) der Empfängnisregelung zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.“

Weiter heißt es in Absatz 2:

„Medizinprodukte sind auch Produkte nach Nummer 1, die einen Stoff oder eine Zubereitung aus Stoffen enthalten oder auf solche aufgetragen sind, die bei gesonderter Verwendung als Arzneimittel im Sinne des §2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes angesehen werden können und die in Ergänzung zu den Funktionen des Produktes eine Wirkung auf den menschlichen Körper entfalten können.“

In den folgenden Absätzen des §3 werden weitere Definitionen und Begriffsbestimmungen aufgeführt, zum Beispiel zu In-Vitro-Diagnostika, Sonderanfertigungen, Zubehör und Zubereitungen für Patienten.

Diese Ausführungen zeigen, dass es im Einzelfall unter Umständen gar nicht einfach ist zu entscheiden, ob es sich bei einer innovativen Produktentwicklung für den Einsatz am Menschen um ein Medizinprodukt handelt oder nicht. Deutlich wird auch die zentrale Bedeutung der **Zweckbestimmung** eines Produkts, die vom Hersteller festgelegt wird und zunächst darüber entscheidet, ob das MPG Anwendung findet oder nicht – ungeachtet der objektiven Produkteigenschaften. Entsprechend entstehen weitere Probleme beim nicht bestimmungsgemäßen Einsatz von Produkten in medizinischen Anwendungen und der **Kombination mehrerer Geräte**.

Beispiel:

Eine elektronische Waage wird in Verbindung mit einem Blutdruckmessgerät betrieben. Sowohl Waage als auch Blutdruckmessgerät können beispielsweise von Sportlern für Messungen des Körpergewichtes und des Blutdrucks eingesetzt werden, um Trainingseffekte sichtbar zu machen und zu kontrollieren. Solange die Anordnung vom Hersteller für solche nicht-diagnostischen oder nicht-therapeutischen Zwecken bestimmt ist, handelt es sich nicht um Medizinprodukte im Sinne des MPG, das MPG kommt nicht zur Anwendung. Anders sieht es aus, wenn diese Produkte für diagnostische und therapeutische Zwecke, also beispielsweise durch medizinisches Personal in einer Arztpraxis, genutzt werden sollen. In diesem Fall wird der Gültigkeitsbereich des MPG wirksam, die – in ihren Eigenschaften unveränderten – Geräte werden zu Medizinprodukten im Sinne des MPG. Gleiches gilt beispielsweise auch, wenn diese Produkte beim Patienten zuhause eingesetzt werden und ein Arzt die Geräte telemetrisch ausliest.

Mit dem Inkrafttreten der 4. Neufassung des Medizinproduktegesetzes [MPG 2010] am 21.03.2010 gilt auch **Software** mit diagnostischer oder therapeutischer Zweckbestimmung als Medizinprodukt. Software hat dadurch eine neue, zentrale Stellung bekommen – nicht nur, weil sie in der eingangs zitierten Definition aus dem MPG als einziger Begriff zwei Mal auftaucht. Vielmehr trägt der Gesetzgeber dem Durchdringungsgrad und der Anwendungsrealität von Software Rechnung, wie sie zum Beispiel in Bereichen wie Bildverarbeitung und Entscheidungsunterstützung, aber auch bereichsübergreifend durch den Einsatz von Telematik zur Verknüpfung aller Akteure im Gesundheitswesen („eHealth“) bereits bestehen oder zumindest absehbar sind. Software steht nun gleichberechtigt neben den „klassischen“ Produkten. Folgerichtig kann nunmehr auch „Standalone-Software“ ein Medizinprodukt sein. Die bislang gültige Kopplung an das einwandfreie Funktionieren eines (anderen) Medizinproduktes ist damit aufgehoben worden.

Software ist dann ein Medizinprodukt, wenn sie vom Hersteller spezifisch für einen der in der Definition für Medizinprodukte genannten medizinischen Zwecke bestimmt ist. Damit entsteht für Hersteller von spezifischen diagnostischen oder therapeutischen Softwareprogrammen (zum Beispiel Bildauswertungsprogramme, Therapieplanungsprogramme etc.) in der Regel die Notwendigkeit, ihre Produkte künftig als Medizinprodukte in den Verkehr zu bringen.

Dagegen ist Software für allgemeine Zwecke (Textverarbeitungsprogramme, Tabellenkalkulation, Betriebssysteme etc.) kein Medizinprodukt, auch wenn sie im Zusammenhang mit der Gesundheitspflege genutzt wird.

Beispiel:

Auf der Intensivstation hat ein Arzt eine neue Software entwickelt, mit der er verschiedene Daten aus einem Patientenmonitor ausliest und bewertet. Je nach Bewertung werden dann verschiedene Infusionsspritzenpumpen angesteuert, die den Intensivpatienten mit der richtigen Dosis an Medikamenten versorgen. Sowohl der Patientenmonitor als auch die Infusionsspritzenpumpen verfügen über ein CE-Kennzeichen und damit über eine entsprechende Konformitätserklärung. Durch den Einsatz der Software, die diese Medizingeräte nun integriert, entsteht eine neue Zweckbestimmung (automatisierte Medikation) und damit ein neues Medizinprodukt einer hohen Risikoklasse. In diesem Fall hat der – als „Entwickler“ tätig gewordene – Arzt zu berücksichtigen, dass auch die angesprochene Software aufgrund ihrer medizinischen Zweckbestimmung ein Medizinprodukt ist.

Insbesondere aus der Realität klinisch-technologischer Forschung in hochschulnahen Einrichtungen mit ihrer Neigung, Entwicklungsergebnisse möglichst direkt am Patienten einzusetzen, ergibt sich somit erhebliches Risikopotential. Hier muss deshalb zukünftig – über angemessene Hinweise auf Inhalt und Gültigkeit des MPG hinaus – durch entsprechende organisatorische Maßnahmen die erforderliche Konformität aller praktisch eingesetzten Technikkomponenten sichergestellt werden.

1.2 Welche Regularien gelten für Medizinprodukte in Deutschland?

Neben dem MPG gilt in Deutschland und der EU im Zusammenhang mit der Herstellung und Entwicklung von Medizinprodukten eine Vielfalt von Regularien und Anforderungen, was mit entsprechenden Haftungsrisiken einhergeht. Für Entwickler, Inverkehrbringer und Betreiber von Medizinprodukten ist es daher notwendig, sich bereits zu Beginn einer Produktentwicklung oder einer Produktintegration darüber im Klaren zu sein, ob eine Anwendung als Medizinprodukt beziehungsweise ein späterer Einsatz mit einem Medizinprodukt (zum Beispiel Software) angestrebt wird.

Insbesondere sind gegebenenfalls die folgenden nationalen Regelungen zu beachten (vgl. auch [Böckmann/Frankenberger 2009, S. 7]):

- Medizinproduktegesetz (MPG), zuletzt geändert am 29.07.2009,
- Medizinprodukte Verordnung (MPV), zuletzt geändert am 29.07.2009,
- Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV), zuletzt geändert am 29.07.2009,
- Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV), zuletzt geändert am 29.07.2009,
- DIMDI-Verordnung (DIMDIV), zuletzt geändert am 14.06.2007,
- Medizinprodukte-Vertriebswegeverordnung (MPVertrV), zuletzt geändert am 31.10.2006,
- Medizinprodukte-Verschreibungspflichtverordnung (MPVerschrV), zuletzt geändert am 23.06.2005,
- Medizinprodukte-Gebührenverordnung (MPGebV-MPG), zuletzt geändert am 29.07.2009.

Die oben genannten Regularien setzen übergeordnete europäische Richtlinien in nationale Gesetze um und verweisen auf diese beziehungsweise deren entsprechende Inhalte. Auch die Texte der folgenden europäischen Richtlinien sollten daher dem Medizinprodukte-Entwickler vorliegen:

- 93/42/EWG (sogenannte Medical Device Directive – MDD),
- 90/385/EWG,
- 98/79/EG (nur für In-vitro-Diagnostika)

Auf sie wird insbesondere im Zusammenhang mit der Konformitätsbewertung und der CE-Kennzeichnung von Medizinprodukten vom MPG an verschiedenen Stellen explizit verwiesen. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in den Kapiteln 1.3 und 1.5.

Abschließend sei auch auf

- die Normenreihe EN 60601 (Sicherheitsanforderungen und ergonomische Forderungen an medizinische elektrische Geräte) sowie
- EN ISO 13485 (Anforderungen an ein übergreifendes Managementsystems zum Design und zur Herstellung von Medizinprodukten)

verwiesen.

Die genannte Vielzahl von Regularien macht Entwicklung, Markteinführung und Betrieb von Medizinprodukten zu aufwändigen Angelegenheiten. Darüber hinaus werden sie auch als Innovationshürden angesehen, wie das nächste Kapitel zeigt.

1.3 Entwicklung und Produktion von Medizinprodukten in Deutschland

Die anwendungsorientierte Forschung im Vorfeld der Entwicklung innovativer Medizinprodukte wird in Deutschland häufig an Hochschulen und Forschungseinrichtungen durchgeführt, die anschließende Überführung in die klinische Praxis erfolgt meist gemeinsam mit einem Partner aus der medizintechnischen Industrie. In vielen Fällen werden auch aus Hochschulen und Forschungseinrichtungen heraus neue innovative Unternehmen gegründet.

Es gibt eine Vielzahl insbesondere kleiner und mittlerer Unternehmen, die Medizinprodukte herstellen. Medizinprodukte bilden eine sehr heterogene Klasse von Produkten, zu der unter anderem Instrumente, Apparate, Implantate, Stoffzubereitungen aber auch Software zählen. Zurzeit befinden sich etwa 8.000 verschiedene Produktgruppen mit insgesamt 400.000 Artikeln im deutschen Handel [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S. 11].

Die medizintechnische Industrie in Deutschland ist ein bedeutender Wirtschaftsfaktor mit hohem Innovationspotenzial, der einen wesentlichen Beitrag für eine bessere medizinische Versorgung der Bevölkerung leistet, aber auch eine bedeutende Rolle auf dem weltweiten Markt für Gesundheitstechnologie spielt und damit zur Schaffung von Arbeitsplätzen und Wohlstand beiträgt.

In der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Studie zur „Identifizierung von Innovationshürden in der Medizintechnik“ heißt es dazu [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S.4]:

„Die bisherige Dynamik der deutschen Medizintechnikbranche beruht auf hoher wissenschaftlich-technischer Kompetenz und daraus resultierenden hohen Marktanteilen. Jedoch kann sich die deutsche Medizintechnikbranche nicht mit dem Erreichten zufrieden geben. Die Konkurrenz auf dem Weltmarkt wird sowohl in technologischer als auch ökonomischer Hinsicht stetig größer. Darüber hinaus wird die Medizintechnik immer stärker

durch Technologie- und Wissensintensität, Interdisziplinarität und Regulierung charakterisiert. So gewinnen deutsche Hersteller nicht in dem Maße Marktanteile im Ausland hinzu, wie dies ausländischen Anbietern auf dem deutschen Markt gelingt.

Damit Deutschland im internationalen Wettbewerb der Medizintechnik mittel- bis langfristig bestehen und Marktanteile halten beziehungsweise ausbauen kann, ist die Fähigkeit zur kontinuierlichen technologischen Innovation von zentraler Bedeutung und wird somit zum wichtigen Ansatzpunkt staatlichen Handelns. Damit neue Ideen aus Wissenschaft und Forschung letztlich ihren Weg zum Markt als erfolgreiche Produkte und Dienstleistungen finden können, müssen die richtigen **Rahmenbedingungen** für die beteiligten Akteure der Wertschöpfungskette geschaffen und mögliche **Innovationshemmnisse** minimiert werden.“

Als mögliche Innovationshürden identifiziert die Studie insbesondere folgende Schritte bei der Entwicklung medizinisch-technischer Produkte [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S.5f.]

„Die Expertenbefragung ergab, dass sich insbesondere zwei Phasen im medizintechnischen Innovationsprozess als **„Engpässe“** erweisen können. Dies ist **erstens die Phase der klinischen Forschung und Validierung einer innovativen Medizintechnologie**, die mit hohen Kosten einhergehen kann und – vor dem Hintergrund eines erheblichen Erfolgsrisikos – refinanziert werden muss. Zudem zeigte sich, dass ein Kapazitätsmangel bei der medizintechnisch-klinischen Forschung zu verzeichnen ist: aus Sicht der Unternehmen und Forschungseinrichtungen ist die **„Akquise“** eines geeigneten klinischen Partners, der über das jeweilige spezifische Kompetenzprofil für eine bestimmte medizinische Fragestellung verfügt, eine wesentliche Herausforderung.

Zweitens wird ein Engpass im medizintechnischen Innovationsprozess in der **Phase der Überführung einer innovativen Technologie in die Kostenerstattung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)** gesehen. Die überwiegende Zahl der befragten Experten beurteilt diesen Prozess als vergleichsweise lang, mit hohem Aufwand verbunden und nicht ausreichend transparent. Es wird zudem bemängelt, dass vor allem für die Kosten-/Nutzenbewertung eines Medizinprodukts noch keine eindeutigen Vorgaben oder Kriterien vorhanden seien. Die diesbezügliche Kritik bezieht sich dabei sowohl auf den ambulanten als auch auf den stationären Sektor. Der Zugang von medizintechnischen Innovationen zum geregelten Markt und damit auch zur überwiegenden Zahl der Patienten in Deutschland wird dadurch erschwert.“

Die beiden angeführten Problemfelder und ihr volkswirtschaftlicher Kontext unterstreichen die Bedeutung, welche angemessener Handhabung – und Handhabbarkeit – der jeweils gültigen regulatorischen Rahmenbedingungen an Hochschulen und Forschungseinrichtungen zukommt. Diese besteht insbesondere ungeachtet etwaiger Weiterentwicklung und Inverkehrbringung von Entwicklungsergebnissen durch industrielle Partner. In den folgenden Kapiteln werden wesentliche Aspekte entsprechender Praxis für Forscher, Entwickler und Pilotanwender näher ausgeführt. Zukünftige, teilweise absehbare Änderungen dieser Rahmenbedingungen können entsprechende Anpassungen praktischer Vorgehensweisen erforderlich machen.

1.4 Das „Inverkehrbringen“ von Medizinprodukten

Der komplexe Prozess der Markteinführung eines Medizinproduktes wird als „Inverkehrbringung“ bezeichnet. Das MPG [MPG 2010] regelt die Umsetzung der EU-Vorgaben hinsichtlich des Inverkehrbringens von Medizinprodukten, der Inbetriebnahme von Medizinprodukten, der medizinischen und technischen Anforderungen sowie der Anforderungen an den Nachweis der vom Hersteller angegebenen Zweckbestimmung. Insbesondere sind Nachweise von Sicherheit, Eignung und Leistung des Medizinproduktes sowie des Schutzes der Patienten und der Anwender unerlässliche Bestandteile des Entwicklungsprozesses für Medizinprodukte.

Gemäß MPG muss ein Hersteller für sein Medizinprodukt in einem **Konformitätsbewertungsverfahren** (unter anderem durch technische Dokumentation, Risikomanagementakte) darlegen, dass die Erfüllung der Zweckbestimmung gegeben ist und die **Grundlegenden Anforderungen** an Qualität, Sicherheit, Unbedenklichkeit erfüllt sind. Wesentlich sind insbesondere Nachweise der technischen und der medizinischen Leistung des Medizinproduktes. Der genaue Ablauf des Konformitätsbewertungsverfahrens ist dabei von der Risikoklasse des Produktes abhängig (siehe Kapitel 1.4).

Das Handbuch „Gesundheitswirtschaft in Deutschland“ kommentiert die Rahmenbedingungen für die Vermarktung von Medizinprodukten in der Gesundheitswirtschaft wie folgt [Goldschmidt, Hilbert 2009, S. 241]:

„Bemerkenswert und eine besondere Herausforderung des durch eine hohe Innovationsdynamik gekennzeichneten Marktes ist seine hohe Regulierung durch nationale und zunehmend auch durch europäische Einrichtungen. Bevor Medizinprodukte in den Verkehr gebracht werden können, durchlaufen sie generell einen aufwendigen Zulassungsprozess [...]“.

Jenseits der genannten regulatorischen Anforderungen müssen sich die Hersteller bei der Entwicklung von Medizinprodukten den folgenden Herausforderungen stellen [Goldschmidt, Hilbert 2009, S. 245]:

1. die Qualität der Medizinprodukte,
2. die Auswirkung des fallpauschalierten Kostenentgeltes der so genannten DRGs und ihre Implikationen für die Preispolitik,
3. die Herausforderung, eine Einzigartigkeit, beziehungsweise den Mehrwert der jeweiligen Produkte zu erreichen und auch für den Kunden verständlich abzubilden,
4. der Innovationsdruck, der in dieser Branche herrscht.

Diese Herausforderungen werden auch in der Kooperation zwischen Hochschulen und Forschungseinrichtungen einerseits und Medizinprodukte-Herstellern andererseits wirksam. Ihre Kenntnis und Berücksichtigung ist – über die regularienkonforme Gestaltung der Entwicklung hinaus – ein wesentlicher Erfolgsfaktor für den nahtlosen Übergang von Entwicklungsergebnissen in die industrielle beziehungsweise kommerzielle Umsetzung.

1.5 Zuordnung von Medizinprodukten zu einer Risikoklasse

Im §13 (1) des MPG ist festgelegt, dass Medizinprodukte (mit Ausnahme von In-vitro-Diagnostika und aktiver implantierbarer Medizinprodukte) bestimmten Risikoklassen zugeordnet werden. Die Klassifizierung

erfolgt nach den Klassifizierungsregeln des Anhangs IX der Richtlinie 93/42/EWG durch den Hersteller des Medizinproduktes.

Es wird zwischen den folgenden vier Risikogruppen unterschieden:

- I (Risikopotenzial gering)
- IIa (Risikopotenzial mittel)
- IIb (Risikopotenzial erhöht) und
- III (Risikopotenzial hoch)

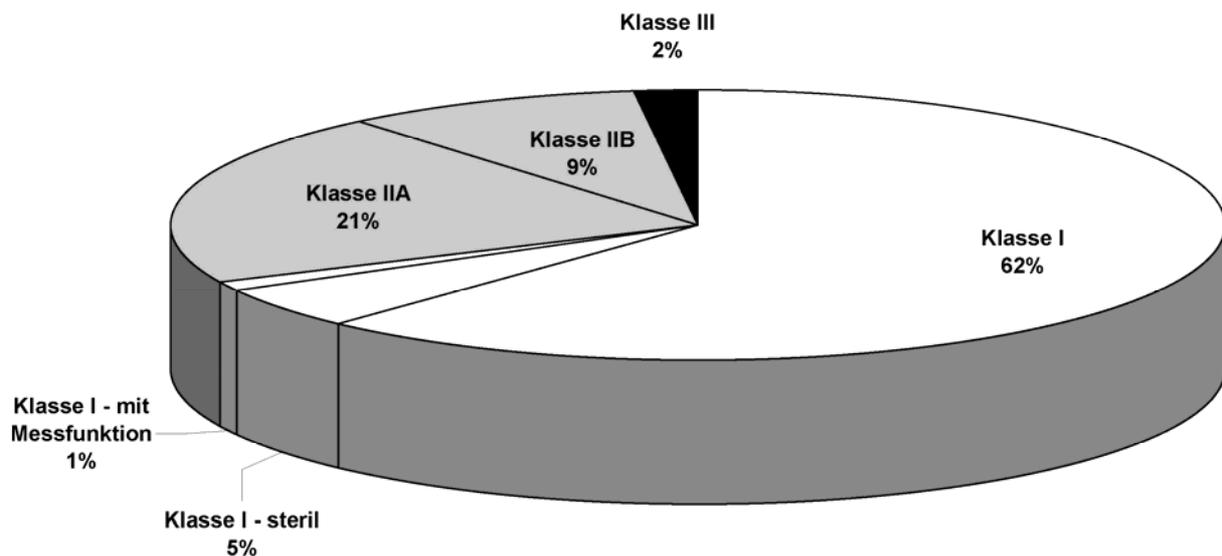
Risiko-klasse	Nicht invasive Medizinprodukte	Invasive Medizinprodukte	Aktive Medizinprodukte
I	Nicht invasive Medizinprodukte gehören grundsätzlich zur Risikoklasse I (sofern keine der bei den höheren Risikoklassen genannten Sonderregelungen gelten)	Produkte, die zur vorübergehenden Anwendung in Körperöffnungen bestimmt sind. Wiederverwendbare chirurgische Instrumente.	–
IIa	Produkte für die Durchleitung oder Aufbewahrung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten oder -geweben, Flüssigkeiten oder Gasen zum Zwecke einer Perfusion, Verabreichung oder Einleitung in den Körper.	Chirurgisch-invasive Produkte zur kurzzeitigen Anwendung. Chirurgisch-invasive Produkte zur vorübergehenden Anwendung. Langzeitig angewendete Produkte zur Implantierung in die Zähne.	Aktive therapeutische und diagnostische Produkte, die zur Abgabe oder zum Austausch von Energie bestimmt sind.
IIb	Produkte, die bei Wunden eingesetzt werden, bei denen die Dermis durchtrennt wurde und die nur durch sekundäre Wundheilung geheilt werden können. Produkte zur Veränderung der biologischen oder chemischen Zusammensetzung des Blutes, anderer Körperflüssigkeiten oder Flüssigkeiten, die in den Körper perfundiert werden.	Implantierbare Produkte und chirurgisch-invasive Produkte zur langzeitigen Anwendung. Invasive Produkte zur vorübergehenden Abgabe von Energie in Form ionisierender Strahlung, zur Entfaltung einer biologischen Wirkung, zur Resorbierung oder zur Verabreichung von Arzneimitteln über ein Dosiersystem (unabhängig von der Dauer der Anwendung).	Aktiven therapeutische Produkte, die zur Abgabe oder zum Austausch von Energie bestimmt sind und eine potentielle Gefährdung darstellen. Aktive Produkte, die zum Aussenden ionisierender Strahlung sowie für die radiologische Diagnostik oder die radiologische Therapie bestimmt sind.
III	–	Chirurgisch-invasive Produkte zur Überwachung, Diagnose, Kontrolle oder Korrektur eines Defekts am Herzen oder am zentralen Kreislauf- beziehungsweise Nervensystem mit direktem Kontakt zu diesen Körperteilen (unabhängig von der Dauer der Anwendung) zum Beispiel Herzschrittmacher. Chirurgisch-invasive Produkte zur kurz- und langzeitigen Anwendung, die dazu bestimmt sind, eine biologische Wirkung zu entfalten oder vollständig, oder in bedeutendem Umfang resorbiert zu werden zum Beispiel antibiotikabeschichtetes Nahtmaterial.	–

Tabelle 1: Risikoklassifizierung von Medizinprodukten

Bei der Zuordnung der Medizinprodukte zu einzelnen Risikoklassen werden neben den Kriterien **invasiv / nicht invasiv** und **aktiv / nicht aktiv** auch Merkmale wie die **Dauer der Anwendung** und – im Hinblick auf die Risikogruppe III – der **Anwendungsort** im menschlichen Organismus wirksam.

In Tabelle 1 gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG dargestellt.

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der dem DIMDI gemeldeten Risikoklassen in den Jahren 2003-2006 [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S. 12]. Wie dargestellt, ist die Mehrzahl (ca. 68%) der Medizinprodukte in der Risikoklasse I angemeldet worden, immerhin noch insgesamt ca. 30% in den Risikoklassen IIa und IIb und nur 2% in der höchsten Risikoklasse III. In dieser Verteilung wird auch der mit steigender Risikoklasse wachsende Aufwand für die nachzuweisende Erfüllung der geforderten Eigenschaften sichtbar. Grundsätzlich sollte – unter anderem durch geeignet gewählte Zweckbestimmung – stets eine möglichst niedrige, für die vorgesehene Anwendung ausreichende Risikoklasse angestrebt werden.



Quelle: [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S. 12]

Abbildung 1: Verteilung der dem DIMDI gemeldeten Risikoklassen in den Jahren 2003-2006

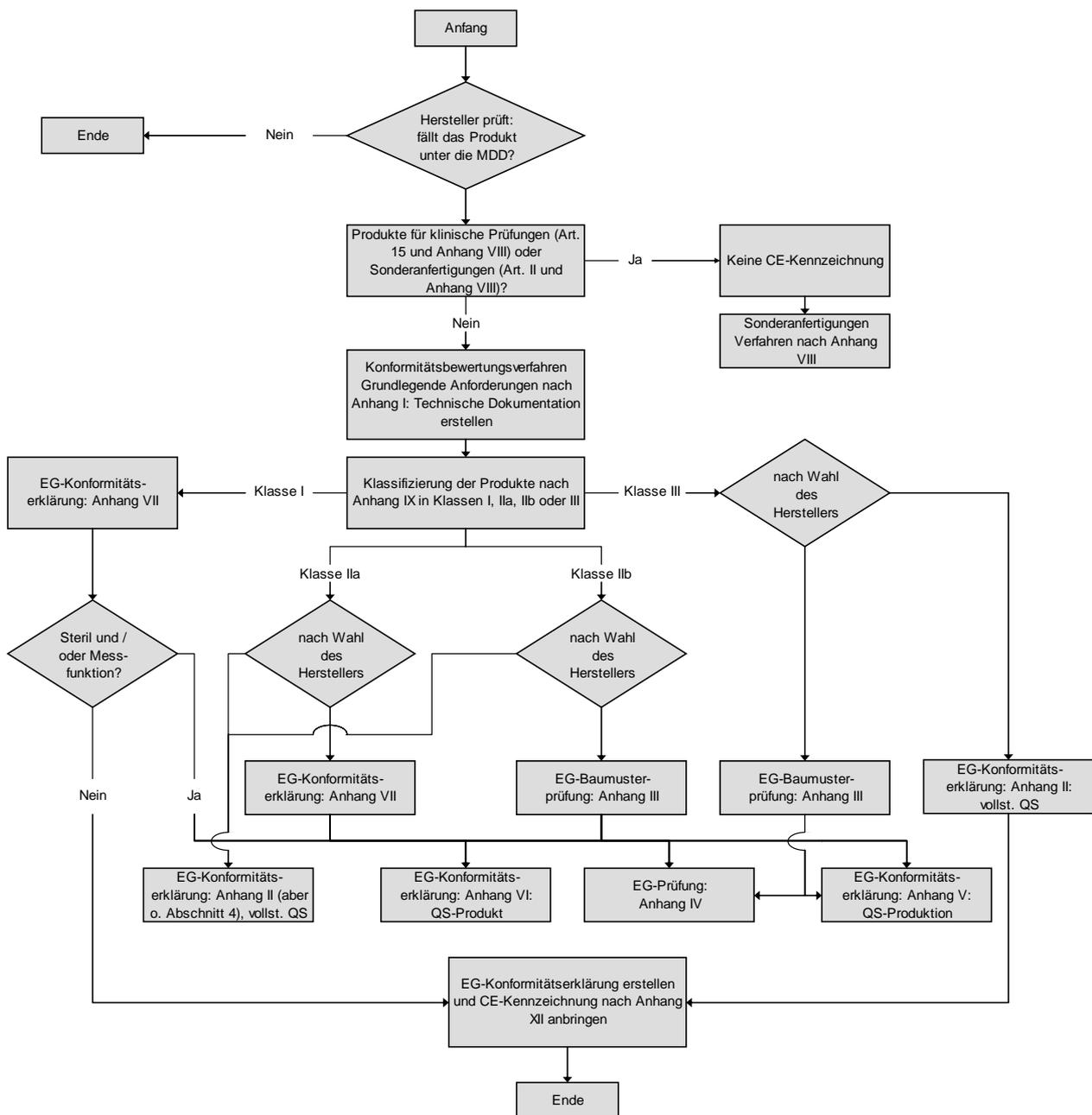
1.6 Konformitätsbewertung von Medizinprodukten

Der Begriff der Konformitätsbewertung ist gemäß Artikel 2 Nr. 12 der Verordnung EG Nr. 765/2008 allgemein definiert als

"das **Verfahren** zur Bewertung, ob spezifische **Anforderungen** an ein Produkt, ein Verfahren, eine Dienstleistung, ein System, eine Person oder eine Stelle erfüllt sind".

Welche spezifischen **Anforderungen** an ein Medizinprodukt gelten, lässt sich aus dem MPG (§§ 6 und 12) ableiten. Das zu wählende **Verfahren** für die Bewertung der Konformität mit diesen Anforderungen hängt von der Risikoklasse des Produkts ab (siehe Abbildung 2).

Die in der Abbildung genannten Begriffe und Anhänge entstammen der Medical Device Directive (MDD 93/42/EWG).



Quelle: nach [Lemor, Tretbar et. al. 2009, S. 34]

Abbildung 2: Entscheidungsbaum zur Wahl des Konformitätsbewertungsverfahrens

Einen relevanten Spezialfall stellen Medizinprodukte für den ausschließlichen Einsatz im Rahmen von klinischen Studien sowie sog. Sonderanfertigungen dar, für die Anhang VIII der 93/42/EWG ein vereinfachtes Verfahren ohne die Notwendigkeit einer CE-Kennzeichnung vorsieht.

Ebenfalls vereinfacht ist das Verfahren der Konformitätsbewertung für Produkte mit niedrigem Risiko (Klasse I). Hier genügt die Erklärung, dass die Herstellung entsprechend den Regelungen der EU erfolgte (Konformitätserklärung).

Für Produkte der übrigen Klassen kann sich ein Hersteller zum einen für die Zertifizierung seines kompletten Qualitätssicherungssystems entscheiden, das alle Schritte vom Design bis zur Auslieferung des

Medizinprodukts umfasst. Die zweite Möglichkeit besteht in der Prüfung einzelner Produkte in Kombination mit einem etwas weniger intensiven Review seiner Qualitätssicherungsmaßnahmen (siehe Tabelle 2).

Zulassungsregulation	Risikoklasse			
	I	IIa	IIb	III
Konformitätserklärung	X *	X		
Reduzierte Zertifizierung (nur bezogen auf Produktionsphase)		X	X	X
Produktverifikation		X	X	X
Zertifizierung der Qualitätssicherung der Produkte		X	X	
Umfassende Zertifizierung		X**	X**	
Physikalische Produktprüfung (Stichprobe)			X	X
Produktdosierüberprüfung				X

* Für nicht sterile Produkte und Produkte ohne Messfunktion genügt die Registrierung und die Erklärung, dass das Produkt den Richtlinien entspricht

** Alternativ zu den anderen Prozeduren

nach [Wörz M., Perleth M., Schöffski O. & Schwartz F.W. 2002]

Tabelle 2: Zulassungsregulation für Risikoklassen von Medizinprodukten

Nach erfolgreichem Abschluss des Konformitätsbewertungsverfahrens darf der Hersteller sein Medizinprodukt mit der CE-Kennzeichnung versehen und vermarkten. Mit dem europaweit standardisierten Registrierungsverfahren der CE-Kennzeichnung lässt sich für ein Produkt der gesamte europäische Wirtschaftsraum erschließen. Das Ergebnis jedes in Deutschland durchgeführten Verfahrens wird dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) gemeldet [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S. 11] (vgl. auch Abbildung 1).

Die CE-Kennzeichnung von Medizinprodukten ist in Europa durch drei Richtlinien geregelt [BMBF Studie Innovationshürden 2008, S. 51]:

1. Richtlinie 93/42/EWG (sogenannte Medical Device Directive – MDD): Richtlinie für Medizinprodukte (geändert durch die Richtlinie 2000/70/EG und die Richtlinie 2001/104/EG und durch die Richtlinie 2007/47/EG) mit zugehörigen Ergänzungsrichtlinien
 - 2003/12/EG: Richtlinie für die Neuklassifizierung von Brustimplantaten
 - 2003/32/EG: Richtlinie für unter Verwendung von Geweben tierischen Ursprungs hergestellte Medizinprodukte
 - 2005/50/EG: Richtlinie zur Neuklassifizierung von Gelenkersatz für Hüfte, Knie und Schulter
2. Richtlinie 90/385/EWG: Richtlinie über aktive implantierbare medizinische Geräte (zuletzt geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG)
3. Richtlinie 98/79/EG: Richtlinie für In-Vitro-Diagnostika.

1.7 Notwendigkeit klinischer Studien für Medizinprodukte

Mit der am 21.03.2010 in Kraft tretenden 4. Fassung des MPG sollen die Prüfungsanforderungen für Medizinprodukt an die Anforderungen für klinische Prüfungen bei Arzneimitteln angeglichen werden. In der Richtlinie 2007/47/EG wird klargestellt, dass für jedes Medizinprodukt eine klinische Bewertung durchgeführt

werden muss. Die Durchführung einer klinischen Bewertung muss unter direkter Beteiligung medizinisch-ärztlicher Expertise anhand objektiver und dokumentierter medizinischer Kriterien erfolgen (Anhang X, 93/42/EWG). Reicht für die Durchführung einer klinischen Bewertung eine Literaturstudie (Review) aufgrund fehlenden klinischen, technischen oder biologischen Bezugs verfügbarer Veröffentlichung zum zuzulassenden Gerät nicht aus – dies ist bei neuartigen Verfahren grundsätzlich der Fall –, müssen klinische Prüfungen und damit gegebenenfalls auch klinische Studien durchgeführt werden, es sei denn, die Verwendung bereits bestehender klinischer Daten ist ausreichend gerechtfertigt.¹

Die aus der Notwendigkeit klinischer Prüfungen entstehende Herausforderung für die Entwicklung innovativer Medizinprodukte wird bereits in der BMBF-Studie Medizintechnik [BMBF Studie Innovationshürden 2008] beschrieben:

„Sowohl in Hinblick auf die Inverkehrbringung von Medizinprodukten als auch hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit durch die GKV ist davon auszugehen, dass in größerem Umfang als bisher klinische Studien zu Medizinprodukten erforderlich werden und dass vor allem an Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens höhere Qualitätsanforderungen gestellt werden.

Eine fundierte Erhebung zur Kompetenz beziehungsweise zu den Ressourcen für klinische Studien mit Medizinprodukten in Deutschland ist zurzeit nicht vorhanden. Nach Aussagen von Vertretern der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) ist davon auszugehen, dass die Erfahrung in Bezug auf klinische Studien mit Medizinprodukten in der Wissenschaft und bei den kleinen und mittleren Unternehmen relativ niedrig ist. Experten gehen darüber hinaus davon aus, dass es auch noch ungelöste methodische Fragen bei der Durchführung von klinischen Studien in der Medizintechnik gibt“ [BMBF Sachstandsbericht Medizintechnik 2008, S. 5].

Es bleibt festzuhalten, dass mit steigendem Innovationsgehalt medizinischer Produktentwicklungen der Bedarf an klinischer Studien tendenziell steigt, da übertragbare Informationen als Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Bewertung anhand einer Literaturstudie (Review) naturgemäß nicht ausreichend vorhanden sind. Andererseits nehmen die für die Durchführung klinischer Studien verfügbaren Ressourcen tendenziell ab. Die Bewältigung dieser Diskrepanz erscheint von essentieller Bedeutung für die Zukunftsfähigkeit der Medizintechnik in Deutschland. Der nächste Abschnitt beleuchtet diese Problematik anhand der Situation deutscher Koordinierungszentren für Klinische Studien beziehungsweise Klinischer Studienzentren.

1.8 Mögliche Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Studien für Medizinprodukte

Das BMBF [BMBF 2009] hat 2008/2009 mit dem KKS Netzwerk, in dem 17 Koordinierungszentren für Klinische Studien u. Klinische Studienzentren vernetzt sind, eine Studie zum Thema „Klinische Studien zu Medizinprodukten“ durchgeführt.

Folgende Fragen wurden an die 17 Studienzentren gestellt:

¹ Zur genaueren Definition und Abgrenzung der Begriffe „klinische Prüfung“ und „klinische Studie“ im Kontext der Medizinprodukteentwicklung siehe Kapitel 3.4, 4.1 und 6.

- Wie viele klinische Studien mit Medizinprodukten wurden von Ihnen in den letzten fünf Jahren betreut?
- Aus welchen Bereichen kamen die Auftraggeber?
- Welchen medizinischen Bereichen waren die Medizinprodukte zuzuordnen?
- Welchen Risikoklassen waren die Medizinprodukte zuzuordnen?
- Welche Schwierigkeiten sind bei den betreuten klinischen Studien mit Medizinprodukten aufgetreten?
- Welche Maßnahmen können aus Ihrer Sicht die Durchführung klinischer Studien mit Medizinprodukten verbessern?

Es haben sich 13 der 17 Einrichtungen beteiligt. 11 von ihnen hatten in den letzten fünf Jahren klinische Studien mit Medizinprodukten betreut (vgl. Abbildung 3). Die Ziele der insgesamt gemeldeten 117 Studien zeigt Abbildung 4, ihre Verteilung auf unterschiedliche Kategorien von Auftraggebern Abbildung 5 [BMBF 2009].

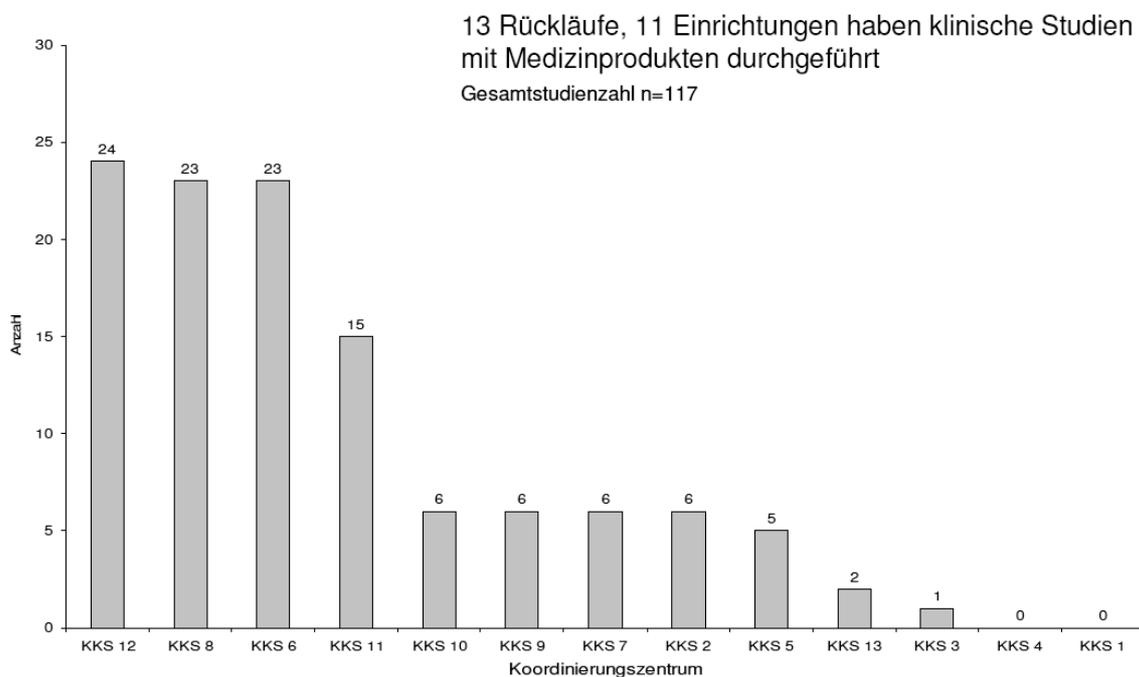


Abbildung 3: Verteilung der Studien auf Koordinierungszentren

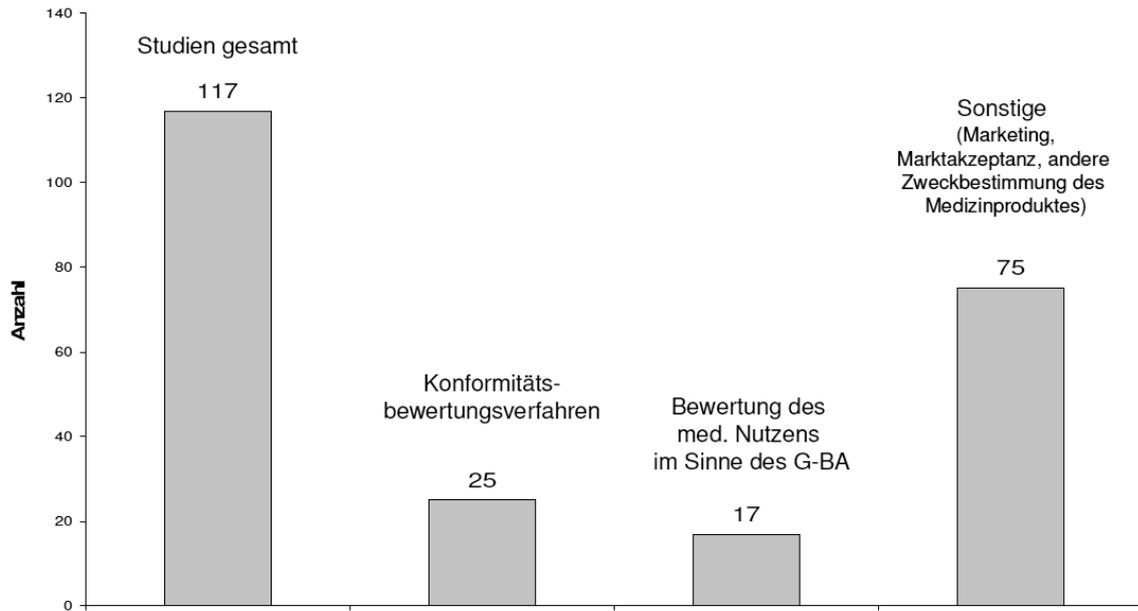


Abbildung 4: Verteilung der Studien auf Bereiche

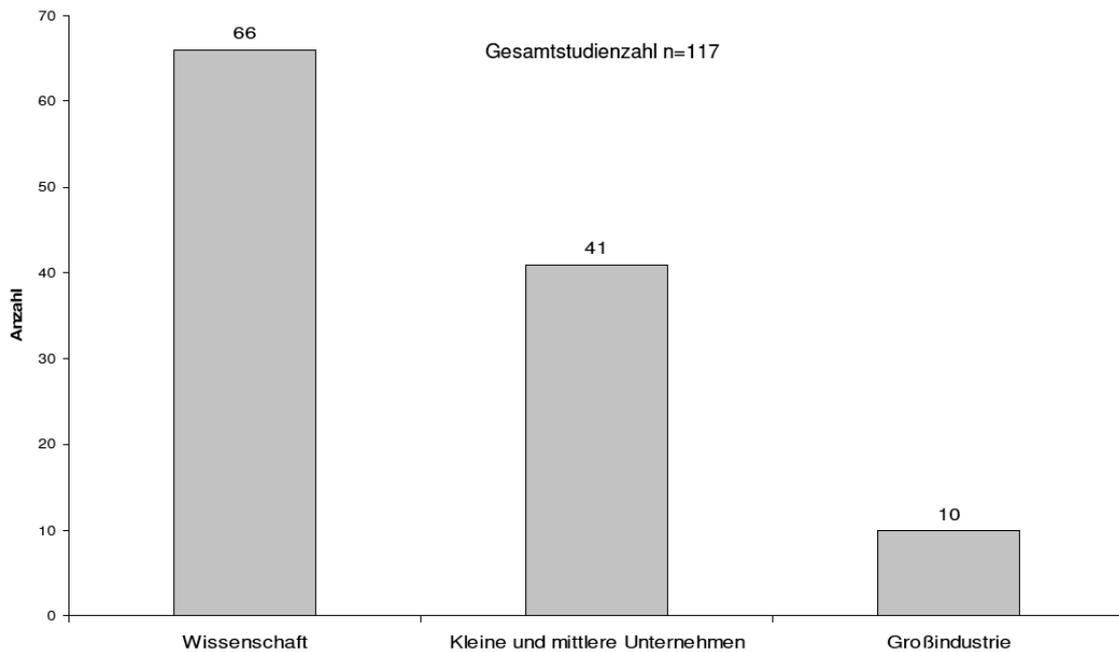


Abbildung 5: Verteilung der Studien auf Auftraggeber

Aus der Umfrage resultierten neun Rückläufe mit Darstellung aufgetretener Schwierigkeiten:

- Mangel an Kenntnis und Erfahrung mit dem Medizinproduktegesetz, daraus resultierend:
 - Mangel an qualifiziertem Personal auf allen Ebenen (Hersteller, Prüfzentren, Studienleiter, Prüfärzte)
 - erhöhte Kosten für Schulungsbedarf
- Methodische Probleme:
 - Probleme mit Verblindung / Doppelverblindung

- Überlegenheit des MP ist selten nachweisbar
- Ausmaß des Transfers von ICH-GCP auf MPG-Studien nicht geklärt
- Heterogenität der MP führt zu Abgrenzungsproblemen (Risikoklassen, AMG-Studien)
- Management von Vorkommnissen und schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse:
 - Unsicherheit bei der Unterscheidung aufgrund unzureichender Definition
- Probleme mit Genehmigungs- und Überwachungsbehörden:
 - Landesregelungen uneinheitlich, unklare Zuständigkeiten bei den Regierungspräsidien
 - fehlende Harmonisierung bei den Ethikkommissionen.

Es wurden auch 12 Rückläufe eingereicht mit Verbesserungsvorschlägen bezüglich

- Mangel an Kenntnis und Erfahrung mit dem Medizinproduktegesetz, methodische Probleme:
 - einheitliche, transparente Anforderungen, gegebenenfalls unter Einbeziehung der ISO-Normen
 - verbindliche Anwendung der GCP-Prinzipien auf MPG-Studien
 - Orientierung und Koordination am beziehungsweise mit dem AMG
- Management von Vorkommnissen und unerwünschten, schwerwiegenden Ereignissen:
 - eindeutige Definition unerwünschter, schwerwiegender Ereignisse und Vorkommnisse
 - Entwicklung sinnvoller Meldestrategien auf Basis einheitlicher, transparenter Regelungen
- Probleme mit Genehmigungs- und Überwachungsbehörden:
 - Klare Festlegung der Zuständigkeiten von Bundes- und Landesbehörden
 - Harmonisierung der Ethikkommissionen und einheitliche Bewertungsstrategien, gegebenenfalls Einrichtung einer bundesweit besonders qualifizierten Ethikkommission für MPG

2 Kriterien zur Klassifikation von Medizinprodukten

Dr.-Ing. Kurt Becker, Synagon GmbH, Aachen, Studienleiter „Health Technology“ Apollon Hochschule der Gesundheitswirtschaft, Bremen

Dipl. Ing. Thomas Norgall, Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen IIS, Erlangen

Als Hilfestellung für Entwickler von Medizinprodukten bei der Anwendung des umfangreichen Regularienkatalogs auf praktische Entwicklungsprojekte erscheint es sinnvoll, eine allgemeingültige Klassifikation für Medizinprodukte zu erarbeiten, anhand derer die im Einzelfall erforderlichen Arbeitsschritte bei der Entwicklung und Inverkehrbringung von Medizinprodukten identifiziert werden können.²

Eine zweckdienliche Klassifizierung für Medizinprodukte könnte anhand des Einsatzgebietes erfolgen. Eine solche Einteilung findet sich etwa in der Innovationshürden-Studie des BMBF. Diese gliedert die sogenannte „innovative Medizintechnik“ in 20 Untergruppen [BMBF Studie 2008, S. 17], absteigend sortiert nach ihrem Anteil an Forschungs- und Entwicklungstätigkeit:

1. Zell- und Gewebetechnik
2. Therapiesysteme
3. Diagnosesysteme
4. Bildgebende Verfahren
5. Geräte und Systeme für minimal invasive Interventionen
6. Labortechnik
7. Diagnostika
8. Hygiene und Sicherheit
9. Nicht zuzuordnende Medizintechnik
10. Chirurgische Geräte und Systeme
11. e-Health, Software und Telemedizin
12. Einrichtungen in Klinik und Praxis
13. Physiotherapeutische Geräte und Systeme
14. Rehabilitationsgeräte und -systeme / Hilfen für Behinderte
15. Audiologische Geräte und Systeme

² Zu Ordnungssystemen für Medizinprodukte siehe auch Kapitel 5.3.1, zur Taxonomie von Medizinprodukten Kapitel 5.3.3.

16. Zahnmedizinische Geräte und Systeme
17. Implantate
18. Bedarfs- und Verbrauchsartikel
19. Medizintechnik-Dienstleistungen
20. Ophthalmologische Geräte und Systeme.

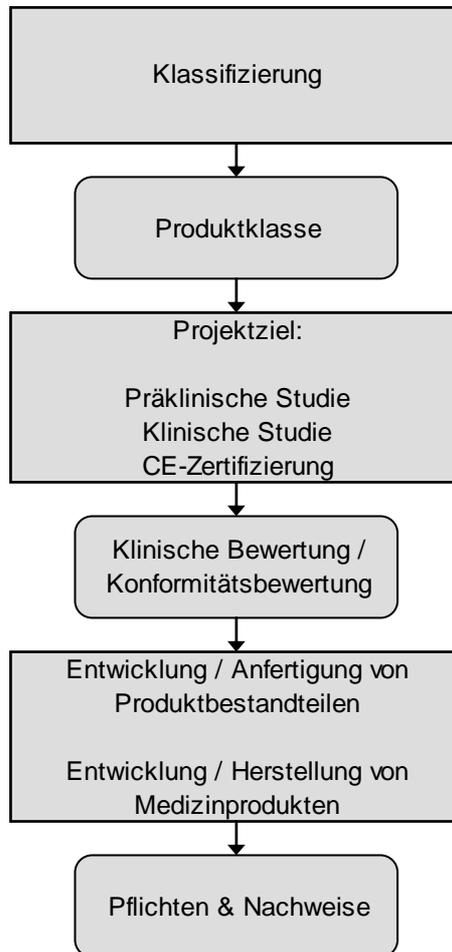
Die Darstellung in Tabelle 3 (Perleth 2003, S. 161/162) basiert ebenfalls auf einer Klassifikation nach Einsatzgebieten der Produkte und bezieht zusätzlich ihre Invasivität als Kriterium mit ein.

	invasiv / chirurgisch-invasiv, nicht aktiv	invasiv + aktiv	nicht-invasiv, nicht aktiv	nicht-invasiv + aktiv	nicht aktive Implantate		spezielle Fälle (Kombination von Prod. versch. Klassen)
					permanent, langfristige Anwendung	resorbierbar oder vorübergehend	
Verbrauchsgüter (Einmalgebrauch)	Injektionsnadel		Verbandmaterial	„Wärmepflaster“			
DIAGNOSTIK							
bildgebende Verfahren	intravaskulärer Ultraschall	Angiographie		Szintigraphie, PET			
nicht bildgebende Verfahren	intraarterielle Blutdruckmessung, invasives EEG		EKG, Ohrenspiegel				
In-vitro-Diagnostika			Labordiagnostik, Selbsttests (HIV, Schwangerschaft, Blutzucker)				
THERAPIE							
Eigenanwendung (Hilfsmittel)			Brille	CPAP		Produkte zur Empfängnis- verhütung	
medizinische Prozeduren	Gastroskopie, Knochenmarks- punktion	PTCA	Blutdruck- messung nach Riva-Rocci (Manschette)				Intrazyto- plasmatische Spermieninjektion (ICSI)
chirurgische Prozeduren	Operationen				Herzklappen (Langzeitanti- koagulation, Haltbarkeit)	Nahtmaterial	
Implantationen	Koronarer Bypass	Herzschrift- macher					
nicht medizinische Prozeduren			Massage	Bestrahlung mit Rotlicht			
spezielle Prozeduren							
INFOTMATIONSTECHNOLOGIEN							
Monitoring (Unterschied zu diagnostischen Verfahren)	Intraarterielle Blut- drucksonde		Überwachungs- geräte auf Intensivstation				
Informations- übertragung			„EKG-Handy“				

Tabelle 3: Matrix mit Beispielen zur Klassifizierung von Medizinprodukten nach Einsatzgebiet beziehungsweise Invasivität.

Einen weiteren Ansatzpunkt für eine Klassifizierung von Medizinprodukten bietet eine vom Fraunhofer-Institut IBMT erstellte „Checkliste Medizinprodukte“ der Fraunhofer-Gesellschaft, anhand derer nicht nur Medizinprodukte klassifiziert werden, sondern auch deren Entwickler durch hilfreiche Hinweise bei der Durchführung einschlägiger Projekte unterstützt werden [Lemor, Tretbar et. al. 2009, S. 5]. Darin findet sich auch ein entsprechendes Vorgehensmodell für die Entwicklung / Herstellung von Medizinprodukten (Abbildung 6, adaptiert nach [Lemor, Tretbar et. al. 2009, S. 5]): Wenn geklärt ist, dass es sich bei der

geplanten Produktentwicklung um ein Medizinprodukt im Sinne des MPG handelt (siehe Kapitel 1.1), sollten die Klassifizierung und das Projektziel festgelegt werden. Daraus ergibt sich dann, ob eine Klinische Bewertung oder eine Konformitätsbewertung durchgeführt werden muss und welche weiteren Aufgaben zu erfüllen beziehungsweise welche Nachweise zu erbringen sind.



Adaptiert nach [Lemor, Tretbar et. al. 2009, S. 5]

Abbildung 6: Allgemeines Vorgehensmodell für die Entwicklung / Herstellung von Medizinprodukten

Der Zweck dieses Vorgehensmodells liegt lediglich darin, Vollständigkeit und sinnvolle Reihenfolge der im Zusammenhang mit der Entwicklung von Medizinprodukten durchzuführenden Überlegungen sicherzustellen. Jeder Einzelschritt besteht seinerseits aus einer Vielzahl von Einzelentscheidungen, die sich teilweise gegenseitig bedingen und deren Entscheidungskriterien grundsätzlich variieren können.

Für die „Checkliste Medizinprodukte“ der Fraunhofer-Gesellschaft ist insbesondere eine Aktualisierung vorgesehen, welche die sich aus der am 21.03.2010 in Kraft tretenden 4. Fassung des MPG ergebenden Änderungen berücksichtigt.

Fazit:

Trotz verschiedener Ansätze existiert derzeit keine verbindliche einheitliche Klassifikation von Medizinprodukten als Voraussetzung für eine systematische Hilfestellung für Entwickler beim Umgang mit den regulatorischen Rahmenbedingungen für Medizinprodukte. Es ist aber erkennbar, dass ein auf einer derartigen Klassifikation beruhender „Entscheidungsbaum“ in Verbindung mit entsprechenden Informationen beziehungsweise Mechanismen zur Entscheidungsunterstützung einen zielführender Ansatz darstellt, um bei

der wachsenden Zahl mit der Problematik der Entwicklung von Medizinprodukten befasster Wissenschaftler gleichermaßen Problembewusstsein zu fördern und praktikable Wege zur Risikovermeidung aufzuzeigen. Effiziente Handhabung regulatorischer Rahmenbedingungen stellt darüber hinaus ein Instrument zur Erleichterung des Transfers von Entwicklungsergebnissen an kommerzielle beziehungsweise industrielle Kooperationspartner und damit zur Erfolgssicherung wissenschaftlicher Forschung dar. Vor diesem Hintergrund erscheint die im vorliegenden Dokument in Angriff genommene Aufarbeitung dieser Thematik sinnvoll und geboten, darüber hinaus besteht jedoch weiterer Handlungsbedarf.

Nach dem einführenden Überblick und Ausblick in den beiden ersten Kapiteln beschäftigen sich die folgenden Kapitel ausführlich mit klinischer Bewertung und Prüfung (Kapitel 3) sowie klinischen Studien im Zusammenhang mit Medizinprodukten (Kapitel 4) und dem entwicklungsbegleitenden Health Technology Assessment (Kapitel 5).

3 Klinische Bewertung und klinische Prüfung

Prof. Dr. Horst Frankenberger, Lübeck
Dipl.-Ing. Annika Ranke, UniTransferKlinik GmbH, Lübeck

3.1 Einleitung

In diesem Kapitel werden die regulatorischen Anforderungen an ein Medizinprodukt hinsichtlich der klinischen Bewertung und klinischen Prüfung zusammengefasst. Zielgruppe der Ausführungen sind Mitarbeiter und Wissenschaftler, die innovative Medizinprodukte in Hochschulen, Forschungszentren und Kliniken entwickeln. Vor allem durch das Medizinproduktegesetz (MPG) [MPG 2010] unter Berücksichtigung des Gesetzes zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften vom 29. Juli 2009, welches am 21.03.2010 in Kraft tritt, entstehen neue Anforderungen an die klinische Bewertung und klinische Prüfung von Medizinprodukten, die hier angesprochen werden.³ Die klinische Bewertung und die in diesem Zusammenhang gegebenenfalls notwendig werdende klinische Prüfung sind wesentliche Teile des für jedes neu entwickelte Medizinprodukt durchzuführenden Konformitätsbewertungsverfahrens (Anhang II RL 93/42/EWG). In dem gesetzlich vorgeschriebenen Konformitätsbewertungsverfahren ist von den Entwicklern der Nachweis zu erbringen, dass die Grundlegenden Anforderungen eingehalten werden, dass das Medizinprodukt sicher ist, die ihm zugeschriebenen medizinischen Leistungen erbracht werden und etwaige Risiken im Zusammenhang mit der vorgesehenen Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar sind.

Aus Erfahrung besteht bei Entwicklern von Medizinprodukten in klinisch-universitären Einrichtungen und Gesundheitseinrichtungen ein hoher Aufklärungsbedarf bei der Umsetzung der regulatorischen Anforderungen. Entwickler sind sich oftmals nicht darüber bewusst, dass sie sich bei der Entwicklung eines Medizinprodukts, das zur Anwendung am Menschen vorgesehen ist, Vorgaben des MPG und der Verordnungen zum MPG einhalten müssen – auch wenn hier die Forschung im Mittelpunkt steht. Dabei markieren die sog. klinische Bewertung und die in diesem Zusammenhang gegebenenfalls notwendig

³ In dem ab 21. März 2010 anzuwendenden neuen Medizinproduktegesetz hat der Gesetzgeber gemäß §37 Abs. 2a die Ermächtigung, durch Rechtsverordnung unter anderem Regelungen zur ordnungsgemäßen Durchführung von **klinischen Prüfungen** zu erlassen. Diese liegen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht vor. Die hier aufgeführten Aufgaben entsprechen dem Stand der Technik bei Drucklegung.

werdende klinische Prüfung den vorläufigen Endpunkt einer Medizinprodukte-Entwicklung, unmittelbar bevor diese zur Anwendung am Menschen gelangen soll. Dieser Beitrag soll eine Hilfestellung zur klinischen Bewertung und klinischen Prüfung von Medizinprodukten sein, damit der Entwicklungsprozess hierauf zielführend gestaltet wird.

Bei einem zu entwickelnden Produkt muss zunächst geklärt werden, ob es sich um ein Medizinprodukt im Sinne des MPG handelt. Zu Grunde zu legen ist hier die durch § 3 Nr.1 MPG gegebene Begriffsbestimmung „Medizinprodukt“ [MPG 2010]:

„Medizinprodukte sind alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke

- a) der Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- b) der Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- c) der Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs oder
- d) der Empfängnisregelung

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.“

Es kommt dabei primär darauf an, ob und welcher medizinische Zweck dem Medizinprodukt zuzuordnen ist. Eine geänderte oder ergänzte beziehungsweise neue Zweckbestimmung eines „alten“ Medizinprodukts zum Beispiel im Hinblick auf eine weitere Zielgruppe oder andere Diagnose/Therapie macht dieses ebenfalls zu einem neu klinisch zu bewertenden Produkt, so wie auch die Verwendung eines Medizinprodukts im funktionalen Zusammenhang mit anderen Produkten eine neue Zweckbestimmung bewirkt.

Handelt es sich um ein Medizinprodukt im Sinne des MPG, so ist der Nachweis zu führen, dass das Medizinprodukt sicher ist und seine medizinische Zweckbestimmung erfüllt. Mit anderen Worten: es ist der Nachweis zu führen, dass die vom Gesetzgeber vorgeschriebenen Grundlegenden Anforderungen (§7 MPG) erfüllt sind.

Im Rahmen dieses Nachweises ist für jedes Medizinprodukt eine klinische Bewertung (§19 MPG) durchzuführen. Richtlinie 93/42/EWG Anhang I Abs. I (6a) fordert:

„Der Nachweis der Übereinstimmung mit den Grundlegenden Anforderungen muss eine klinische Bewertung gemäß Anhang X umfassen“.

Notwendige Voraussetzung für die klinische Bewertung eines Medizinprodukts sind klinische Daten zu diesem Medizinprodukt, die bereits systematisch im Zuge der Entwicklung gesammelt und verdichtet werden sollten. Anhand von klinischen Daten kann eine klinische Bewertung eines Medizinprodukts durchgeführt werden.

Klinische Daten stammen aus folgenden Quellen (MPG §3 Nr. 25):

- veröffentlichte und/oder unveröffentlichte Berichte über sonstige klinische Erfahrungen entweder zu dem betreffenden Medizinprodukt oder zu einem ähnlichen Produkt, dessen Äquivalenz zu dem betreffenden Medizinprodukt nachzuweisen ist
- Daten aus früheren klinischen Prüfungen mit dem betreffenden Medizinprodukt
- Daten aus klinischen Prüfungen mit einem nachweisbar äquivalenten Medizinprodukt

Stehen nicht alle für die klinische Bewertung erforderlichen klinischen Daten zur Verfügung, so müssen diese durch eine klinische Prüfung gewonnen werden.

Ausgangspunkt für die Neuentwicklung eines Medizinprodukts kann ein neues medizinisches Verfahren sein (Abbildung 7). Muss für dieses neue medizinische Verfahren ein Medizinprodukt entwickelt werden, weil sonst das medizinische Verfahren nicht anwendbar ist, so kann der Entwickler auf keine klinischen Daten aus der Literatur oder von einem äquivalenten Medizinprodukt zurückgreifen. Hier ist sowohl eine umfangreiche klinische Prüfung des neu entwickelten Medizinprodukts durchzuführen als auch eine klinische Studie (siehe hierzu Kapitel 4), um das neue medizinische Verfahren zu validieren.

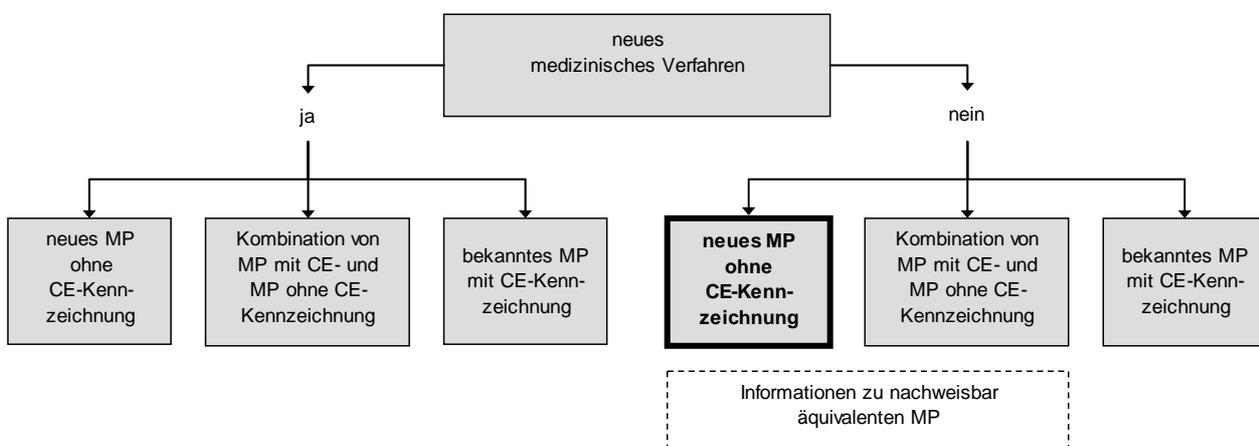


Abbildung 7: Schematische Darstellung verschiedener Ausgangssituationen für die klinische Bewertung. Als Grundlage für die nachfolgenden Ausführungen wird angenommen, dass es sich um ein bekanntes medizinisches Verfahren und ein neues Medizinprodukt handelt (siehe Hervorhebung in der Grafik), da dies der häufigste Fall ist.

Kann zur Durchführung des neuen medizinischen Verfahrens auf ein bekanntes, das heißt CE-gekennzeichnetes Medizinprodukt zurückgegriffen werden – ohne dessen Zweckbestimmung zu ändern – so ist nur das medizinische Verfahren in einer klinischen Studie zu validieren.

Wird für ein neues medizinisches Verfahren eine Kombination aus einem bekannten, das heißt CE-gekennzeichneten Medizinprodukt (ohne Änderung der Zweckbestimmung) und einem neu entwickelten Medizinprodukt genutzt, so kann der Entwickler in eingeschränktem Umfang auf klinischen Daten aus der Literatur zurückgreifen.

Liegt kein neues medizinisches Verfahren als Grund für die Neuentwicklung vor, so ist keine klinische Studie erforderlich zur Validierung des medizinischen Verfahrens. Im Hinblick auf die klinischen Daten besteht eine Vereinfachung im Vergleich zu den oben betrachteten Fällen, da der Gesetzgeber die Verwendung von klinischen Daten äquivalenter Medizinprodukte erlaubt. Es ist daher zu prüfen, welche nachweisbar äquivalenten Medizinprodukte existieren. Für diese nachweisbar äquivalenten Medizinprodukte sind klinische Daten aus der Literatur zu recherchieren.

Bei Medizinprodukten, die nicht zur Implantation vorgesehen sind und Medizinprodukten, die nicht der Klasse III zuzuordnen sind (siehe Kapitel 1.5), ist es im Idealfall möglich, die zur klinischen Bewertung erforderlichen Daten über Literaturrecherchen zu gewinnen.

Als Grundlage für die weitere Vorgehensweise wird angenommen, dass es sich um ein bekanntes medizinisches Verfahren und ein neues Medizinprodukt handelt, da dies der häufigste Fall ist (siehe Hervorhebung in Abbildung 7).

3.2 Vereinfachtes Konformitätsbewertungsverfahren

Für klinische Einrichtungen, die die Anwendung ihrer Medizinprodukte-Entwicklungen am Menschen in Erwägung ziehen, besteht die Möglichkeit der sog. Eigenherstellung. Im Gegensatz zu einem industriellen Hersteller, der nach § 12 Abs. 2 MPG ein komplettes Konformitätsbewertungsverfahren durchführen muss, kann eine Gesundheitseinrichtung oder klinisch-universitäre Einrichtung als Eigenhersteller (§ 12 Abs.1 MPG) ein vereinfachtes Konformitätsbewertungsverfahren durchführen.

Hinweis:

Das vereinfachte Konformitätsbewertungsverfahren ist zulässig für Gesundheitseinrichtungen, die das Medizinprodukt entwickeln, herstellen und in ihren Einrichtungen anwenden. Ein Inverkehrbringen des Medizinprodukts – zum Beispiel Verkauf an andere – ist vom Gesetzgeber untersagt.

Für die klinische Bewertung übernimmt dann in der Regel die Gesundheitseinrichtung beziehungsweise klinisch-universitäre Einrichtung die Rolle des „Herstellers“. Diese Rolle bezieht sich allerdings nur auf die Aktivitäten der Konzeption und des Entwickelns eines Medizinproduktes, der Prototypenerstellung, etc., aber nicht auf das Inverkehrbringen in den Markt. Für die gegebenenfalls erforderliche klinische Prüfung übernimmt die klinisch-universitäre Einrichtung die Rolle des „Herstellers“ und des Sponsors.

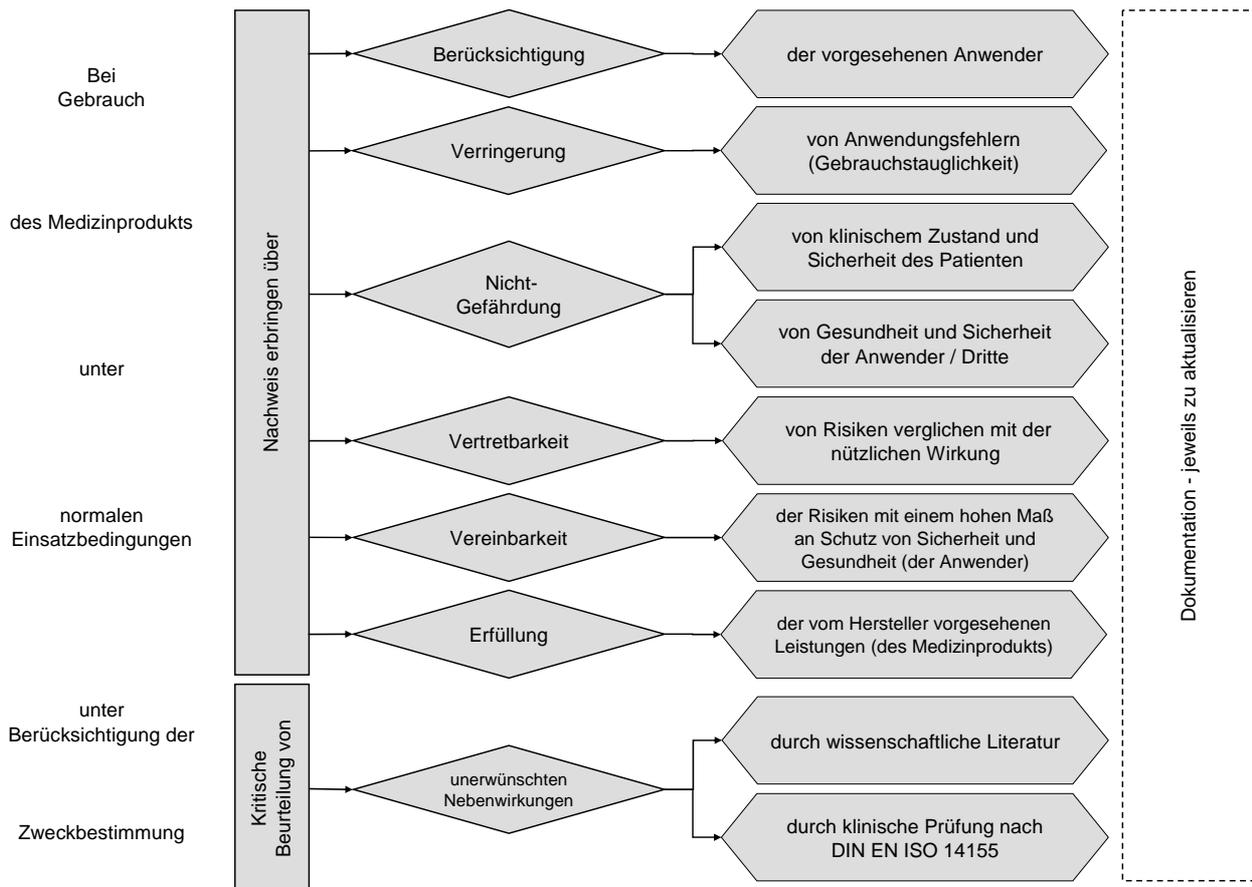
Vereinfachtes Konformitätsbewertungsverfahren nach § 7 Abs. 5 MPV:

- Erklärung nach Anhang VIII Nummer 2.1 der Richtlinie 93/42/EWG
- Grundlegende Anforderungen müssen für die klinische Prüfung des zu entwickelnden Medizinprodukts nicht vollständig erfüllt sein, die Gründe hierfür müssen jedoch angegeben werden, zum Beispiel Nachweis der Gebrauchstauglichkeit und der vom Hersteller vorgegebenen Leistung
- keine Benannte Stelle erforderlich

Das „vereinfachte“ Konformitätsbewertungsverfahren hat den Vorteil, dass die zur klinischen Bewertung erforderlichen und durch Literatur und äquivalente Medizinprodukte nicht vorliegenden klinische Daten in der Regel deutlich schneller erzeugt werden können, unter anderem weil ein Eigenhersteller nach §3 Nr. 21 MPG in keinem Fall eine Benannte Stelle einzuschalten hat. Ein weiterer Vorteil dieses vereinfachten Verfahrens wird darin gesehen, dass kein vollständiges QM-System erforderlich ist, das von einer Benannten Stelle zu überprüfen ist.

3.3 Klinische Bewertung

Durch die klinische Bewertung gemäß Anhang X der RL 93/42/EWG muss belegt werden, dass die Grundlegenden Anforderungen (§7 MPG) erfüllt sind. Der Hersteller muss den Nachweis erbringen, dass das Medizinprodukt die von ihm im Entwicklungsprozess spezifizierten merkmal- und leistungsbezogenen Anforderungen bei normalen Einsatzbedingungen erfüllt. Außerdem muss der Hersteller unerwünschte Nebenwirkungen und die Annehmbarkeit des Nutzen/Risiko-Verhältnisses beurteilen. Siehe dazu Abbildung 8, in der die bei einer klinischen Bewertung zu berücksichtigenden Anforderungen dargestellt werden, die sämtlich Gegenstand sorgfältiger Entwicklungstätigkeit sind und insoweit dort ihre informatorische Grundlegung zur Nutzung in der klinischen Bewertung erfahren sollten.



In Anlehnung an: Scheunemann, A., Schwanbom, E., Frankenberger, H., in: mt-Medizintechnik, 2001, Heft 121, S.14
 Abbildung 8: Klinische Bewertung von Medizinprodukten nach der EG-Richtlinie über Medizinprodukte

Die klinische Bewertung eines Medizinprodukts ist Teil der Technischen Dokumentation und der Konformitätsbewertung nach MPG. Sie muss für jedes Medizinprodukt unabhängig von der Risikoklasse des Medizinprodukts erstellt und dokumentiert werden (RL 93/42/EWG Anhang I, I Nr. 6a).

Die klinische Bewertung eines Medizinprodukts hat auf der Basis eines „definierten, methodisch einwandfreien Verfahrens“ [MPG 2010, §19(1)] zu erfolgen und basiert nach §19 MPG in der Regel auf klinischen Daten zu dem Medizinprodukt.

Ziel der klinischen Bewertung eines Medizinprodukts ist:

1. der Nachweis der Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck anhand von klinischen Daten,

2. die Beurteilung von unerwünschten Nebenwirkungen,
3. die Beurteilung der Annehmbarkeit des in den Grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG beziehungsweise der Richtlinie 90/385/EWG für aktive implantierbare Medizinprodukte genannten Nutzen-/Risiko-Verhältnisses.

Dieser Nachweis sollte entwicklungsbegleitend im Rahmen der Risikoanalyse durchgeführt werden. Die klinische Bewertung und das daraus resultierende Ergebnis sind zu dokumentieren. Diese Dokumentation ist in die technische Dokumentation über das Produkt aufzunehmen. Zulässig ist auch ein Verweis auf die Dokumentation (siehe Anhang X der Richtlinie 93/42/EWG).

Obschon die klinische Bewertung als solche den vorläufigen Abschluss der Entwicklungstätigkeit markiert, ist sie als ein kontinuierlicher Prozess zu verstehen, der über den ganzen Lebenszyklus eines Medizinprodukts zu erfolgen hat. Bereits bei Beginn der Entwicklung des Medizinprodukts sollten in Hinblick auf die klinische Bewertung klinische Daten gesammelt werden beziehungsweise Dokumente (zum Beispiel Testprotokolle) so verfasst werden, dass sie in der klinischen Bewertung genutzt werden können.

Nach ihrem (vorläufigen) Abschluss ist vom Verantwortlichen für die klinische Bewertung in festzulegenden Zeitabschnitten, zum Beispiel 1x pro Jahr, zu prüfen, ob die klinische Bewertung weiterhin auf aktuellen klinischen Daten beruht. In Publikationen zu diesem Medizinprodukt oder zu einem äquivalenten Medizinprodukt kann beispielsweise über Vorkommnisse berichtet werden, die eine Überprüfung der vorliegenden klinischen Bewertung erforderlich machen.

Die zu erledigenden Aufgaben werden in den folgenden Kapiteln behandelt.

3.3.1 An der klinischen Bewertung beteiligte Personen

Vor der klinischen Bewertung als in sich abgegrenzter Prozessschritt zum vorläufigen Abschluss der Medizinprodukte-Entwicklung muss von der Gesundheitseinrichtung oder der klinisch-universitären Einrichtung der **klinische Bewerter** bestimmt werden. Dieser wird dann die Zusammenarbeit mit den Entwicklungsbeteiligten suchen, die von Anfang an die Unterlagen, die für den Nachweis der Erfüllung der gesetzlichen Anforderungen (Zulassung des Medizinprodukts) erforderlich sind, zu erstellen und auf dem Laufenden zu halten haben.

3.3.2 Tätigkeiten vor Beginn der klinischen Bewertung

Laut MEDDEV 2.7.1 soll die klinische Bewertung von einer nachweisbar fachlich kompetenten und qualifizierten Person (Fachkenntnisse) durchgeführt werden, deren Urteil auf dem aktuellen Wissensstand basiert und bei der Objektivität durch Unabhängigkeit vom Auftraggeber gewährleistet ist ⁴.

Bei der Auswahl des klinischen Bewerter, der für die Suche, Dokumentation und Auswertung der klinischen Daten zuständig ist, sollte auf diese Randbedingungen geachtet werden.

Bevor mit der klinischen Bewertung begonnen werden kann, muss die Zweckbestimmung und Definition der normalen Einsatzbedingungen, sowie die Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts vorliegen, was insoweit natürlich Gegenstand der Entwicklung ist.

⁴ MEDDEV steht für eine Sammlung empfohlener, aber rechtlich nicht bindender Guidelines der Europäischen Kommission, siehe <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/documents/guidelines/>

Hinweis:

Entwickler sollten darauf achten, dass eine Gebrauchsanweisung ein Teil der Spezifikation des zu entwickelnden Medizinprodukts ist – und nicht ein Dokument, das erst nach Abschluss einer Entwicklung entsteht.

Außerdem muss überprüft werden, welche der Grundlegenden Anforderungen aus Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG und gegebenenfalls weiterer EG-Richtlinien (beispielsweise Maschinen-Richtlinie 2006/42/EG) auf das zu bewertende Medizinprodukt zutreffen. Der Nachweis der Erfüllung der Grundlegenden Anforderungen ist notwendige Voraussetzung für die Sicherheit des Medizinprodukts. Diese Informationen sind die Grundlage für die Erhebung der klinischen Daten.

Für die klinische Bewertung muss ein Protokoll verfasst werden. Hier sollte in einem Anwendungsbereich (Scope) festgelegt werden, welche besonderen Eigenschaften das Medizinprodukt besitzt und für welche Patientengruppe(n) das Produkt entwickelt wurde. Auf diese Punkte sollte dann während der klinischen Bewertung besonders geachtet werden. In diesem Protokoll muss auch das Ziel der Literaturrecherche, also welche klinischen Daten benötigt werden, festgelegt und klar abgegrenzt werden.

Es ist evident, dass die diesbezüglichen Informationen bereits im Entwicklungsprozess selbst die Grundlage eines zielführenden Vorgehens gewesen sein sollten und insoweit aus der begleitenden Dokumentation einer systematischen Entwicklung vielerlei Datengrundlagen vorliegen.

Es ist erforderlich, zu spezifizieren und festzuhalten, welche wissenschaftliche Qualität die einzuschließenden klinischen Daten haben müssen. Die Bandbreite reicht je nach Entwicklungsgegenstand beziehungsweise Medizinprodukt von „einfachen“ Expertenmeinungen bis zu aufwendigen systematische Studien (s. Tabelle 5). Außerdem muss unterschieden werden zwischen den Daten, die vom zu bewertenden Medizinprodukt stammen, und denen, die von einem vergleichbaren Medizinprodukt stammen. Das bisherige Wissen über ein Medizinprodukt muss berücksichtigt werden.

Für die Literaturrecherche muss das Protokoll folgende Punkte enthalten:

- die Quelle der Daten, die genutzt werden und eine Begründung für die Auswahl dieser Daten
- den Umfang der Recherche in wissenschaftlichen Literatur-Datenbanken (sowie das Vorgehen bei der Suche)
- die Auswahl/Kriterien, die bei veröffentlichter Literatur zum Einsatz kommen (mit Begründung)
- Strategien, um die Mehrfachnennung von Publikationen zu vermeiden
- Kriterien zur Auswahl eines äquivalenten Medizinprodukts

Die Daten sollten nur von anerkannten Quellen stammen und neben positiven auch negative Daten enthalten. Unveröffentlichte Publikationen können jedoch hinzugezogen werden, um einseitige Tendenzen zu vermeiden. Mögliche Quellen für klinische Daten aus der Literatur sind (nach MEDDEV 2.7.1):

- medizinische und pharmazeutische Datenbanken
- technische Veröffentlichungen von relevanten Komitees der Normung
- fremdsprachige Literatur
- „graue Literatur“ (zum Beispiel Doktorarbeiten, Diplomarbeiten, interne Berichte, Internet)
- Referenzen in Primärquellen
- weitere unveröffentlichte Quellen, die Experten auf dem Gebiet bekannt sind
- Originaldaten veröffentlichter klinischer Prüfungen

Es können auch klinische Daten von äquivalenten Medizinprodukten herangezogen werden.

Wenn es sich bei dem in der Literatur angegebenen Medizinprodukt jedoch nicht um das zu prüfende Medizinprodukt handelt, dürfen für die klinische Bewertung nur klinische Daten mit folgenden Charakteristika genutzt werden (nach MEDDEV 2.7.1):

klinisch:

- gleiche klinische Bedingungen beziehungsweise gleicher klinischer Zweck
- Anwendung an der selben Stelle im/am Körper
- Anwendung an ähnlicher Patientengruppe (Alter, Anatomie, Physiologie)
- ähnliches Nutzen/Risiko-Verhältnis

technisch:

- ähnliche Anwendungsbedingungen
- ähnliche Spezifikationen und Eigenschaften (zum Beispiel Bruchfestigkeit, Oberflächenbeschaffenheit)
- ähnliche Entwicklungsmethoden (falls relevant)
- ähnliche Anwendungsprinzipien

biologisch:

- Benutzung gleicher Materialien in Kontakt mit menschlichem Gewebe oder Flüssigkeiten

Sollten die klinischen Daten aus der Literaturrecherche nicht ausreichend sein, so können Daten aus sonstigen klinischen Erfahrungen hinzugezogen werden. Zu den Daten aus klinischen Erfahrungen zählen unter anderem:

- Veröffentlichungen des BfArM, FDA, ...
- post market surveillance reports oder Beobachtungsstudien des „Herstellers“ (die unveröffentlichte Langzeit-Sicherheits- und Anwendungsdaten enthalten)
- Datenbanken von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- Daten durch Rückrufe, Meldungen, etc.
- Ergebnisse von Laboruntersuchungen
- Ergebnisse präklinischer Tests

3.3.3 Dokumentation vor Beginn der klinischen Bewertung

Folgende Dokumente muss der Entwickler dem klinischen Bewerter bereitstellen:

- Zweckbestimmung
- Definition der normalen Einsatzbedingungen
- Gebrauchsanweisung
- Benennung der zutreffenden Grundlegenden Anforderungen
- Ergebnisse der Risikoanalyse und Risikobeherrschung
- Technische und funktionelle Beschreibung

Ergänzt werden diese Entwicklerinformationen durch:

- Dokumentation der Qualifikation des Bewerter (ist von der Geschäftsführung der Gesundheitseinrichtung oder klinisch-universitären Einrichtung vor der Ernennung des Verantwortlichen zur klinischen Bewertung zu erstellen)
- Protokoll zur Literaturrecherche

Die aufgeführte Dokumentation, die vor der klinischen Bewertung zu erstellen ist, muss in **einem** Gesamtprotokoll zusammengestellt werden, das dem klinischen Bewerter zur Verfügung stehen muss.

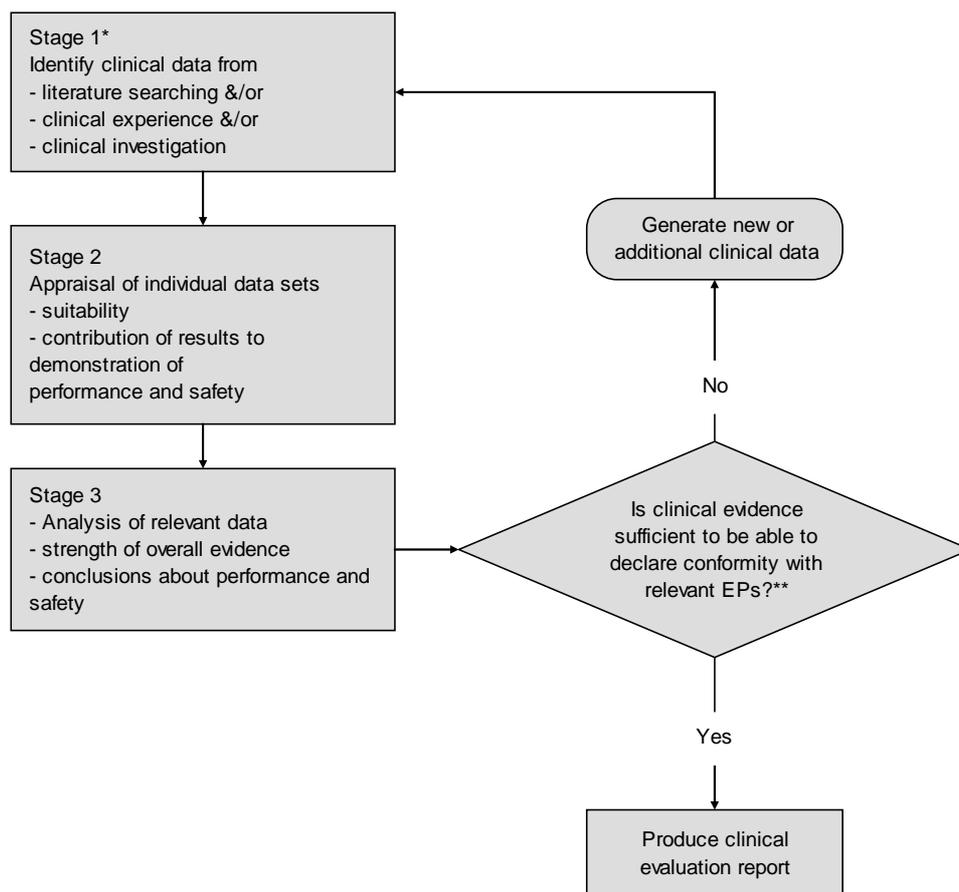
3.3.4 Tätigkeiten während der klinischen Bewertung

3.3.4.1 Identifikation, Auswertung und Analyse

Nach der GHTF (Final Document „clinical evaluation“, SG5/N2R8:2007, Global Harmonization Task Force, Study Group 5, Mai 2007), gibt es drei Stufen in der klinischen Bewertung:

1. Identifikation der zutreffenden Normen und klinischen Daten
2. Auswertung der Daten hinsichtlich der Relevanz, Anwendbarkeit, Qualität und klinischen Bedeutung und
3. Analyse der jeweiligen Daten, wodurch Aussagen über die Anwendung, Sicherheit und Aspekte hinsichtlich der Präsentation (zum Beispiel Beschriftung, Patienteninformation, Gebrauchsanweisung) getroffen werden können.

Der klinische Bewerter wird dabei umfänglich auf eine systematische Dokumentation der Entwicklungstätigkeiten zurückgreifen wollen, insoweit die klinische Bewertung im übertragenen Sinne eine diesbezügliche Beurteilung der Entwicklungsergebnisse darstellt, dass diese konform gehen mit den regulatorischen Anforderungen.



*) Conformance to performance standards may be sufficient to demonstrate compliance to relevant Essential Principles
 **) EPs = Essential Principles of safety and performance of medical devices. EPs entsprechen den Grundlegenden Anforderungen der RL 93/42/EWG Anhang I, gegebenenfalls weiterer Richtlinien
 Quelle: GHTF (2007): Clinical evaluation, SG5/N2R8:2007. S. 11

Abbildung 9: Stufen der klinischen Bewertung

Nach der dritten Stufe (Abbildung 9) ist zu klären, ob alle klinischen Daten, die benötigt werden, vorliegen. Fehlen noch Daten, so müssen diese durch einen der folgenden Schritte, oder eine Kombination der Schritte, erzeugt werden:

- weitere Literaturrecherche, wobei dies im Bericht festgehalten werden muss
- Erhebung klinischer Daten von äquivalenten Medizinprodukten
- klinische Daten aus sonstigen klinischen Erfahrungen zum Beispiel präklinischen Test, Laboruntersuchungen mit dem Medizinprodukt;
- oder in letzter Konsequenz die Durchführung einer klinischen Prüfung.

3.3.4.2 Literaturrecherche

Über die Literaturrecherche muss ein Bericht verfasst werden, der auf dem Protokoll zur Literaturrecherche basiert und diesen durch folgende Punkte ergänzt:

- die Relevanz des Hintergrunds und der Expertise des Autors der Literatur in Bezug auf das zu bewertende Medizinprodukt
- ob die Folgerungen des Autors der Literatur durch die verfügbaren Daten bekräftigt werden
- ob die Literatur die aktuelle medizinische Praxis und den Stand der Technik darstellt
- ob die benutzten Referenzen in „peer review journals“ angegeben wurden
- ob die Referenzen aus bekannten wissenschaftlichen Publikationen stammen
- die Begründung aus Sicht der Person, die die klinische Bewertung durchführt, warum alle relevanten Referenzen, günstig oder ungünstig, identifiziert wurden

Ein Beispiel für einen möglichen Bericht befindet sich in Anhang A des GHTF Final Document „clinical evaluation“, SG5/N2R8:2007, Global Harmonization Task Force, Study Group 5, 2007.

Die GHTF gibt in diesem Dokument ein Beispiel für die Dokumentation der Methodik der Sichtung und Auswahl der Literatur innerhalb des Berichts zur Literaturrecherche (Abbildung 10):

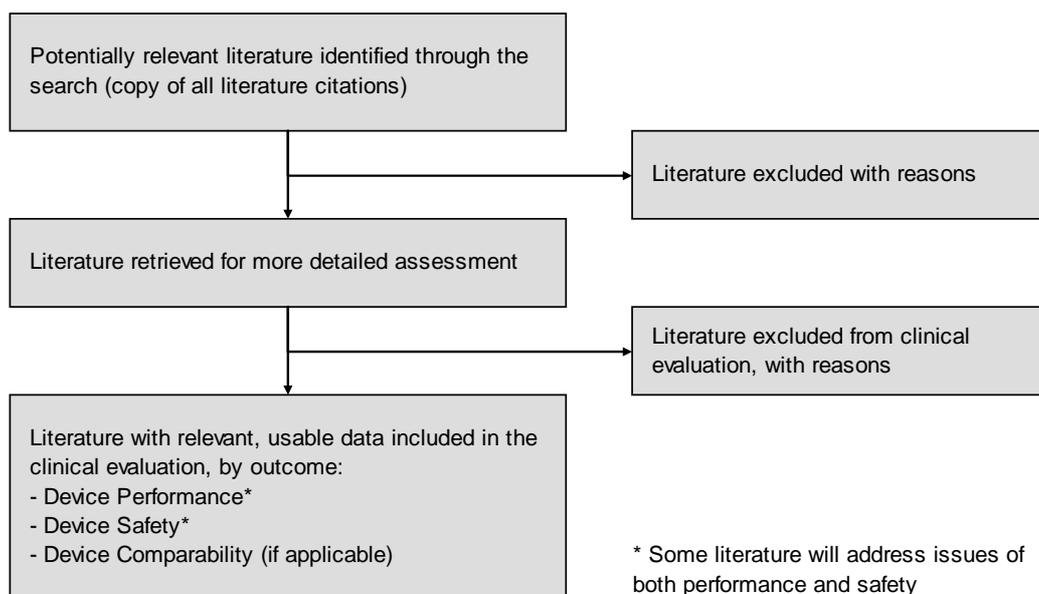


Abbildung 10: Beispiel für die Dokumentation der für Literatursichtung und -auswahl verwendeten Methodik

3.3.4.3 Bewertung der klinischen Daten aus der Literatur

Es muss zunächst eingestuft werden, wie gut die erhobenen klinischen Daten zum zu bewertenden Medizinprodukt passen. Ein allgemeines Beispiel wird im GHTF Dokument „clinical evaluation“ gegeben (Tabelle 4):

Sample Appraisal Criteria for Suitability			
Suitability Criteria	Description	Grading System	
Appropriate device	Were the data generated from the device in question?	D1	Actual device
		D2	Comparable device
		D3	Other device
Appropriate device application	Was the device used for the same intended use (e.g., methods of deployment, application, etc.)?	A1	Same use
		A2	Minor deviation
		A3	Major deviation
Appropriate patient group	Were the data generated from a patient group that is representative of the intended treatment population (e.g., age, sex, etc.) and clinical condition (i.e., disease, including state and severity)?	P1	Applicable
		P2	Limited
		P3	Different population
Acceptable report/data collation	Do the reports or collations of data contain sufficient information to be able to undertake a rational and objective assessment?	R1	High quality
		R2	Minor deficiencies
		R3	Insufficient information

Tabelle 4: Musterbewertungskriterien für die Eignung der klinischen Daten (Quelle: GHTF)

Nach der Bewertung sollte eine Gewichtung der klinischen Daten aus der Literatur erfolgen (Tabelle 5). Diese sollte nach den Kriterien, die am meisten Auswirkungen auf die Interpretation der klinischen Daten haben, erfolgen und mit dem definierten Ziel abgestimmt sein.

Sample Appraisal Criteria for Data Contribution			
Data Contribution Criteria	Description	Grading System	
Data source type	Was the design of the study appropriate?	T1	Yes
		T2	No
Outcome measures	Do the outcome measures reported reflect the intended performance of the device?	O1	Yes
		O2	No
Follow up	Is the duration of follow-up long enough to assess whether duration of treatment effects and identify complications?	F1	Yes
		F2	No
Statistical significance	Has a statistical analysis of the data been provided and is it appropriate?	S1	Yes
		S2	No
Clinical significance	Was the magnitude of the treatment effect observed clinically significant?	C1	Yes
		C2	No

Tabelle 5: Musterbewertungskriterien für den Datenbeitrag (Quelle: GHTF)

3.3.5 Dokumentation während der klinischen Bewertung

- Bericht über die Datenrecherche als solche
- veröffentlichte Artikel oder andere Referenzen, die relevant für die klinische Bewertung des Medizinprodukts sind

3.3.6 Dokumentation nach der klinischen Bewertung

Der Hersteller muss auf Basis der erfolgten Dokumentationsschritte folgende Nachweise erbringen:

- Nachweis, dass das Medizinprodukt die von Hersteller spezifizierten merkmals- und leistungsbezogenen Anforderungen bei normalen Einsatzbedingungen erfüllt
- Nachweis des klinischen Zustands und der Sicherheit des Patienten als auch von Gesundheit und Sicherheit der Anwender und Dritter
- Nachweis, dass die Risiken mit einem hohen Maß an Sicherheit und Schutz von Gesundheit der Anwender und gegebenenfalls Dritter vereinbar sind
- Nachweis, dass die Risiken verglichen mit der nützlichen Wirkung vertretbar sind
- Bewertung der unerwünschten Nebenwirkungen des Medizinprodukts
- schriftlicher Bericht über eine kritische Würdigung der klinischen Daten (Anforderungen dazu können MEDDEV 2.7.1 entnommen werden)
- Bewertung der Gebrauchstauglichkeit
- PMS (postmarketing surveillance) → RL 93/42/EWG Anhang X Abs. 1.1c.: "Die klinische Bewertung und ihre Dokumentation müssen aktiv anhand der aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen erhaltenen Daten auf dem neusten Stand gehalten werden. Wird eine klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen als Bestandteil des Überwachungsplans nach dem Inverkehrbringen nicht für erforderlich gehalten, muss dies ordnungsgemäß begründet und dokumentiert werden." Es gibt bisher allerdings kein standardisiertes Verfahren zum Erfassen der Daten nach dem Inverkehrbringen.

Damit der Hersteller diese Nachweise erbringen kann, muss ein schriftlicher Abschlussbericht über den aktuellen Stand der klinischen Bewertung erstellt werden.

Der **Abschlussbericht** der klinischen Bewertung sollte folgende Punkte enthalten:

- Titel der klinischen Bewertung
- Identifikation des bewerteten Medizinprodukts, inklusive Name, Modell
- Scope und Umfeld der klinischen Bewertung
- eine Zusammenfassung der klinischen Daten sowie deren Bewertung
- die Stufen der Analyse und Bewertung der klinischen Daten
- die Folgerungen zur Sicherheit und Anwendung des bewerteten Medizinprodukts
- einen Abriss der Technologie auf der das Medizinprodukt basiert, den Verwendungszweck, sowie alle Anforderungen an die Sicherheit oder Anwendung des Medizinproduktes
- die Art und das Ausmaß der klinischen Daten, die bewertet wurden
- wie die referierten Informationen (anerkannte Standards, klinische Daten) die klinische Anwendung und Sicherheit des bewerteten Medizinprodukt darlegen
- den Bericht über die Datenrecherche

Der Abschlussbericht muss von der für die klinische Bewertung verantwortlichen Person unterzeichnet werden und mit dem Datum versehen sein.

Der Abschlussbericht ist beim Vorliegen neuer, aktualisierter klinischer Daten zu überarbeiten.

Ein Beispiel für das Format eines möglichen Abschlussberichts einer klinischen Bewertung befindet sich in Anhang E des GHTF Final Document „clinical evaluation“, SG5/N2R8:2007, Global Harmonization Task Force, Study Group 5, 2007.

3.4 Klinische Prüfung

3.4.1 Hintergrund

„Zweck der klinischen Prüfung ist es,

- den Nachweis zu erbringen, dass die Leistungen des Produkts bei normalen Einsatzbedingungen den Leistungsdaten von Anhang I Abschnitt 3 entsprechen, und
- etwaige bei normalen Einsatzbedingungen auftretende unerwünschte Nebenwirkungen zu ermitteln und zu beurteilen, ob diese unter Berücksichtigung der vorgegebenen Leistungen irgendwelche Risiken darstellen.“

(Richtlinie 93/42/EWG Anhang X Abs. 2.1)

Eine klinische Prüfung eines Medizinprodukts ohne CE-Kennzeichnung ist durchzuführen, wenn für die klinische Bewertung des betreffenden Medizinprodukts klinische Daten fehlen, die nicht durch

- Literaturrecherche
- Erhebung klinischer Daten von äquivalenten Medizinprodukten oder
- klinischen Daten aus sonstigen klinischen Erfahrungen (zum Beispiel präklinische Tests, Laboruntersuchungen)

gewonnen werden konnten. (siehe Kapitel 3.3)

Für Medizinprodukte der Klasse III sowie für implantierbare Medizinprodukte sind klinische Prüfungen durchzuführen, es sei denn die Verwendung bereits bestehender klinischer Daten ist ausreichend gerechtfertigt (Richtlinie 93/42/EWG Anhang X Abs. 1.1) (siehe hierzu auch Kapitel 1.5).

Eine klinische Prüfung dient ausschließlich dazu, klinische Daten für die klinische Bewertung zu erzeugen. Sie dient **nicht** dazu, Erkenntnisse bei der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu erlangen. Das ist das Ziel einer klinischen Studie.

Die klinische Prüfung soll sich tatsächlich beschränken auf solche klinische Daten, die wirklich nicht aus der Literatur und sonstigen klinischen Erfahrungen sowie insbesondere auch präklinischen Untersuchungen im Entwicklungsprozess ermittelt werden können. Dieses Gebot ergibt sich aus jeder Vermeidung von Patientengefährdungen im Zuge von klinischen Prüfungen, die trotz Einhaltung aller im folgenden skizzierten Regularien nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Im Übrigen sind klinische Prüfungen typischerweise sehr aufwändige Untersuchungen, die eben aus Kostengründen tunlichst auf das unabdingbare Maß beschränkt werden sollen.

Die nachfolgend beschriebenen Arbeitsschritte gelten für den Fall, dass mit einem neuen Medizinprodukt (ohne CE-Kennzeichnung) eine klinische Prüfung durchgeführt werden soll, bei dem kein neues medizinisches Verfahren zum Einsatz kommt. Die klinische Prüfung dient in diesem Fall also dazu, fehlende Daten für die klinische Bewertung zu erzeugen.

Die Rolle des Sponsors übernimmt dabei die Gesundheitseinrichtung, zum Beispiel die klinisch-universitäre Einrichtung, die das Medizinprodukt entwickelt.

Betrachtet werden Arbeitsschritte vor, während und nach Abschluss der klinischen Prüfung, die für einen Entwickler von Bedeutung sind.

3.4.2 An der Klinischen Prüfung beteiligter Personenkreis

Die Verantwortlichkeiten und Aufgaben der Geschäftsführung und des Sponsors sind vertraglich festzulegen.

3.4.2.1 Vom Sponsor zu bestimmen

Zunächst muss der **Leiter der klinischen Prüfung (LKP)** vom Sponsor bestimmt werden.

Dann bestimmt der Sponsor in Zusammenarbeit mit dem Leiter der klinischen Prüfung die folgenden Personen:

- Monitor(e)
- gegebenenfalls koordinierenden Monitor
- Auditor(en)
- gegebenenfalls koordinierender Auditor
- qualifiziertes Personal (zum Beispiel Biometriker, med. Prüfpersonal, study-nurse)
- verantwortlichen Entwickler des klinisch zu prüfenden Medizinprodukts
- gegebenenfalls koordinierender Entwickler
- Verantwortliche Person für die klinische Bewertung.

Außerdem ist der Sponsor dafür verantwortlich, die geeigneten Prüfzentren auszuwählen und die für die klinische Prüfung erforderlichen Medizinprodukte festzulegen und bereit zu stellen.

In die klinische Prüfung sind darüber hinaus Behörden und Ethikkommissionen den regulatorischen Anforderungen entsprechend einzuschalten.

3.4.2.2 Vom LKP zu bestimmen

Folgende Personen muss der LKP in Zusammenarbeit mit dem Sponsor bestimmen:

- den örtlichen Studienkoordinator (bei mehreren Prüfzentren und mehreren Prüfern in einem Prüfzentrum)
- Prüfarzte für jedes in Frage kommende Prüfzentrum

3.4.3 Tätigkeiten vor Beginn der klinischen Prüfung

Voraussetzung für jede klinische Prüfung ist, dass sie im Einklang mit der vom 18. Welt-ärztekongreß 1964 in Helsinki, Finnland, gebilligten Erklärung von Helsinki in der letzten vom Weltärztekongreß geänderten Fassung steht (Richtlinie 93/42/EWG Anhang X Abs. 2.2).

Das heißt, dass:

- alle Vorkehrungen zum Schutz des Menschen zwingend im Geiste der Erklärung von Helsinki getroffen werden (Richtlinie 93/42/EWG Anhang X Abs.2.2) und
- die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinprodukts für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind (§ 20 MPG)

Natürlich gibt es neben dieser Grundvoraussetzung noch eine Vielzahl anderer Voraussetzungen:

Bevor mit der klinischen Prüfung begonnen werden kann, müssen die bisher recherchierten und im Abschlussbericht der klinischen Bewertung ausgewerteten klinischen Daten vorliegen. Es muss analysiert werden, welche klinischen Daten fehlen und in der klinische Prüfung erzeugt werden sollen. Der Zusammenhang zur klinischen Bewertung und der grundlegenden Dokumentation im Zuge der Entwicklung selbst ist evident.

Der in Kapitel 3.4.2 aufgeführte beteiligte Personenkreis muss vor der klinischen Prüfung festgelegt werden. Die beteiligten Personen haben folgende Aufgaben:

3.4.3.1 Aufgaben des Sponsors

Handelt es sich bei dem Sponsor um eine juristische Person (zum Beispiel um ein Krankenhaus), so sollte die juristische Person (Geschäftsführung) eine natürliche Person als Verantwortlichen bestimmen.

Der Sponsor ist verantwortlich für die von ihm zu erfüllenden Aufgaben, auch wenn er diese delegiert. Der Sponsor muss den Leiter der klinischen Prüfung und das Prüfzentrum beziehungsweise die Prüfzentren für die anstehende Prüfung und gegebenenfalls einen koordinierenden klinischen Prüfer in jedem Prüfzentrum, einen Monitor (gegebenenfalls einen koordinierenden Monitor) sowie den koordinierenden Entwickler für die klinische Prüfung bestimmen (siehe auch Kapitel 3.4.2.1).

Bestimmt der Sponsor keinen Monitor, so muss er die Verantwortlichkeiten und Aufgaben des Monitors selbst übernehmen. Die oberste Verantwortung für das Monitoring verbleibt jedoch immer beim Sponsor, auch wenn er diese Tätigkeiten an andere Personen überträgt.

Für die Durchführung von Audits muss der Sponsor Personen benennen, die von den klinischen Prüfungen und den daran beteiligten Funktionseinheiten (Systemen) unabhängig sind.

Mit jedem Beteiligten ist vor Beginn einer klinischen Prüfung eine vertragliche Regelung zu treffen, in der Verantwortlichkeiten und Aufgaben in Hinblick auf die klinische Prüfung festzulegen sind.

Der Sponsor sollte in allen Stadien der klinischen Prüfung – von der Konzeption des Prüfplans und der Prüfbögen sowie der Planung der Auswertung bis hin zur statistischen Auswertung und zur Erstellung der/des Zwischen- und Abschlussberichte(s) der klinischen Prüfung qualifiziertes Personal (zum Beispiel Entwickler, Biometriker, klinische Pharmakologen und Ärzte) den Erfordernissen entsprechend einsetzen.

Außerdem kann der Sponsor die Einrichtung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees (IDMC) in Erwägung ziehen, das in Abständen den Fortgang einer klinischen Prüfung bewertet und dem Sponsor die Fortführung, Änderung oder den Abbruch einer klinischen Prüfung empfiehlt.

Der Sponsor kann seine Pflichten jedoch auch ganz oder teilweise an eine CRO (Contract Research Organisation) übertragen. Die Verantwortlichkeit für die Qualität und Glaubwürdigkeit der Prüfungsdaten bleibt jedoch immer beim Sponsor. Bei der Einschaltung einer CRO hat der Sponsor darauf zu achten, dass die CRO ein zertifiziertes QM-System anwendet und aufrecht erhält.

Der Sponsor ist ebenfalls dafür verantwortlich, dass eine vollständige Dokumentation, die sogenannte „Produkthauptakte“ erstellt wird. Diese Produkthauptakte umfasst die in Anhang VIII (3.2) RL 93/42/EWG angegebene Dokumentation mit den dort aufgeführten Angaben.

Die Verantwortlichkeiten des Sponsors können der DIN EN ISO 14155-1:2009, sowie der ICH-GCP (E6) Abs. 5 entnommen werden.

3.4.3.2 Aufgaben des koordinierenden Entwicklers

Der koordinierende Entwickler hat eine Vielzahl von Unterlagen, die für die Genehmigung und Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, zu beschaffen, zu aktualisieren oder auch neu zu erstellen und dann auf dem Laufenden zu halten. Diese Aufgaben kann er natürlich an weitere Entwickler delegieren, der koordinierende Entwickler bleibt jedoch dafür verantwortlich. Im Übrigen wird er betreffend die Bereitstellung und Betreuung des zu prüfenden Medizinproduktes einbezogen sein.

Der koordinierende Entwickler ist unter anderem für die Erstellung der technischen Unterlagen verantwortlich, die für folgende Dokumente erforderlich sind:

- Beantragung der klinischen Prüfung bei der Bundesoberbehörde BfArM
- Beantragung der klinischen Prüfung bei der /den zuständigen Ethik-Kommission(en)

Hierfür sind nach §20 MPG unter anderem folgende Nachweise zu erbringen:

- Die Risiken, die mit der klinischen Prüfung des Medizinprodukts für den Patienten/Probanden verbunden sind, müssen – gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinprodukts für die Heilkunde – ärztlich vertretbar sein. Hieraus folgt für Entwickler: Von der technischen Seite müssen die Ergebnisse der Risikoanalyse und der Risikobewertung nach DIN EN ISO 14971:2009 vorliegen.
- Für die Patientenaufklärung und Patienteneinwilligung ist unter anderem eine kurze Beschreibung des bei der klinischen Prüfung zum Einsatz kommenden Medizinprodukts erforderlich. Von der technischen Seite ist dem Prüfarzt ein Vorschlag für eine Kurzbeschreibung des Medizinprodukts zur Verfügung zu stellen.
- Die klinischen Prüfer müssen qualifiziert sein, sie müssen unter anderem in das klinisch zu prüfende Medizinprodukt eingewiesen sein. Die Entwickler müssen Einweisungsunterlagen (zum Beispiel Gebrauchsanweisung, sicherheitsbezogene Hinweise, zulässige Verbindungen mit anderen Medizinprodukten, Instandhaltungs- und Aufbereitungshinweise) zur Verfügung stellen.
- Soweit erforderlich, ist eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende biologische Sicherheitsprüfung oder sonstige für die vorgesehene Zweckbestimmung des Medizinprodukts erforderliche Prüfung durchzuführen. Von Seiten der Entwicklung sind die technischen Dokumentationen zu diesen Forderungen zur Verfügung zu stellen – im einfachsten Fall eine Begründung, weshalb diese gesetzliche Forderung nicht zutrifft.
- Soweit erforderlich, ist die sicherheitstechnische Unbedenklichkeit für die Anwendung des Medizinprodukts unter Berücksichtigung des Stands der Technik sowie der Arbeitsschutz- und Unfallverhütungsvorschriften nachzuweisen. Hieraus folgt für Entwickler: Von der technischen Seite sind die technischen Dokumentationen zu diesen Forderungen zur Verfügung zu stellen – im einfachsten Fall auch hier eine Begründung, weshalb diese gesetzliche Forderung nicht zutrifft.

Der koordinierende Entwickler hat die angesprochenen Unterlagen dem Sponsor und dem Leiter der klinischen Prüfung zur Verfügung zu stellen. Alle klinischen Prüfer sind über die Ergebnisse der biologischen

Sicherheitsprüfung (falls erforderlich) und die Prüfung der technischen Unbedenklichkeit sowie die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken zu informieren.

Der koordinierende Entwickler ist außerdem für alle vom Gesetzgeber geforderten technischen Unterlagen verantwortlich. Für das Handbuch des klinischen Prüfers bedeutet dies beispielsweise: ⁵

- Nachweis, dass ein Medizinprodukt im Sinne von §3 MPG vorliegt
- Kennzeichnung des sonstigen Medizinprodukts (zum Beispiel Name, Modell) nach Anhang I (13) RL 93/42/EWG oder für aktive implantierbare medizinische Geräte nach Anhang 1 (14) RL 90/385/EWG
- Klassifizierung des Medizinprodukts gemäß §13 MPG
- Nachweis der Erfüllung der zutreffenden Grundlegenden Anforderungen (§7 MPG), die nicht Gegenstand der klinischen Prüfung sind
- allgemeine Beschreibung des Medizinprodukts und seiner Zweckbestimmung inkl. Zubehör (Anhang VIII (3.2) RL 93/42/EWG oder für aktive implantierbare medizinische Geräte Anhang 6 (3.2) RL 90/385/EWG)
- Grundsätze der zum Betrieb und der Instandhaltung erforderlichen Arbeitsabläufe des Medizinprodukts (Anhang I (13.6) RL 93/42/EWG) oder für aktive implantierbare medizinische Geräte Anhang 1 (14) RL 90/385/EWG
- Zusammenfassung der Erfahrungen mit äquivalenten Medizinprodukten (§19 MPG)
- Risikoanalyse und Risikobewertung (Anhang I RL 93/42/EWG, Anhang X (1.1) RL 93/42/EWG beziehungsweise für aktive implantierbare medizinische Geräte Anhang 1 (II) RL 90/385/EWG)
- Nutzen-Risiko-Analyse (Anhang I RL 93/42/EWG, Anhang X (1.1) RL 93/42/EWG beziehungsweise für aktive implantierbare medizinische Geräte Anhang 1 (II) RL 90/385/EWG)
- Zusammenfassung und Analyse der prä-klinischen Tests (Anhang X RL 93/42/EWG) beziehungsweise für aktive implantierbare medizinische Geräte Anhang 2 RL 90/385/EWG
- Materialien des Medizinproduktes, die in Kontakt mit dem Körper kommen, und Nachweis der Biokompatibilität (Anhang I (II) RL 93/42/EWG beziehungsweise für aktive implantierbare medizinische Geräte Anhang 1 (II) RL 90/385/EWG)
- Konstruktionszeichnungen (Anhang VIII (3.2) RL 93/42/EWG) beziehungsweise für aktive implantierbare medizinische Geräte Anhang 6 (3.2) RL 90/385/EWG)

Der genaue Umfang der bei für klinische Prüfungen bestimmten sonstigen Medizinprodukten zu erstellenden Dokumentation ist in Anhang VIII (3.2) RL 93/42/EWG angegeben beziehungsweise für aktive implantierbare medizinische Geräte in Anhang 6 (3.2) RL 90/385/EWG.

Außerdem ist der koordinierende Entwickler dafür verantwortlich, dass vor Beginn der klinischen Prüfung ein funktionsfähiges Medizinprodukt vor Ort ist, die Funktionsprüfung vor Ort durchgeführt wurde und die Prüfarzte in das betreffende Medizinprodukt eingewiesen wurden.

3.4.3.3 Aufgaben des Leiters der klinischen Prüfung

Der Leiter der klinischen Prüfung ist für die laufende Durchführung der klinischen Prüfung wie auch für die Sicherheit und das Wohlbefinden der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden verantwortlich inklusive der Patientenaufklärung und -einwilligung.

Der Leiter der klinischen Prüfung „sollte jeden Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, dass das Wagnis den möglichen Nutzen übersteigt“ (Deklaration von Helsinki I 7, 1996). Dies muss dann von ihm dokumentiert und gemeldet werden.

Bei multizentrischen Studien sollte der Leiter der klinischen Prüfung, wenn nötig, einen örtlichen Studienkoordinator, sowie in Absprache mit diesem, die weiteren Prüfarzte benennen (siehe auch Kapitel 3.4.2.2).

Außerdem sollte er das Assistenzpersonal in der Durchführung einer klinischen Prüfung ausreichend unterweisen und die erforderliche Zeit zur Verfügung stellen.

3.4.3.4 Aufgaben und Qualifikation des Studienkoordinators/ klinischen Prüfers

Wird eine klinische Prüfung von mehreren Einzelpersonen an einem Prüfzentrum durchgeführt, ist der örtliche Studienkoordinator der verantwortliche Leiter dieser Gruppe von klinischen Prüfern und kann als verantwortlicher Prüfer (Principal Investigator) bezeichnet werden.

Die Verantwortlichkeiten des Prüfers können der DIN EN ISO 14155-1:2009, sowie der ICH-GCP (E6) Abs. 4 entnommen werden.

Qualifikation des klinischen/verantwortlichen Prüfers (nach DIN EN ISO 14155-1:2009):

Der klinische Prüfer muss:

- ein geeignet qualifizierter praktisch tätiger Arzt sein, der zur Ausübung der ärztlichen Tätigkeit approbiert ist,
- Erfahrungen im Anwendungsbereich des zu prüfenden Produkts und der bei der klinischen Prüfung zum Einsatz kommenden Medizinprodukte besitzen, und in deren Handhabung und Gebrauch ausgebildet sein,
- mit den Grundlagen und der Methodik der klinischen Prüfung eines Medizinprodukts vertraut sein,
- in die geeigneten Verfahren zur Einholung des Einverständnisses eingewiesen sein
- den jeweils aktuellen Stand der gesetzlichen Forderungen zu Klinischen Prüfungen (zum Beispiel in Hinblick auf zu meldende Ereignisse) kennen. Nachweis beispielsweise durch die Teilnahme an einem Prüfarztkurs, bei dem auch Medizinprodukte behandelt wurden.

Die Qualifikationen des klinischen Prüfers sind zu dokumentieren.

3.4.3.5 Aufgaben und Qualifikation des Monitors

Die Monitore sollten angemessen ausgebildet sein und die notwendigen wissenschaftlichen und/oder klinischen Kenntnisse haben, die zum korrekten Monitoring der klinischen Prüfung erforderlich sind. Die Qualifikationen eines Monitors sind zu dokumentieren. In der Produkthauptakte ist anzugeben, wo die Dokumentation auffindbar ist. Dies gilt für alle Dokumentationen.

Monitore sollten umfassend mit dem/den Medizinprodukt(en), dem Prüfplan, der schriftlichen Einwilligungserklärung sowie allen weiteren schriftlichen Informationen, die den Prüfungsteilnehmern auszuhändigen sind, den SOPs des Sponsors, GCP sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vertraut sein. Die Verantwortlichkeiten des Monitors können der DIN EN ISO 14155-1:2009, sowie der ICH-GCP (E6) Abs. 5.18 entnommen werden.

Qualifikationen des Monitors (in Anlehnung an [Schwarz 2005], S. 98f):

- naturwissenschaftliche, medizinische oder technische Ausbildung;
- Kenntnis und Verständnis der ICH-GCP-Leitlinien;

⁵ nach MEDDEV 2.7.2

- Kenntnis der europäischen Anforderungen an Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte;
- Kenntnis der nationalen und internationalen die Medizinprodukteprüfung betreffenden Gesetze, Richtlinien und Leitlinien;
- Kenntnis über das Inverkehrbringen
- kontinuierliche Fortbildung;

3.4.3.6 Aufgaben und Qualifikation des Auditors

Mit einem Audit soll die Durchführung der klinischen Prüfung sowie die Einhaltung des Prüfplans, von SOPs, von GCP und von den geltenden gesetzlichen Bestimmungen beurteilt werden. Dazu wird das Audit unabhängig und getrennt vom routinemäßigen Monitoring oder anderen Qualitätskontrollmaßnahmen durchgeführt. Ein Audit ist nicht zwingend notwendig, wird jedoch empfohlen.

Als Auditor sollten vom Sponsor Personen benannt werden, die von der klinischen Prüfung und den daran beteiligten Funktionseinheiten (Systemen) unabhängig sind. Der Sponsor sollte sicherstellen, dass die Auditoren aufgrund ihrer Ausbildung und Erfahrung zur ordnungsgemäßen Durchführung von Audits qualifiziert sind. Die Qualifikation eines Auditors sollte dokumentiert sein (ICH-GCP 5.19.2).

Qualifikationen des Auditors (in Anlehnung an [Schwarz 2005]):

- naturwissenschaftliche, medizinische oder technische Ausbildung;
- praktische Erfahrung in der nichtklinischen oder klinischen Arzneimittel- beziehungsweise Medizinprodukteentwicklung;
- praktische längere Erfahrung als erfolgreicher Monitor oder Projektleiter (>1-2 Jahre);
- Kenntnis der routinemäßigen (normalen) Abläufe in Klinik und Praxis;
- Kenntnis und Verständnis der ICH-GCP-Leitlinien;
- Kenntnis der nationalen und internationalen die klinische Prüfung von Medizinprodukten betreffenden Gesetze, Richt- und Leitlinien;
- Kenntnis der Konformitätsbewertungsverfahren und über das Inverkehrbringen;
- kontinuierliche Fortbildung;
- Kenntnisse über das zu prüfende Medizinprodukt

3.4.4 Dokumentation vor Beginn der klinischen Prüfung

Es gibt eine große Anzahl regulatorischer und organisatorischer Anforderungen hinsichtlich der Dokumentation vor Beginn einer klinischen Prüfung. Eine Auflistung findet sich in Tabelle 6.

Für ein Medizinprodukt ohne CE-Kennzeichnung muss vom Hersteller eine „Erklärung zu Produkten für besondere Zwecke“ nach Anhang VIII der RL 93/42/EWG abgegeben werden, damit eine klinische Prüfung durchgeführt werden kann. Ein wichtiger Punkt ist außerdem der Prüfplan, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen muss (MPG §20 Abs. 1 Nr.8). Die Inhalte des klinischen Prüfplans können der DIN EN ISO 14155-2:2009 entnommen werden. Zu beachten ist, dass neben den klinischen Daten auch Nebenwirkungen und Daten für die Nutzen-Risiko-Analyse zu erfassen sind.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die zu erstellende Dokumentation vor Beginn der klinischen Prüfung eines Medizinprodukts in einer klinischen Einrichtung.

Behandelt wird dabei nicht die Dokumentation, die während der Entwicklung zu erstellen ist (hierzu siehe Kapitel 3.4.6).

	Referenz	verantwortlich
Unterlagen gemäß regulatorischer Anforderungen:		
1. CE-Kennzeichnung oder Erklärung nach Anhang VIII der RL 93/42/EWG	§6, §12 (2) MPG	Hersteller
2. vorhandene klinische Daten inkl. Auswertung, welche klinischen Daten noch erzeugt werden müssen	§19 MPG	klin. Bewerter
3. Prüfplan	§ 22a MPG	Sponsor
4. Musterprüfbögen (Case Report Forms)	DIN EN ISO 14155-2	Sponsor
5. SOPs *	ICH-GCP (E6)	Sponsor
6. Ethikantrag	§ 22 MPG	Sponsor
7. Genehmigungen		
Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde	§22a MPG	Sponsor
Anzeige bei der für die Prüfeinrichtung zuständigen Behörde	§20 MPG	Jeweilige Prüfeinrichtung
allgemeine Anzeigepflicht des Verantwortlichen (Hersteller/Bevollmächtigter/Einführer) und Anzeige des Sicherheitsbeauftragten	§25 MPG	Hersteller
gegebenenfalls Genehmigung nach § 23 StrlSchV oder § 28a RöV (Studienleiter + jeweilige Strahlenschutzverantwortliche)	§ 23 StrlSchV, § 28a RöV	LKP, jeweiliger Strl.schutzverantwortlicher
gegebenenfalls Vorlage beim Datenschutzbeauftragten des Landes	§1 BDSG	Sponsor
Votum der für den Prüfleiter zuständigen registrierten Ethik-Kommission	§20, § 22 MPG	Sponsor
Vorlage des Ethikantrages mit Votum der für den Prüfleiter nach Berufsordnung zuständigen Ethik-Kommission bei der für jedes Prüfzentrum zuständigen Ethik-Kommission	Berufsordnung Ärztekammer (Bsp. §15 Schleswig-Holstein)	jeweiliger Prüfarzt
8. Versicherungen		Sponsor
Probandenversicherung	§ 20 (1) MPG	Sponsor
Haftpflichtversicherung	§823 BGB	Sponsor
gegebenenfalls Strahlenhaftpflichtversicherung	§ 23 StrlSchV, § 28a RöV	Sponsor
9. Prüfarztinformation		Sponsor
Studienbuch / Handbuch des klinischen Prüfers	Anhang VIII RL 93/42/EWG	Sponsor
weitere aufzubewahrende Dokumente	§ 12 MPG	Sponsor
10. Monitoring u.a.	DIN EN ISO 14155-1:2009	Sponsor
Erstellen eines Monitoring Manuals		
Festlegung des Umfangs und der Art des Monitoring		
Festlegung der Verantwortlichkeiten des Monitors		
Festlegung der Vorgehensweise beim Monitoring		
Monitor Bericht vor Beginn der klinischen Prüfung (Pre-Study-Visit Report)		
Monitor Bericht zu Beginn der klinischen Prüfung (Initiierungsreport)		
Liste mit Unterschriften aller Personen die CRFs ausfüllen und korrigieren dürfen (Personal Log, Signature Sheet)		
11. Patienteninformationen/-einwilligung	§ 20 MPG	LKP
12. Schulungs- / Trainingsinformationen	DIN EN ISO 14155-2:2009	Hersteller

Organisatorische Unterlagen:

13. Zeitplan	DIN EN ISO 14155-2:2009	Sponsor
14. Studienorganisation		
Festlegung der Verantwortlichkeiten	DIN EN ISO 14155-1:2009	Sponsor/LKP
Qualifikation der Verantwortlichen	DIN EN ISO 14155-1:2009	Alle an der Führung der klin. Prüfung Beteiligten
Vereinbarungen zwischen Sponsor, klinischen Prüfern und wesentlichen Beteiligten	DIN EN ISO 14155-1:2009	Prüfer/ Sponsor/ wesentliche Beteiligte
Medizinische/ technische Laborverfahren und Tests (Qualitätszertifikat oder behördliche Zulassung oder etablierte interne Qualitätskontrolle und/oder externe Qualitätsprüfung oder andere Validierung)*	ICH-GCP (E6)	Sponsor
15. Datenmanagement	DIN EN ISO 14155-1:2009	Sponsor

*) Empfehlung

Quelle: UniTransferKlinik GmbH

Tabelle 6: Übersicht über die zu erstellende Dokumentation vor Beginn einer klinischen Prüfung eines Medizinprodukts in einer klinischen Einrichtung

3.4.4.1 SOPs zur Studienvorbereitung und Studienplanung

Die TMF stellt auf ihrer Website unentgeltlich und öffentlich folgende Standard Operating Procedures (SOPs) zur Studienvorbereitung zur Verfügung: ⁶

- SOP zur Prüfplanerstellung (SP01-H)
- Checkliste zur Prüfplanerstellung (SP01-H-A1)

3.4.5 Tätigkeiten während der klinischen Prüfung

Während der klinischen Prüfung muss vor allem darauf geachtet werden, dass die klinische Prüfung nach dem vom Sponsor erstellten Prüfplan durchgeführt wird.

Aktivitäten des koordinierenden Entwicklers sind auch während der klinischen Prüfung erforderlich, zum Beispiel wenn ein „adverse event“ (AE) oder „serious adverse event“ (SAE) zu einer korrektiven Maßnahme am Medizinprodukt führt, ist eine Risikoanalyse und eine erneute klinische Bewertung durchzuführen. Die Dokumentationen bis hin zur Gebrauchsanweisung sind zu aktualisieren.

Empfehlenswert ist daher eine beobachtende Teilnahme der Entwickler des Medizinprodukts beim klinischen Einsatz des Medizinprodukts während der klinischen Prüfung.

Außerdem müssen Monitorings und Audits durchgeführt werden sowie unerwünschte Wirkungen, Vorkommnisse und Beinahe-Vorkommnisse gemeldet werden. Auf diese Punkte wird im Folgenden eingegangen.

⁶ Im Rahmen der TMF (Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze) wurden unter dem Titel „Standard Operating Procedures für wissenschaftsinitiierte klinische Studien“ bereits zahlreiche SOPs und Checklisten erstellt, die sich vorwiegend auf klinische Prüfungen mit Arzneimittel beziehen, aber auch analog für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten verwendet werden können. Ein Teil der SOPs bezieht sich auch direkt auf die klinische Prüfung von Medizinprodukten. Die SOPs und Checklisten stehen auf der Internetseite der TMF öffentlich und unentgeltlich zur Verfügung (<http://www.tmf-ev.de/Produkte/SOP.aspx>)



3.4.5.1 Monitoring

In der ICH-GCP (E6) Abs. 5.18 sind die Aufgaben des Monitorings wie folgt beschrieben:

„Mit dem Monitoring der Studie wird überprüft, dass

- die Rechte und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt werden.
- die berichteten Prüfungsdaten korrekt, vollständig und anhand der Originalunterlagen nachprüfbar sind.
- die Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit dem gültigen Prüfplan/der/den gültigen Prüfplanänderung(en), mit GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen erfolgt.“

Für die Planung, Organisation und Betreuung klinischer Prüfungen sind Monitore zuständig. Sie bilden die Verbindung zwischen Sponsor und klinischem Prüfer und besprechen mit dem klinischen Prüfer

- das Ziel der Studie
- die Eigenschaften des Medizinprodukts und dessen Handhabung
- den zeitlichen Ablauf und Umfang der vorgesehenen Studie und
- berücksichtigen die Vorschläge und Erfahrungen des Prüfarztes bei der Erstellung des Prüfplans.

Zu Aufgaben und Qualifikationen des Monitors siehe auch Kapitel 3.4.3.5.

3.4.5.2 SOPs zum Monitoring

Auch für den Bereich des Monitoring gibt es bei der TMF umfangreiches Material, dass für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten genutzt werden kann: ⁷

- SOP zum Vorbesuch zur Auswahl von Studienzentren (MO01-H)
- Checkliste zum Vorbesuch zur Auswahl von Studienzentren (MO01-H-A1)
- SOP zum Initiierungsbesuch (MO02-H)
- Checkliste zum Initiierungsbesuch (MO02-H-A1)
- SOP zum Monitoring während der klinischen Prüfung (AE02-H-A2)
- SOP zum Monitoring während einer klinischen Prüfung (MO03-H)
- Checkliste zum Monitoringbericht (MO03-H-A1)
- SOP zum Abschlussbesuch (MO04-H)
- Checkliste zum Abschlussbesuch (MO04-H-A1)
- SOP zur Erstellung eines Monitoring Manuals (MO05-H)
- Vorlage für ein Monitoring Manual (MO05-H-A1)

3.4.5.3 Meldungen und Berichte von Vorkommnissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Meldungen von Vorkommnissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Risiken bei Medizinprodukten sind durch die klinischen Prüfer an den Leiter der klinischen Prüfung und den Sicherheitsbeauftragten des „Herstellers“ zu melden (ICH-GCP 4.11) (siehe auch Kapitel 4.2.6).

3.4.5.4 SOPs zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen

Zu diesem Thema bietet die TMF folgende SOP zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten sowie weitere hilfreiche Dokumente, unter anderem

⁷ vergleiche Fußnote 6 auf Seite 47

- SOP zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen von Medizinprodukten (AE02-H)
- Begriffsdefinitionen in klinischen Prüfungen von Medizinprodukten (AE02-H-A1)
- Meldebogen für Serious Adverse Event (SAE) in Medizinprodukteprüfungen (AE02-H-A2)

3.4.5.5 Audits

Für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten gibt es keine regulatorischen Anforderungen, die ein Audit vorschreiben. Es ist jedoch empfehlenswert, da der Sponsor, der eine klinische Prüfung durchführt, mit Hilfe von Audits eine unabhängige Qualitätssicherung gewährleisten kann. Dies wird voraussichtlich auch nach §37 MPG Pflicht.

Klinische Prüfungen sind vor, während und nach Abschluss durch Audits zu überprüfen (Validierung). Dies erfolgt unabhängig vom Monitoring.

3.4.5.6 SOPs zu Audits

Die SOPs der TMF zur Qualitätssicherung decken auch diverse Auditaufgaben ab:⁸

- SOP zur Durchführung von internen Audits (QS01-H)
- Auditarten (QS01-H-A1)
- SOP zur Erstellung eines Auditjahresplans (QS01-H-A2)
- Auditplan (QS01-H-A3)
- Bewertung von Auditfeststellungen (QS01-H-A4)
- SOP zur Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung von Audits und Inspektionen durch den Sponsor beziehungsweise Auftraggeber (QS02-H)
- Checkliste zur Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung von Audits und Inspektionen (QS02-H-A1)
- Übergabeprotokoll Unterlagen an Auditoren/Inspektoren (QS02-H-A2)
- Muster Maßnahmenplan (QS02-H-A3)

3.4.6 Dokumentation während der klinischen Prüfung

In Deutschland gibt es nur wenig regulatorische Anforderungen an die Dokumentation während einer klinischen Prüfung.

- Monitoringbericht nach jedem Besuch (ICH GCP E6 Abs. 5.18.6)
- Meldungen von Vorkommnissen und Beinahe-Vorkommnissen
- Handbuch des klinischen Prüfers

Folgende Punkte sollten außerdem dokumentiert werden:

- alle Korrespondenzen zwischen allen Verantwortlichen, der Ethikkommission und der Bundesoberbehörde
- Aufzeichnungen über Erhalt, Gebrauch oder Aufstellung des (der) Medizinprodukts(e)
- Aufzeichnungen der Vorgeschichte und der Belastung jedes Gegenstands durch das Medizinprodukt, dazu gehören unter anderem:
 - Prüfbögen
 - hilfreiches Datenmaterial (zum Beispiel unterzeichnete und datierte Einverständniserklärungen)
 - medizinische Aufzeichnungen

⁸ vergleiche Fußnote 6 auf Seite 47

- die Aufzeichnungen des Sponsors über:
 - Lieferung und Aufstellung
 - unterschriebene Verträge mit dem klinischen Prüfer/den klinischen Prüfern
 - Nebenwirkungen

Es ist sicherzustellen, dass alle Dokumente auch während der klinischen Prüfung auf dem aktuellen Stand gehalten werden. Das betrifft auch Änderungen von Entwicklungsdokumenten, die im Verantwortungsbereich des koordinierenden Entwicklers liegen. Bei der Aktualisierung von Entwicklungsdokumenten ist auch hier die Rückverfolgbarkeit sicherzustellen.

3.4.7 Tätigkeiten nach der klinischen Prüfung

Nach der Durchführung der klinischen Prüfung müssen die erhobenen Daten ausgewertet werden. Die so erzeugten klinischen Daten müssen im Abschlussbericht festgehalten werden.

Hier muss nun die klinische Bewertung weitergeführt werden, für die fehlende klinische Daten in der klinischen Prüfung erzeugt wurden.

Die Medizinprodukte, die Teil der klinischen Prüfung waren, dürfen nach Abschluss der klinischen Prüfung nicht mehr am Menschen angewendet werden.

Der Abschluss der klinischen Prüfung ist dem BfArM zu melden und der Abschlussbericht ist zu übersenden.

3.4.8 Dokumentation nach der klinischen Prüfung:

- Abschlussbericht (Bsp.: DIN EN ISO 14155-1:2009 Anhang C)
- Archivierung beim Sponsor in der Produkthauptakte
- Archivierung beim Prüfer in der Produkthauptakte gemäß ärztlicher Berufsordnung

3.4.8.1 Aufbewahrungsfristen

Nach §12 Abs.2 MPG muss der Sponsor der klinischen Prüfung:

„...die Dokumentation nach Nummer 3.2 des Anhang 6 der Richtlinie 90/385/EWG mindestens 15 Jahre und die Dokumentation nach Nummer 3.2 des Anhang VIII der Richtlinie 93/42/EWG mindestens 5 Jahre und im Falle von implantierbaren Produkten mindestens 15 Jahre nach Beendigung der Prüfung aufbewahren.“

3.4.8.2 SOPs zur Archivierung von Unterlagen nach der klinischen Prüfung

Unter den SOPs der TMF zu allgemeinen Themen findet sich auch eine SOP zur Archivierung von Unterlagen:⁹

- SOP zur Archivierung von Unterlagen aus klinischen Prüfungen (GE02-H)
- Archivierungspflichten nach MPG (GE02-H-A3)
- Archivierungspflichten laut Strahlenschutz- und Röntgenverordnung (GE02-H-A4)

⁹ vergleiche Fußnote 6 auf Seite 47

3.4.9 Vorgehensweise bei Änderungen / korrektive Maßnahmen

3.4.9.1 Abweichungen/Änderungen am Prüfplan

Alle Abweichungen vom Prüfplan sind mit einer Erklärung zu dokumentieren. Die Abweichungen müssen dem Sponsor, der für deren Analyse und ihre Bewertung zuständig ist, vom zuständigen Prüfarzt mitgeteilt werden.

Wird eine klinische Prüfung durch einen Probanden abgebrochen, so sind die Gründe durch den zuständigen Prüfarzt aufzuzeichnen. Erfolgt ein solcher Abbruch wegen Sicherheitsproblemen oder mangelnder Wirkung, so muss der Proband, wenn möglich, während der Prüfung noch weiter überwacht werden.

„Alle Änderungen vom Prüfplan müssen zwischen dem Sponsor und dem klinischen Prüfer (den Prüfern) vereinbart werden, und sie sind mit einer Begründung für die Änderungen zu dokumentieren. Abweichungen sollten daraufhin überprüft werden, ob die Änderung des Prüfplans oder die Beendigung der Prüfung notwendig ist.“ (DIN EN ISO 14155-2:2009)

Ist eine Änderung des im Prüfplan vorgegebenen Ablaufs erforderlich ist, so ist dies schriftlich in Form eines Amendments festzulegen. Das Amendment muss vom Leiter der klinischen Prüfung, den Prüfarzten und vom Auftraggeber unterzeichnet werden. Das Votum für das Amendment ist bei der zuständigen registrierten Ethikkommission zu beantragen (MPG §20 Abs. 7).

Nach §10 Abs.1 der GCP-V handelt es sich dabei um Änderungen,

„die

1. sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auswirken,
2. die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse beeinflussen,
3. die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich verändern,
4. die Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate beeinträchtigen...“

3.4.9.2 SOP zu Prüfplanänderungen

- SOP zum Prüfplanamendment (SP02-H) ¹⁰

3.4.9.3 Änderungen der Prüfarzte/Prüfzentren

Ändert sich die im Prüfplan angegebene Liste der klinischen Prüfer und/oder der Prüfzentren, muss diese nicht jedes Mal durch Änderungen formal aktualisiert werden. Es ist ausreichend, wenn der Sponsor eine aktualisierte Liste führt, die auf Anfrage erhältlich ist.

Die endgültige Liste mit allen Prüfzentren und klinischen Prüfern ist dem Abschlussbericht beizufügen.

3.5 Zusammenfassung

Vor die Anwendung neu entwickelter Medizinprodukte am Patienten, wobei auch jede Änderung der Zweckbestimmung eines gebräuchlichen, bereits CE-gekennzeichneten Medizinproduktes sowie die

¹⁰ vergleiche Fußnote 6 auf Seite 47

Eigenherstellung in Gesundheitseinrichtungen eingeschlossen ist, hat der Gesetzgeber den erfolgreichen Abschluss einer neutralen und unabhängigen **klinischen Bewertung** gesetzt.

Die Darlegung der Anforderung an die klinische Bewertung hat gezeigt, dass dabei vielfältig Bezug genommen werden muss auf Dokumentationen, die im Verlauf des Entwicklungsprozesses systematisch genutzt und erzeugt werden, von ersten Literaturrecherchen und Anforderungsanalysen über Informationen aus Lasten- und Pflichtenheften bis hin zu präklinischen Testergebnissen.

Sollten die klinischen Daten nicht ausreichen, muss eine **klinische Prüfung** ansetzen, die wiederum im Zusammenhang und unter begleitender Mitwirkung der Entwicklungsbeteiligten auf Basis der dokumentierten Erkenntnisse aus dem Entwicklungsprozess stattfindet.

Insgesamt wird deutlich, dass die klinische Bewertung und Prüfung einen wesentlichen Meilenstein im Lebenszyklus eines Medizinproduktes darstellt, der den vorläufigen Abschluss einer Medizinprodukte-Entwicklung vor der klinischen Anwendung markiert. Klinische Bewertung und Prüfung stehen im engsten Zusammenhang zu den Dokumentationen, die im Zuge eines systematischen Entwicklungsprozesses entstehen, folgen als solche aber eigenen strengen Regularien, deren Kenntnis für Entwicklungsbeteiligte aus universitär-klinischen Einrichtungen und deren Transferpartner von Unternehmen zielführend für ihre Projektaktivitäten sind.

4 Klinische Studien mit Medizinprodukten

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

Prof. Dr. Christian Ohmann, KKS Düsseldorf

Prof. Dr. A. Ziegler, ZKS Lübeck, Zentrum für Klinische Studien, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck

Ziel des Abschnitts

Ziel dieses Abschnitts ist die Darstellung allgemeiner und spezifischer Anforderungen an klinische Studien mit Medizinprodukten. Die Ausführungen sollen verfügbares Wissen aus Fortbildungen (zum Beispiel Präfarztkurse) ergänzen und klinische und technische Entwickler von Medizinprodukten im universitären Bereich mit den Rahmenbedingungen und wichtiger Literatur vertraut machen. Hierzu soll zunächst der Unterschied zwischen **klinischen Prüfungen** nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) und anderen **klinischen Studien** mit Medizinprodukten herausgearbeitet werden. Regularien, Gesetze und Leitlinien zu Medizinprodukten sollen daraufhin überprüft werden ob und inwieweit sie auf klinische Studien anwendbar sind. Daran schließt sich die Darstellung allgemeiner Anforderungen an klinische Studien mit Medizinprodukten an (zum Beispiel Aufbau eines Studienprotokolls). In einem separaten Abschnitt werden spezifische Aspekte von klinischen Studien mit Medizinprodukten behandelt.

4.1 Begriffe und Definitionen: die klinische Prüfung als spezielle klinische Studie

Die Begriffe klinische Studie und klinische Prüfung werden häufig synonym verwendet, sollten jedoch im Zusammenhang mit Medizinprodukten präzisiert und abgegrenzt werden. **Klinische Studien** sind gemäß Definition des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) kontrollierte systematische Untersuchungen am Menschen, um neue Erkenntnisse bei der **Diagnostik und Therapie** von Erkrankungen zu erlangen. Eine klinische Studie ist eine wissenschaftliche Untersuchung unter vorab festgelegten und streng kontrollierten Bedingungen. Sie wird im Hinblick auf eine statistische Auswertung geplant und unter Berücksichtigung der rechtlichen Grundlagen in einem Studienprotokoll festgehalten [BMBF 2009].

Während sich der Begriff der klinischen Prüfung im Arzneimittelbereich einfach aus dem AMG ablesen lässt, kann bei Medizinprodukten für die Definition einer **klinischen Prüfung** nicht direkt das Medizinproduktegesetz (MPG) herangezogen werden. Weder in dem derzeit gültigen Medizinproduktegesetz [MPG 2009] noch in dem Gesetz zur Änderung medizinrechtlicher Vorschriften, welches am 21. März 2010 in Kraft tritt [MPG 2010], findet sich eine entsprechende Begriffsbestimmung. Für Medizinprodukte ist der Begriff klinische Prüfung in der zuständigen europäischen Norm DIN EN ISO 14155-1:2009, einer harmonisierten Norm im Sinne der Richtlinie 90/385/EWG der EU, definiert [DIN EN ISO -1:2009]. Demnach versteht man unter einer **klinischen Prüfung** eine geplante systematische Studie an Versuchspersonen, die vorgenommen wird, um die Sicherheit und/oder Leistungsfähigkeit eines bestimmten Medizinprodukts zu überprüfen (siehe auch Kapitel 3.4). Die aus klinischen Prüfungen gewonnenen klinischen Daten werden zur **klinischen Bewertung** eines Medizinproduktes herangezogen (siehe Kapitel 3.3). Diese wiederum ist Bestandteil des **Konformitätsbewertungsverfahrens** welches zur CE-Kennzeichnung führt (siehe Kapitel 1.6). In diesem Sinne dienen klinische Prüfungen der Erfüllung regulatorischer Anforderungen und stellen die Voraussetzung für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten dar. Gesundheitseinrichtungen können als Eigenhersteller (§ 12 Abs.1 MPG) ein vereinfachtes Konformitätsbewertungsverfahren nach § 7 Abs. 5 MPV durchführen, unter anderem ohne Benannte Stelle und koordinierende Maßnahmen, die für multizentrische Studien gebraucht werden (siehe Kapitel 3.2).

Häufig wird allerdings auch von klinischen Prüfungen gesprochen, wenn das Medizinprodukt eine CE-Zertifizierung hat, gemäß Zweckbestimmung angewendet wird und keine zusätzlichen oder anderen belastenden Untersuchungen vorgesehen sind. Allerdings gelten dann nicht die allgemeinen und besonderen Voraussetzungen zur klinischen Prüfung im Sinne des Medizinproduktegesetzes (§ 20, 21) sondern nur einige grundlegende methodische Anforderungen, wie sie in den Richtlinien 90/385/EWG, Anhang 7 und 93/42/EWG, Anhang X ausgeführt sind (MPG, §22). Diese Art der klinischen Prüfung erfordert keine Anzeige und Genehmigung bei und durch die Bundesoberbehörde, auch nicht nach Inkrafttreten des neuen Medizinproduktegesetzes am 21. März 2010.

Der Fokus klinischer Prüfungen ist die Feststellung der Sicherheit sowie der medizinischen und technischen Leistungsfähigkeit. **Klinische Prüfungen dienen jedoch nicht zum Nachweis der medizinischen Wirksamkeit eines Medizinprodukts.** Hierzu bedarf es der Durchführung klinischer Studien. Denkbar sind beispielsweise randomisierte kontrollierte klinische Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von in Verkehr gebrachten Medizinprodukten unter normalen Einsatzbedingungen.

Besondere Bedeutung haben klinische Studien in Hinblick auf die Erstattungsfähigkeit durch die Gesetzliche Krankenversicherung. Ziel ist hier vor allen Dingen die Bewertung des medizinischen Nutzens unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte. Für die Einführung und Anwendung neuer Medizinprodukte gibt es im ambulanten und stationären Sektor unterschiedliche Regelungen.

Klinische Studien in Form von Anwendungsbeobachtungen werden zur Bewertung der Sicherheit eines Medizinproduktes durchgeführt. Dabei handelt es sich um **klinisch epidemiologische Beobachtungsstudien** an vielen Patienten über eine lange Zeit zur Aufdeckung seltener Probleme.

4.2 Regularien, Gesetze und Leitlinien

4.2.1 Good Clinical Practice und DIN EN ISO 14155

Nach dem Arzneimittelgesetz (§4, Abs. 23, Satz 1) ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen mit dem Ziel, sich vor der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen eine klinische Prüfung [AMG 2009]. Davon abgegrenzt sind nur nicht-interventionelle klinische Prüfungen (zum Beispiel Anwendungsbeobachtungen), die nicht unter das Arzneimittelgesetz (AMG) fallen.

Über die Verordnung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, [GCP 2003]) wurde der GCP-Standard [ICH E6 1997] verpflichtend für alle interventionellen Arzneimittelstudien eingeführt. **Dies ist bei Studien mit Medizinprodukten bisher nicht der Fall.** Im Medizinproduktegesetz fehlt ein expliziter Bezug auf die Vorgaben nach GCP. Grundlage für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten ist die internationale Norm DIN EN ISO 14155: 2009 mit Status einer deutschen Norm. Ihre Anwendung ist zwar freiwillig; Abweichungen sollte man jedoch bei der Verwendung der Studienergebnisse begründen können.

Die ISO-Norm besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil beinhaltet allgemeine Anforderungen an klinische Prüfungen, der zweite Teil beschreibt die Inhalte eines Prüfplans und des Prüfbogens („case report form“). Im Hinblick auf GCP gibt es bereits größere Übereinstimmungen, allerdings sind die beiden Qualitätsstandards nicht identisch. Zum Teil zeigen sich relevante Unterschiede, die nicht ausnahmslos mit den Besonderheiten von Medizinprodukten zu erklären sind [Blume H, Ludwig F, Mathis G, Schug B 2008]. Hervorzuheben sind beispielsweise die unterschiedlichen Definitionen von und Umgangsweisen mit Sicherheitsparametern (unerwünschte Ereignisse (AE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)). Einige weitere Unterschiede sind in Tabelle 7 aufgeführt; es gibt jedoch weitere Unterschiede [Stark NJ (2) 2007] [Stark NJ 2007]. Eine weitere Annäherung von Arzneimittelgesetz und Medizinproduktegesetz wird durch das Gesetz zur Änderung medizinrechtlicher Vorschriften, welches am 21. März 2010 in Kraft tritt, stattfinden (zum Beispiel Einführung der Funktion Sponsor) [MPG 2010].

Generell verweist die Präambel der ICH-GCP Richtlinie [ICH E6 1997] auf klinische Studien am Menschen, ohne ihre Gültigkeit auf Arzneimittel einzuschränken. Mittlerweile wird von vielen Organisationen der GCP-Standard als Grundlage für klinische Studien aller Art, einschl. Studien mit Medizinprodukten, gefordert. Klinische Studien, die im gemeinsamen Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des BMBF gefördert werden, und hierzu zählen auch Studien mit Medizinprodukten, sollen den Regeln für Gute Klinische Praxis folgen [ICH E6 1997]. Die European Science Foundation, die sich in einem Forward Look mit „Investigator-Driven Clinical Trials“ beschäftigt hat, empfiehlt eine einheitliche Handhabung klinischer Studien für alle Kategorien klinischer Forschung [Stark NJ (2) 2007]. Ähnliche Ziele werden von dem European Clinical Research Network (ECRIN), einer europäischen Infrastruktur für multinationale klinische Studien verfolgt [Demotes-Mainard J, Ohmann C 2005]. Einzelne Länder, wie zum Beispiel Frankreich, haben GCP bereits für Studien mit Medizinprodukten im Gesetz verankert. Es scheint also nur eine Frage der Zeit zu sein, wann GCP in Deutschland auch regulatorisch auch auf Studien mit Medizinprodukten ausgedehnt wird.

	DIN EN ISO 14155:2009		ICH-Leitlinie	
Risiken	Risikoanalyse und –bewertung nach EN ISO 14971	Teil 1 4., Teil 2 4.5.4	Nutzen-Risiken-Abwägung	GCP 2.2, 6.2.3
elektronische Datenverarbeitung	Datenbank-Management beschreiben	Teil 2 4.3.5	Validierung, Standardarbeitsanweisungen, Änderungs-Logbuch, Befugter Zugriff, Datensicherung	GCP 5.5.3
Umfang des Monitorings	–	Teil 1 9., Teil 2 4.3.4	Vor, während und nach der Studie vor Ort	GCP 5.18.3
Kontrollgruppe	mit oder ohne, begründen	Teil 2 4.7 a)	Soll es geben 30 S. Entscheidungshilfen zu aktiver und Placebo-Kontrolle unter anderem	E8 3.2.2.2 E10
Datenmenge für die Auswertung	Auswahlkriterien mit Begründung	Teil 2 4.8 e)	Auswahl von Prüfungsteilnehmern; Intention-to-treat-Ideal, Per-Protokoll in bestimmten Fällen, Aspekte der Begründung und Definition	GCP 6.9.7 E9 5.2
Absolute Fallzahl zur Sicherheitsbewertung	–	–	1500 kurzfristig, 300-600 länger und 100 über ein Jahr Behandelte	E1
Entwicklungsplan	–	–	Plan für die 4 Phasen der Arzneimittelentwicklung	E8 3.1
Biometriker	–	–	Biometriker; qualifizierter und erfahrener Studien-Statistiker	GCP 5.4.1 E9 1.2
DSMB (Data and Safety Monitoring Board)	–	–	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee, Pflicht bei Zwischenauswertungen	GCP 5.5.2 E9 3.4, 4.5, 4.6
Finanzen	–	–	Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfer	GCP 4.9.6, 5.8, 5.9
Prüfer-Ausschluss	–	Teil 1 6.8	Behördenmeldung	GCP 5.20.2

Tabelle 7: Einige wichtige Unterschiede zwischen DIN EN ISO 14155:2009 und ICH-Leitlinien

Die Implementierung von GCP im Bereich der Medizinprodukte ist mit Vor- und Nachteilen verbunden [Blume H, Ludwig F, Mathis G, Schug B 2008]. Daten aus GCP-konformen klinischen Studien würden die Erstattungsfähigkeit durch die GKV erleichtern und könnten auch für Zertifizierungen in Nicht-EU Staaten genutzt werden. Darüber hinaus würden einheitliche Standards für Arzneimittel und Medizinprodukte etabliert. Wesentlich aber würde durch GCP die Datenqualität in klinischen Studien und der Schutz und die Wahrung der Rechte der Studienteilnehmer verbessert. Gegen GCP spricht der höhere Aufwand im Genehmigungsverfahren, eine mögliche längere Entwicklungsdauer für Medizinprodukte, höhere Kosten durch höhere Anforderungen an das Qualitätsmanagement sowie gestiegene Anforderungen an das Design einer klinischen Studie.

Dies ist auch vor dem Hintergrund produkt- und unternehmensbezogener struktureller Unterschiede zwischen Medizinprodukten und Arzneimitteln zu sehen. Medizinprodukte werden von vielen kleinen und mittelständischen Unternehmen entwickelt, die nicht über ein entsprechendes Budget für eine klinische

Studie verfügen. Häufig werden Medizinprodukte während der Erprobung kontinuierlich weiterentwickelt, unterliegen also kurzen iterativen Zyklen zur stetigen Qualitätsverbesserung. Anforderungen, die an Arzneimittel gestellt werden, sind nicht ohne weiteres auf Medizinprodukte übertragbar. Außerdem muss verhindert werden, dass durch zu strikte Regelungen die technische Innovation behindert wird, was letztendlich dem Patienten schaden würde. Berücksichtigt werden sollten auch praktische Probleme, die bei der Anwendung von GCP bei klinischen Studien mit Medizinprodukten auftreten können (zum Beispiel beim Monitoring von Geräteoutput). Auch sind Besonderheiten bei der biometrischen Studienplanung zu berücksichtigen. Häufig sind plazebokontrollierte Studien mit Medizinprodukten nicht zu rechtfertigen oder nicht durchführbar. Einige Lösungsansätze werden in den Kapiteln 4.3 und 4.4 behandelt.

4.2.2 Weitere Leitlinien von ICH, EU und EMEA

Neben ICH-GCP sind weitere Leitlinien zu nennen, deren Anwendungsbereich zwar klinische **Prüfungen** mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten ist, die jedoch punktuell auch bei klinischen **Studien** mit Medizinprodukten Anwendung finden können. An erster Stelle sind Leitlinien zu nennen, die ebenfalls von der International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) entwickelt wurden. Diese gelten zwar für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, handeln aber Aspekte klinischer Studien ab, die auch bei klinischen Studien mit Medizinprodukten von Interesse sein können. Es sind dies

- E7 „Studies in support of special populations: geriatrics“ [ICH E7 1993],
- E8 „General considerations of clinical trials“ [ICH E8 1997],
- E9 „Statistical principles for clinical trials“ [ICH E9 1998],
- E10 „Choice of control group and related issues of clinical trials“ [ICH E 10 2000] und
- E11 „Clinical investigations of medicinal products in the pediatric population“ [ICH E11 2000].

Von der EU werden Leitlinien zur einheitlichen Anwendung und Interpretation der EG-Richtlinien für Medizinprodukte erarbeitet und aktualisiert (MEDDEV). Diese Leitlinien haben jedoch keinen rechtsverbindlichen Charakter. Für den Bereich klinischer Prüfungen ist die **Leitlinie MEDDEV 2.7.1** interessant [MEDDEV 2.7.1, 2003]. Hier werden Herstellern und benannten Stellen Hinweise zu Vorgehen und Methodik bei der Durchführung und Prüfung der klinischen Bewertung, dies betrifft auch klinische Studien, gegeben sowie anwendbare Kriterien definiert.

Von der EMEA, und hier von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), wurde eine **Leitlinie zu Datenmonitoring-Komitees** (DMC) zur Verfügung gestellt, die als Hilfestellung zur Einrichtung solcher Komitees bei klinischen Studien mit Medizinprodukten herangezogen werden kann [EMA 2005].

Wegen des Fokus auf deutsche Verhältnisse werden in diesem Bericht Leitlinien und Empfehlungen der FDA zu Medizinprodukten nicht berücksichtigt.

4.2.3 Ethikkommission und Deklaration von Helsinki

Ärztinnen und Ärzte müssen sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen – ausgenommen bei ausschließlich retrospektiven epidemiologischen Forschungsvorhaben – durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen [Ärztekammer Nordrhein 2007]. Ein Ethikvotum ist demnach Pflicht für interventionelle klinische Studien mit Medizinprodukten, also wenn zu Studienzwecken von der besten bekannten Behandlung abgewichen wird.

Schon eine zusätzliche Blutabnahme ist eine solche Intervention. Nach §23b des novellierten Medizinproduktegesetzes darf man zwar die Bewertung durch eine Ethikkommission auslassen, wenn ein Medizinprodukt, das für eine klinische Studie vorgesehen ist, für die zu untersuchende Indikation schon CE-gekennzeichnet ist und keine zusätzlichen invasiven oder belastenden Untersuchungen vorgesehen sind. Allerdings gilt nach §23, dass klinische Prüfungen nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden müssen. Eine explizite Verpflichtung zur Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki [Weltärztebund 2008] besteht bei dieser Art der klinischen Prüfung nicht [SGB V 2009]. Jedoch bezieht sich die DIN EN ISO 14155-1:2009 direkt auf die Deklaration von Helsinki. Darüber hinaus sind Ärzte aufgrund der Berufsordnung an die Deklaration gebunden.

Nach dem bis 20.03.2010 gültigen Medizinproduktegesetz konnte bei klinischen Prüfungen die Aufklärung und Einwilligung des Kranken oder seines gesetzlichen Vertreters in besonders schweren Fällen entfallen, wenn durch die Aufklärung der Behandlungserfolg gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar ist. Eine solche Einschränkung der Persönlichkeitsrechte des Patienten kann im Einzelfall ethisch und/oder rechtlich problematisch sein. Es ist daher konsequent, dass dieser Abschnitt im neuen Medizinproduktegesetz aufgehoben wurde. Denkbar ist die Durchführung einer klinischen Studien mit Medizinprodukten ohne Einwilligung des Patienten sofern §23 (altes MPG) oder §23b (neues MPG) zutrifft. Dies geht mit einem potentiellen Konflikt mit den Datenschutzbestimmungen einher.

4.2.4 SGB V, G-BA und IQWiG

Für klinische Studien im Zusammenhang mit der Erstattung von Leistungen durch die Gesetzliche Krankenversicherung sind unterschiedliche Regelungen von Relevanz. Im ambulanten Bereich wird ein Medizinprodukt von der GKV erstattet, wenn hierfür ein entsprechender Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorliegt („Verbot mit Erlaubnisvorbehalt“, SGB V, § 135, [SGB V 2009]). Voraussetzung ist dabei die Feststellung des diagnostischen Nutzens sowie der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch einen Ausschuss des G-BA. Im stationären Bereich ist eine Erstattung solange möglich, bis sich der G-BA dagegen ausspricht („Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“, SGB V, § 137c). Hier ist zu prüfen ob die Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemeinen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind (SGB V, § 12).

In der Verfahrensordnung des G-BA ist festgelegt, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist [G-BA 2009]. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten wie zum Beispiel Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität sein (Verfahrensordnung des G-BA vom 1.4.2009, [G-BA 2009]). Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragen, den Nutzen von Medizinprodukten zu bewerten. Das IQWiG, welches die Bewertung anhand verfügbarer Literatur durchführt, orientiert sich im allgemeinen an einer Hierarchie von Studientypen, die weitgehend mit der Evidenzklassifizierung des G-BA übereinstimmt [IQWiG 2008]. Zumindest im Rahmen von Therapiestudien wird der höchste Evidenzgrad randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) und systematischen Übersichten von RCTs zugeordnet (IQWiG, Allgemeine Methoden, Version 3.0 vom 27.05.2008, [IQWiG 2008]).

Grundsätzlich sollte gemäß IQWiG in einer Studie von der Planung über die Durchführung bis zur Auswertung und Präsentation nach einem anerkannten standardisierten Konzept vorgegangen werden. Hierzu gehört ein Studienprotokoll, in dem alle wichtigen Methoden und Vorgehensweisen beschrieben sind.

Die üblichen Standards hierbei bilden bei (randomisierten) klinischen Versuchen die Grundprinzipien der Good Clinical Practice (GCP) und bei epidemiologischen Studien die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung Guter Epidemiologischer Praxis. Vorliegende Berichte des IQWiG weisen darauf hin, dass häufig die verfügbare Evidenzlage begrenzt ist und Qualitätsprobleme bei Studien bestehen.

Ein Beispiel stellt die Vakuumversiegelungstherapie von Wunden dar. Dabei handelt es sich um eine geschlossene Wundbehandlung mit großflächiger Ableitung über einen drainierten Schaumstoffverband, bei der eine Vakuumsaugpumpe den nötigen Unterdruck erzeugt und dessen Aufrechterhaltung durch eine Klebefolie mit luftdichter Abdeckung ermöglicht wird. Da keine sicheren Erkenntnisse zum Nutzen der Vakuumversiegelungstherapie vorliegen, hat der G-BA eine abschließende Entscheidung über den Einsatz der Vakuumversiegelungstherapie in der ambulanten Versorgung ausgesetzt (Bekanntmachung eines Beschlusses des GB-A vom 15.11.2007, [BMG 2007]). Innerhalb vorgegebener Zeit sollen Modellvorhaben aufgelegt werden, mit denen aussagekräftige wissenschaftliche Ergebnisse darüber gewonnen werden, ob diese Therapieform zu besseren Ergebnissen bei schlecht heilenden Wunden führt, als die bereits als GKV-Leistung zur Verfügung stehenden konservativen und chirurgischen Standardverfahren. Für die Modellvorhaben gibt es konkrete Vorgaben, wie zum Beispiel randomisiertes Design, angemessene Maßnahmen zur Verblindung und eine Durchführung gemäß GCP. Klinische Studien, die zur Erstattung von Leistungen durch die Gesetzlichen Krankenversicherungen führen sollen, sollten daher hohen Qualitätsansprüchen genügen und stets GCP zur Grundlage haben.

4.2.5 Publikationsstandards

Die Begutachtung wissenschaftlicher Publikationen wird von vielen Fachzeitschriften transparent gemacht durch Bekanntgabe ihrer Anforderungen [International Committee of Medical Journal Editors 2008]. Dazu gehört meist die Registrierung in einem öffentlichen Register vor Studienbeginn. Standards, die im Hinblick auf die Publikation von Studien mit Medizinprodukten eingehalten werden sollten, sind

- das CONSORT-Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) für randomisierte Studien bei nichtmedikamentösen Verfahren [Altman DG, Schulz KR, Moher D, Egger M, Davidoff F, et al. 2001],
- das TREND-Statement (Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs) für nicht randomisierte Interventionsstudien [TREND 2004],
- das STROBE-Statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) für Beobachtungsstudien in der Epidemiologie [STROBE 2008], zum Beispiel Anwendungsbeobachtungen und
- das STARD-Statement (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) [STARD 2003] für diagnostische Studien.

Werden in einer Publikation diese Standards nicht eingehalten, so kann dies ein Indikator für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der entsprechenden Studie sein (IQWiG, Allgemeine Methoden, Version 3.0 vom 27.05.2008, [IQWiG 2008]).

4.2.6 Meldung von Vorkommnissen

Das Verfahren zur Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken im Verkehr oder in Betrieb befindlicher Medizinprodukte ist in der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung geregelt [MPSV 2007]. Nach der Novelle des Medizinproduktegesetzes gilt die MPSV auch innerhalb von klinischen Prüfungen.

Ein Vorkommnis [MPSV 2007] ist

„eine Funktionsstörung, ein Ausfall oder eine Änderung der Merkmale oder der Leistung oder eine Unsachgemäßheit der Kennzeichnung oder der Gebrauchsanweisung eines Medizinprodukts, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte.“

In die neue geänderte MPSV wurde in Anlehnung an das Arzneimittelgesetz der Begriff schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgenommen. Demnach versteht man zukünftig unter einem **schwerwiegenden unerwünschten Ereignis**

„jedes in einer genehmigungspflichtigen klinischen Prüfung oder einer genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung auftretende ungewollte Ereignis, das unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes 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.“ (MPG-Änderungsgesetz, Art. 3 Nr 2c)

In klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln wird noch weiter differenziert nach unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden Nebenwirkungen (GCP-Verordnung).

Vorkommnisse im Sinne der MPSV sind durch den Verantwortlichen nach §5 des Medizinproduktes (Hersteller oder Bevollmächtigter) der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Für Medizinprodukte ist dies das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), für In-vitro-Diagnostika das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Dies gilt auch für Ärzte und Zahnärzte, denen im Rahmen der Behandlung von mit Medizinprodukten versorgten Patienten Vorkommnisse bekannt werden, soweit die Behandlung im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt steht. Die Meldepflicht gilt demnach auch für klinische Studien.

Für die Meldung von Vorkommnissen an BfArM oder PEI gibt es entsprechende Formblätter (BfArM). Allerdings gelten die Verpflichtungen als erfüllt, wenn Meldungen an Kommissionen (zum Beispiel Arzneimittelkommission) oder andere Einrichtungen der Heilberufe, die im Rahmen ihrer Aufgaben Risiken von Medizinprodukten erfassen, erfolgen und dort eine unverzügliche Weiterleitung an die zuständige Bundesoberbehörde sichergestellt ist (MPSV). Die zuständige Bundesoberbehörde hat für alle ihr nach §3 der MPSV zu meldenden Vorkommnisse und Rückrufe, die ihr bekannt werden, eine Risikobewertung durchzuführen.

4.2.7 Empfehlungen von Fachgesellschaften

Empfehlungen zur Durchführung von klinischen Studien, die auch auf Studien mit Medizinprodukten angewendet werden können, wurden darüber hinaus von mehreren Fachgesellschaften erarbeitet. Beispielhaft soll die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) genannt werden, die unter anderem ein Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen [Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J 1989], Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien [Schäfer, H et al 1999], Leitlinien und Empfehlungen zur Good Biometrical Practice in Medical Research [Mansmann U, Jensen K, Dirschedl P. 2004] und Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung Guter Epidemiologischer Praxis [GEP 2005] erarbeitet und publiziert hat.

Die von der Arbeitsgemeinschaft Medizinisch Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) angewendeten Empfehlungen zur Erarbeitung von Leitlinien sehen eine Einstufung von Leitlinien in drei Klassen vor. Unter einer S3-Leitlinie versteht man demnach eine Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung,

einschl. der Berücksichtigung von externer Evidenz aus klinischen Studien [Kopp IB, A. Encke A, Lorenz W 2002]. Wesentliches Element evidenzbasierter S3-Leitlinien ist eine fundierte Literaturrecherche und Literaturbewertung, die die Grundlage für Empfehlungen mit Evidenz- und Empfehlungsgraden darstellt.

Der höchste Empfehlungsgrad kommt in der Regel systematischen Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien oder einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie zu. Qualitativ hochwertige klinische Studien haben demnach die höchste Wahrscheinlichkeit, bei der Erarbeitung konsentierter Empfehlungen von Fachgesellschaften zu Diagnose und Therapie spezifischer Erkrankungen berücksichtigt zu werden. Dies gilt natürlich auch für klinische Studien mit Medizinprodukten.

4.2.8 Standard Operating Procedures

Im Rahmen einer Reihe von TMF- und BMBF-geförderten Projekten wurden und werden harmonisierte, standardisierte Arbeitsanleitungen (SOPs) für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten entwickelt und der Öffentlichkeit unentgeltlich zur Verfügung gestellt (TMF e.V., [TMF 2009]). Das Arbeiten entsprechend dieser SOPs soll ermöglichen, insbesondere in wissenschafts-initiierten klinischen Prüfungen (IITs) den gesetzlichen Verpflichtungen wie AMG, MPG oder Europäische Richtlinie 2001/20/EC und internationalen Anforderungen wie ICH-GCP zu genügen. Sie stellen damit eine hervorragende Ausgangsbasis dar, um auch klinische Studien mit Medizinprodukten nach dem Stand der Technik durchzuführen [TMF 2009].¹¹

4.3 Allgemeine Anforderungen an klinische Studien

4.3.1 Voraussetzungen

Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Studien mit Medizinprodukten ist – ausgenommen bei ausschließlich retrospektiven epidemiologischen Forschungsvorhaben – das **Votum einer Ethikkommission**. Für klinische Studien, die unter §23b des Medizinproduktegesetzes fallen, ist keine Anzeige und keine Genehmigung bei einer Behörde notwendig. Auch besteht für solche Studien keine Versicherungspflicht. Allerdings sollte geprüft werden, ob sich evtl. durch Kombination von Medizinprodukten mit Arzneimitteln oder durch Kombination mit radiologischen Verfahren eine Versicherungspflicht aus anderen Gesetzen und Bestimmungen ergibt. Ethikkommissionen können auch den Abschluss einer Versicherung empfehlen.

Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie gemäß Standards und Leitlinien (zum Beispiel GCP, ISO 14155: 2009) ist die Verfügbarkeit von adäquaten Ressourcen und Infrastrukturen. Außerdem ist eine Registrierung der klinischen Studie bei einer öffentlichen Datenbank zu fordern. Hier bietet sich die amerikanische Datenbank des NIH (www.clinicaltrials.gov,) oder das Nationale Studienregister in Freiburg an [Deutsches Register Klinischer Studien 2009].

Die nötige Erfahrung und Expertise in Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien wird nicht jeder Forscher erneut sammeln, sondern auf die Koordinierungszentren für Klinische Studien oder die Zentren für Klinische Studien zurückgreifen, welche sich im Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien zusammengeschlossen haben.

¹¹ <http://www.tmf-ev.de/Produkte/SOP.aspx>, siehe auch Fußnote 6 auf Seite 47

4.3.2 Studienplanung

Wesentlich für eine prospektive klinische Studie mit Medizinprodukten sind Zielsetzungen und Zweck sowie die daraus generierte Fragestellung. Immer häufiger werden klinische Studien mit Medizinprodukten geplant, um neue Funktionen zu überprüfen, den klinischen Nutzen zu bewerten oder die Akzeptanz am Markt gegenüber einem Vergleichsprodukt zu erhöhen [Luntz SP, Schröder B 2008].

Grundlage für eine klinische Studie sollte immer eine umfassende **Analyse der Literatur** sein (zum Beispiel durch ein systematisches Review). Weiterhin sollte geklärt werden, ob in der Studie **Hypothesen getestet oder Hypothesen generiert** werden soll. Konfirmatorische Studien bedürfen einer klaren Spezifizierung von statistischen Hypothesen, die in der klinischen Studie überprüft werden. Weiterhin ist von Bedeutung, ob die Studie eine mögliche Wirksamkeit eines Medizinprodukts unter Idealbedingungen („efficacy“) oder unter Routinebedingungen („effectiveness“) untersuchen soll.

Für die Kostenerstattung in der gesetzlichen Krankenversicherung (s. 4.2.4) sind versorgungsnahe **randomisierte kontrollierte klinische Studien** mit guter Qualität von Vorteil. Dies ist abzugrenzen von klinischen Studien, bei denen die Wirksamkeit in selektierten homogenen Subpopulationen den Gegenstand der Untersuchung darstellt. In jedem Fall sollte bei klinischen Studien mit Medizinprodukten ein hoher Evidenzgrad angestrebt werden.

Vorrangig bei der Festlegung des Studiendesigns ist die Vermeidung von Verzerrung oder Biasbildung. Ergebnisse klinischer Studien können nur dann in Verbindung mit der Wirkung des Einsatzes von Medizinprodukten gebracht werden, wenn eine möglichst große interne Validität vorliegt. Dies bedeutet eine weitgehende Struktur- und Prozessgleichheit im Rahmen kontrollierter klinischer Studien.

Gemäß Cochrane gilt es vor allen Dingen **vier Hauptfehlerbildungen** in kontrollierten Studien zu vermeiden: **Selection, Performance, Attrition und Detection Bias** [Higgins JPT, Green S 2006]. Der Selection Bias beschreibt einen systematischen Unterschied zwischen den untersuchten Studiengruppen. Der Performance Bias bezieht sich auf systematische Unterschiede bei der begleitenden Versorgung und der Attrition Bias auf systematische Unterschiede bei Drop-Outs. Systematische Unterschiede im Outcome Assessment werden als Detection Bias bezeichnet.

Von herausragender Bedeutung ist die Definition der **Zielpopulation**. Diese wird durch Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Die Zielpopulation beschreibt jene Kranken, auf die später die Ergebnisse der Studie anwendbar sein sollten. Inwieweit diese Zielpopulation dann auch tatsächlich ausgeschöpft wird, liegt an unterschiedlichen Bedingungen, wie zum Beispiel Screening, Aufklärung und Einwilligung.

Wichtig für eine klinische Studie mit Medizinprodukten ist die Definition eines **primären Zielkriteriums**, an dem sich das Studiendesign orientiert. Das Zielkriterium sollte sich auf die Fragestellung beziehen und möglichst standardisiert gemäß Vorgaben in der Literatur erfasst werden. Auch bei der Wahl der sekundären Zielkriterien ist sicherzustellen, dass diese im Einklang mit der Literatur und Festlegungen definiert werden.

Weiterhin müssen die untersuchten **Interventionen** in der Studie klar definiert und umgesetzt werden. Dies kann bei Studien mit Medizinprodukten schwierig sein, da es sich teilweise um komplexe Interventionen handelt. Etwa ist denkbar, dass in einer Studie zur Diagnosestellung der akuten Appendizitis mit Hilfe einer Computertomograf(CT)-Untersuchung diese das diagnostische Vorgehen und möglicherweise dann auch das therapeutische Prozedere beeinflusst. In diesem Sinne kann der CT-Befund isoliert zwar im Hinblick auf die diagnostische Richtigkeit im Vergleich zu einem Goldstandard evaluiert werden. Zusätzlich muss aber überprüft werden, inwieweit die CT-Untersuchung in den diagnostischen Prozess eingebunden ist und die Diagnosefindung insgesamt unter Berücksichtigung anderer Untersuchungen (zum Beispiel Labor,

Ultraschall, Anamnese) verändert. Inwieweit dann die Diagnosestellung das endgültige therapeutische Vorgehen beeinflusst, hängt dann wiederum von mehreren Faktoren ab, wie zum Beispiel davon, ob in der Klinik Leitlinien und Behandlungspfade implementiert sind und inwieweit die Verfügbarkeit spezifischer diagnostischer Informationen die Therapiewahl beeinflusst.

Für randomisierte Studien mit komplexen Interventionen gibt es mittlerweile methodische Vorschläge, die sich an dem Phasenmodell von Arzneimittelstudien orientieren [Campbell M, unter anderem 2000] [Campbell NC 2007]. Darüber hinaus sollten Detailkenntnisse seitens der Ingenieure und Entwickler eingebracht werden, die den aktuellen Produktstand berücksichtigen und noch bestehende Einschränkungen hinsichtlich Verfügbarkeit und Anwendbarkeit darstellen [Luntz SP, Schröder B 2008].

Ein wichtiges Problem bei klinischen Studien mit Medizinprodukten ist die **Verblindung**. Diese ist bei vielen Studien kaum oder nur mit einem unverhältnismäßig hohen Aufwand zu gewährleisten. Mindestens aber sollte versucht werden, den Untersucher, der Sicherheit, Funktion oder Nutzen misst oder beurteilt, zu verblinden. Dies ist beispielsweise erfolgreich in klinischen Studien zur Beurteilung von Gallenblasenoperationen durchgeführt worden, in dem die Operationsnarben so zugedeckt wurden, dass auf die Wahl der Verfahrens (offene oder laparoskopische Cholezystektomie) keine Rückschlüsse gezogen werden konnten.

Nach wie vor das wichtigste Qualitätsmerkmal einer klinischen Studie ist die **Randomisierung**. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass die Randomisierung zentral durchgeführt wird und sichergestellt wird, dass vor Einbringen in der Studie die randomisierte Zuteilung des Patienten unbekannt ist („Concealment“). Am Besten gelingt dies mit zentralen Randomisierungsdiensten, die bei einem Patienten, der die Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie erfüllt und der die Einwilligung erteilt hat, kontaktiert werden.

Klinische Studien benötigen eine **Fallzahlkalkulation** basierend auf Daten der Literatur. Hier muss anhand statistischer Größen festgelegt werden, welche Fallzahl in der Studie notwendig ist, um mit einer gewissen Irrtumswahrscheinlichkeit einen möglichen Unterschied zwischen Therapien nachzuweisen, wenn er denn vorhanden ist. Im Bereich der Analyse hat sich mittlerweile das Vorgehen „Intention-to-Treat“ durchgesetzt. Hier werden die Patienten so analysiert, wie sie gemäß Randomisierung den Gruppen zugeteilt wurden. Sollten die Patienten im Verlaufe der Studien in einen anderen Therapiearm wechseln, so wird das bei dieser Analyse nicht berücksichtigt. Eine „Intention-to-Treat“-Analyse sollte zudem durch eine „Per-Protokoll“-Analyse ergänzt werden. Überhaupt sollte die statistische Analyse des primären Zielkriteriums unbedingt vor der Studie festgelegt werden, um die Korrektheit des statistischen Designs sicherzustellen. Sind vorab wichtige prognostische Faktoren bekannt, so kann auch eine Stratifizierung nach diesen Faktoren vorgenommen werden, um mögliche Unterschiede in den Gruppen, vor allen Dingen bei kleineren Fallzahlen, zu verhindern.

Wesentlich für eine klinische Studie ist die Qualität und die Vollständigkeit des **Follow-ups**. Hier wird von „Peer-Reviewed“ Journals mit hohem Impact eine hohe Follow-up-Rate von mindestens 80, zum Teil 90% gefordert. Demnach müssen große Anstrengungen unternommen werden, um die Patienten auch dann zu erreichen und gemäß Studienplan weiter zu untersuchen und zu dokumentieren, wenn sie die Klinik verlassen haben.

Ein weiteres Qualitätsmerkmal, vor allen Dingen für multizentrische Studien, ist die **zentrale Befundung**. Dieses betrifft die Pathologie, das Labor, aber auch bildgebende Verfahren. Wegen einer erheblichen Beobachtervariation, etwa bei bildgebenden Verfahren, kann durch eine zentrale Befundung von beispielsweise CT- und MR-Bildern eine möglichst hohe Qualität sichergestellt werden. Weitere Dinge, die im

Rahmen des Studiendesigns festgelegt werden müssen, sind Kriterien für einen **Studienabbruch** und die Überprüfung und Gewährleistung der **Sicherheit**.

Selbst bei klinischen Studien mit Medizinprodukten, die eine CE-Kennzeichnung besitzen und gemäß Zweck eingesetzt werden, kann sich die Einrichtung eines **Data-Safety-Monitoring-Boards** (DSMB) empfehlen. Hier gibt es von Seiten der EMEA entsprechende Vorschläge, die auf klinische Studien mit Medizinprodukten adaptiert werden müssten [EMEA 2005]. Letztlich gilt es auch im Rahmen der Studienplanung, das Datenmanagement und die Qualitätssicherung festzulegen.

Inwieweit Aspekte des **Monitorings** (das ja nach GCP gefordert wird) in klinischen Studien mit Medizinprodukten umgesetzt werden können, ist häufig auch eine Frage des verfügbaren Budgets. Wir verweisen hier insbesondere auf Forschungsprojekte, in denen risikoadaptierte Monitoringstrategien entwickelt und evaluiert wurden und werden. Damit soll erreicht werden, dass sich in klinischen Studien mit Medizinprodukten das Monitoring auf den unbedingt notwendigen Aufwand beschränkt (ADAMON, OPTIMON; [Brosteanu O, unter anderem 2009]).¹²

Die gesamte Studienplanung mit allen Details ist in einem **Studienprotokoll** festzuhalten. Hierfür gibt es unterschiedliche Vorlagen. In ICH-GCP sind die wesentlichen Komponenten eines klinischen Studienprotokolls festgelegt. Weiterhin ist die inhaltliche Struktur für Studien mit Medizinprodukten durch die ISO-Norm 14155 vorgegeben. Alternativ können auch das Masterprotokoll der Deutschen Krebshilfe oder die „AMG-Checkliste“ (= Checklisten zur Durchführung von IITs nach der 12. AMG-Novelle) [TMF 2006] der TMF herangezogen werden. Diese Dokumente müssten allerdings auf Studien mit Medizinprodukten adaptiert werden.¹³

Weitere essentielle Dokumente bei klinischen Studien mit Medizinprodukten sind die **Patienteninformation** und die **Einwilligungserklärung**¹⁴. Der potentielle Studienteilnehmer muss sich über die Fragestellung und den Zweck der Studie, den möglichen persönlichen Nutzen aber auch alle Unsicherheiten und Risiken, sowie den Aufwand selbst informieren können. Darüber hinaus müssen Hinweise zur Zuweisung des Diagnose- oder Therapieverfahrens (zum Beispiel Randomisierung), zur Versicherung und zum Datenschutz gegeben werden.

Wichtig für den Beginn einer klinischen Studie ist die Verfügbarkeit aller bekannten Informationen und Daten, Spezifikationen, die Zweckbestimmung sowie mögliche Risiken, etwa in einem Handbuch des klinischen Prüfers (siehe Kapitel 4.6.4) [Luntz SP, Schröder B 2008].

4.3.3 Studiendurchführung

Während der Studie sind die Beachtung der Patientenrechte und –belange, die Behandlung gemäß dem von der Ethikkommission bewerteten Prüfplan und die Sicherstellung der Vollständigkeit und Korrektheit der Daten von herausragender Bedeutung.

Für zentrale Aufgaben (Studienplanung, Datenmanagement, Monitoring) empfiehlt sich die Zusammenarbeit mit Koordinierungszentren für Klinische Studien oder Zentren für Klinische Studien. Vor Ort ist die Unterstützung durch Study Nurses (Studienassistenten) notwendig. Auch müssen ärztlicherseits die

¹² http://www.tmf-ev.de/Themen/Projekte/V038_01_IIT_Monitoring.aspx

¹³ Die AMG-Checkliste (Produktnummer P028011) der TMF ist frei und unentgeltlich auf der TMF-Website verfügbar: <http://www.tmf-ev.de/Produkte/Uebersicht.aspx>

¹⁴ Zur Erstellung von Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen kann der Online-Assistenten der TMF unter www.tmf-ev.de/pew genutzt werden. Umfangreiche Informationen finden sich auch im Band 3 der TMF-Schriftenreihe „Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung“.

notwendigen Ressourcen bereitgestellt werden, um die Studie protokollgerecht durchführen zu können. Wichtig ist schon vor Beginn der Studie die klare Festlegung von Verantwortlichkeiten zwischen den verschiedenen Partnern.

Im Verlauf der Studie sollte die Datensammlung kontinuierlich begleitet, kontrolliert und verbessert werden und dieses zu einem möglichst frühen Zeitpunkt. Unplausible und unvollständige Daten sollten identifiziert und in sogenannten Queries dem Studienarzt zur Überarbeitung zeitnah weitergeleitet werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass am Ende der Studie auch ein qualitativ hochwertiger Datensatz vorliegt. Wird GCP angestrebt, so sollte das im Studiendesign spezifizierte adaptierte Monitoring konsequent durchgeführt und die daraus resultierenden Ergebnisse umgesetzt werden. Abhängig vom Risiko sollte auch das Safety-Management (zum Beispiel Meldung von unerwünschten Ereignissen) konsequent durchgeführt werden.

Die genauen Anforderungen an das Datenmanagement (ICH-GCP 5.5) fehlen in DIN EN ISO 14155-2:2009. Man sollte ihnen dennoch gerecht werden. Man kann sie als spezielle Anwendung der zahlreichen abstrakten Normen zum Qualitätsmanagement, zur Datenverarbeitung und zur IT-Sicherheit begreifen. Im Ergebnis muss ein validiertes Computer gestütztes System mit Standardarbeitsanweisungen vorliegen, welches nur namentlich aufgeführten Berechtigten lesenden oder schreibenden Zugriff auf die Daten erlaubt und dabei jegliche Eingaben und Änderungen protokolliert mit Name, Zeit und gegebenenfalls Grund (Audit trail). Gleichzeitig sind Datensicherheit, Datenschutz und Verblindung zu gewährleisten. Die Dokumentation der Validierung dieses Systems – etwa nach dem TMF-Systemvalidierungsmasterplan [TMF 2007] – ist ein Vorgehen, das viele Entwickler scheuen. Sie müssen auf spezielle Dienstleister zurückgreifen: eine Fachabteilung, ein KKS oder eine CRO.

4.3.4 Studienauswertung/Publikation

Bei confirmatorischen klinischen Studien ist sicherzustellen, dass die Auswertung gemäß vorab festgelegtem statistischem Analyseplan erfolgt. In dem Analyseplan werden unter anderem mögliche Patientengruppen zur Auswertung definiert und die zu verwendenden statistischen Methoden bezogen auf die Endpunkte und Sicherheitsdaten sowie der Umgang mit fehlenden Werten und Studienabbruchern festgelegt. Auch sollte bei verblindeten Studien eine vorzeitige Entblindung verhindert werden.

Die Durchführung der Auswertung einer klinischen Studie mit Medizinprodukten kann sich an vorhandenen Leitlinien orientieren (zum Beispiel ICH-E3, CONSORT). Im CONSORT-Statement ist beschrieben, welche Anforderungen an die Publikation von Studien in wissenschaftlichen Zeitschriften gestellt werden [Altman DG, Schulz KR, Moher D, Egger M, Davidoff F, et al. 2001]. Sind die dort genannten Aspekte im Studiendesign adäquat berücksichtigt worden, so dürfte die Publikation nach CONSORT oder ähnlichen Kriterien kein Problem darstellen.

Ein wichtiges bisher vernachlässigtes Problem ist die Archivierung der Daten nach Abschluss der Studie. Die nach Abschluss der Qualitätssicherung final geschlossene Datenbank sollte zugangssicher archiviert und für mögliche weitere Analysen verfügbar gehalten werden. Dies können zusätzliche Fragestellungen sein oder auch die Einspeisung der Studiendaten in Metaanalysen betreffen. Zur Orientierung verhelfen die harmonisierte SOP GE02 sowie die Rechtsgutachten und Ergebnisse aus dem Projekt eArchivierung [TMF 2009] sowie [TMF 2008], welche die TMF auf ihrer Website kostenfrei der Öffentlichkeit zur Verfügung stellt.¹⁵

¹⁵ siehe <http://www.tmf-ev.de/Produkte/SOP.asp> und <http://www.tmf-ev.de/Themen/Projekte/V04201eArchivierung.aspx>

4.4 Medizinprodukte-spezifische Aspekte klinischer Studien

4.4.1 Kombinationsprodukte

Bei Kombinationsprodukten bestehend aus Medizinprodukt (MP) und Arzneimittel (AM) ist zu klären, ob diese dem MPG unterliegen: Kombinationsprodukte, die nicht separat angewendet werden können, fallen unter das MPG, wenn die Hauptwirkung nicht pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch ist (zum Beispiel Medikamenten beschichteter Stent). Bei Medizinprodukten zur Abgabe von Arzneimitteln (zum Beispiel Infusionspumpen zur Applikation eines Arzneimittels, Beatmungsgeräte) unterliegt das Medizinprodukt dem MPG und die Arzneimittel, die mit dem MP verabreicht werden, dem AMG. Interventionelle klinische Studien, die solche Kombinationen einsetzen, sind demnach gemäß AMG und GCP durchzuführen [Böckmann RD, Frankenberger H, Will HG 2008].

4.4.2 Entwicklungsplan

Damit ein Medizinprodukt von den Krankenversicherern erstattet wird, muss es nicht nur in Verkehr gebracht worden sein – mit oder ohne klinische Prüfung. Es muss auch auf seinen **medizinischen oder ökonomischen Nutzen** hin untersucht werden. Nach Sachlogik und Erfahrung wird sich die Funktion mit weitaus weniger Patienten nachweisen lassen als der Nutzen.

Ein guter Entwicklungsplan könnte also die klinische Prüfung der Funktion als Zwischenauswertung einer klinischen Studie des medizinischen Nutzens ausweisen (s. Abschnitt 0). Solche Entwicklungspläne über vier Phasen der klinischen Prüfung hinweg sind für Arzneimittel vorgeschrieben (ICH E8 3.1, [ICH E8 1997]). Für Medizinprodukte müssen sie jedoch unvollständig bleiben, da bereits ab dem Inverkehrbringen unabhängige Forschung zu dem Medizinprodukt veröffentlicht werden kann. Alle diese Veröffentlichungen werden bei der unabhängigen Begutachtung der Nutzenbewertung berücksichtigt (s. 5.1). Es ist zu empfehlen, klinische Studien des höchsten Evidenzgrads (randomisierte, doppelt verblindete Parallelvergleiche der neuen Therapie mit der bisherigen Standardtherapie und einem Placebo) in ihrem Titel als solche zu benennen [CONSORT 2001].

Der Entwicklungsplan sollte deshalb dem kurzen Entwicklungszyklus Rechnung tragen. Die klinischen Daten verschiedener Modellserien sollten gemeinsam auswertbar sein. Bei der Auswertung kann „Serie“ als Einflussfaktor berücksichtigt werden oder die Information mittels Bayesianischer Verfahren kombiniert werden.

Für die klinische Prüfung der „Eignung zum vorgesehenen Verwendungszweck“ (Funktion) kann manchmal keine sinnvolle Kontrollbehandlung gefunden werden. Klinische Studien zum Nachweis des therapeutischen Nutzens hingegen erfordern den Vergleich mit einer Scheinbehandlung (Placebo) oder der bisherigen Standardbehandlung. Wenn die bisherige Standardbehandlung erwiesenermaßen besser als ein Placebo ist, genügt es zu zeigen, dass die neue Behandlung dem alten Verum überlegen ist. In einer klinischen Prüfung können die normalen Einsatzbedingungen in der genauen Einhaltung der Gebrauchsanweisungen bestehen. Man spricht von einer Auswertung der Daten gemäß Plan, „per protocol“.

Klinische Studien werden in systematische Übersichten zur Nutzenbewertung in der Regel nur dann aufgenommen, wenn sie nach dem „intention to treat“-Prinzip ausgewertet werden, also unabhängig von der Compliance alle Versuchspersonen vollständig nachbeobachtet werden und bei der Auswertung jener Behandlung zugerechnet werden, der sie zugewiesen waren. Die größte Ausnahme von diesem Prinzip sind

Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit zweier Medizinprodukte. Studien mit zwei verschiedenen Medizinprodukten werden von den Herstellern selten angestellt, was den Gutachtern die Nutzenbewertung erschwert.

Das Inverkehrbringen kann unter den Vorbehalt gestellt werden, dass in langfristigen, systematischen, prospektiven Erhebungen zur Sicherheit im Routinebetrieb an so vielen Patienten, dass auch seltene unerwünschte Ereignisse beobachtet werden, die Sicherheit belegt wird. Bei diesen sogenannten Anwendungsbeobachtungen entfallen die Genehmigung durch die Behörden und die Versicherungspflicht.

4.4.3 Allgemeine Anforderungen

Beim Vergleich eines klinisch relevanten Endpunkts zwischen zwei funktionierenden Therapien wird man in der Regel auf einen kleineren Effekt stoßen und auf eine größere Varianz als bei der unmittelbaren Wirkung des Medizinprodukts. Zwischen die unmittelbare Wirkung und den klinisch relevanten Endpunkt sind noch verschiedene Mechanismen geschaltet: Die Geschicklichkeit der Anwender, die Erwartungen der Betroffenen und der Wirkmechanismus. Gerade bei Medizinprodukten ist die Verblindung schwierig, selbst wenn man zwei Placebos einsetzt. Zur Messung des Erfolgs wird man oft Beurteiler verblinden, die nicht behandelt haben. Die Abhängigkeit von der Geschicklichkeit der Anwender kann es erforderlich machen, deren Zahl und Qualifizierung festzulegen. Entweder wird jeder Patient von jemand anderem behandelt oder in einem von wenigen Zentren. Im zweiten Fall lässt sich ein gesonderter Zentren-Effekt schätzen.

4.4.4 Qualitätsmanagement

ICH-GCP verlangt eine Übersicht über Risiken und Nutzen DIN EN ISO. 14155-2:2009 geht etwas weiter und verlangt eine Risikoanalyse und –bewertung nach DIN EN ISO 14971:2007.

Die Prüfprodukte müssen, ebenso wie Prüfmedikamente, unter ständiger **Qualitätskontrolle** hergestellt werden. Stets gelten Steuerung des Herstellungsprozesses und Kontrolle des Endprodukts nur dann als erfolgt, wenn die Dokumentation vollständig ist und datiert und unterschrieben vorliegt. Für Arzneimittel lassen sich konkretere Anforderungen, etwa Reinraum, Sterilität, Wirkstoffgehalt, vorgeben als für Medizinprodukte. Statt der Fachinformation und dem Beipackzettel eines Arzneimittels müssen technische Daten und Gebrauchsanweisung des MP verfügbar sein (s. Checkliste Handbuch des klinischen Prüfers in Kapitel 4.6.4). Oft ist eine spezielle Einweisung des Anwenders nötig. Wer wen eingewiesen hat ist zu dokumentieren. Art und Umfang der Einweisung sind zu beschreiben.

Die Verpflichtungen der Medizinprodukte-Hersteller ergeben sich aus

- der Konformitätsbewertung,
- dem MPG,
- der MPSV und
- der MPBetreibV.

Je nach Medizinprodukt ergeben sich hier verschiedene Aufgaben. Manche Medizinprodukte müssen sterilisiert werden, manche müssen gewartet werden, manche kann man aufbereiten. Diese Tätigkeiten sind im Routinebetrieb zu dokumentieren. In Prüfarztordner und Studienordner (Dokumentation der Studie beim Prüfer und beim Sponsor) einer klinischen Studie gehören ebenfalls Dokumente, die die korrekte Instandhaltung und den korrekten Betrieb belegen. Man wird im Einzelfall entscheiden, ob das Durchschläge sind oder ob man regelmäßige Kontrollen der Dokumente belegt. Vergleichsmessungen von Laboratorien wird man bei einem Monitoringbesuch als „bestanden“ dokumentieren, wenn ein entsprechendes Zertifikat

im Prüfarztordner liegt. Gebrauchsanweisungen wird man in Prüfarztordner und Studienordner ablegen. In jedem Fall muss man Vorkommnisse und korrektive Maßnahmen auch im Rahmen der Studie erfassen. Sie gehen in die Bewertung der Sicherheit ein beziehungsweise gelten als Änderungen des Prüfplans.

In klinischen Prüfungen ist genau Buch zu führen über Auslieferung, Zugangskontrolle und Abholung von Medizinprodukten, insbesondere solcher ohne CE-Kennzeichnung. DIN EN ISO 14155-2:2009 fordert genaue Verantwortlichkeits- und Rückverfolgbarkeitssysteme für die Produkte. Auch die Compliance, also ob das Medizinprodukt tatsächlich verwendet wurde und ob die Gebrauchsanweisung eingehalten wurde, muss erhoben werden.

4.4.5 Diagnostische Studien

Aus Sicht des Statistikers stellen Studien zu Messgeräten eine Besonderheit dar. Meist steht die Genauigkeit im Vordergrund. Diese wird nach DIN EN ISO 5725-1 [DIN ISO 5725:1997] gemessen als Richtigkeit und Präzision. Für den Betrieb könnte Kalibrier- und Kontrollmaterial nötig sein. Die Kalibrierungen und Kontrollen sind auch für die Studie zu dokumentieren.

Klinisch relevante Endpunkte sind Sensitivität und Spezifität bei Studien zur diagnostischen Genauigkeit. Als Voraussetzung zum Inverkehrbringen von in-vitro-Diagnostika macht man eine Leistungsbewertungsprüfung, welche im MPG gesondert geregelt ist.

Für Studien zu Diagnostika und Messgeräten vermeidet man das Parallelgruppen-Design wenn möglich zugunsten der Befundung beziehungsweise Messung mit allen zu vergleichenden Verfahren an den selben Versuchspersonen, welche nur zu einem Teil die fragliche Krankheit aufweisen sollen. Der tatsächliche Zustand ist durch ein Referenzverfahren (Goldstandard) zu validieren.

4.4.6 Strahlenschutz

Häufig sind es Medizinprodukte, zum Beispiel Computertomographen oder Strahlenquellen, die eine Genehmigung der klinischen Studie nach §23 Strahlenschutzverordnung oder §28a Röntgenverordnung nötig machen. In diesen Fällen muss man an die entsprechende Strahlenhaftpflichtversicherung denken. Das gilt unabhängig von der Einstufung als klinische Studie im engeren Sinn des MPG.

4.5 Zusammenfassung

In erster Näherung ist bei einer klinischen Studie so vorzugehen wie bei der klinischen Prüfung. Das betrifft besonders randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich des klinischen Nutzens von Medizinprodukten. Oft sind sie als klinische Prüfungen anzusehen, weil die Eignung zu einem neuen Verwendungszweck geprüft wird oder belastende Untersuchungen vorgenommen werden. Wenn ohne zusätzliche belastende Untersuchung die Leistung beim vorgesehenen Verwendungszweck geprüft wird, entfällt zwar die Genehmigung durch die Bundesoberbehörde, sollte aber der Stand der Wissenschaft angewendet werden, um den Nachweis der medizinischen Wirksamkeit und des Nutzens durchzuführen und damit dem Ziel der Kostenerstattung im Gesundheitswesen näher zu kommen.

4.6 Checklisten

Die initiale, orientierende Checkliste (4.6.1) muss erst abfragen, um welche Art Studie es geht. Klinische Studien werden erst auf die Anwendbarkeit des MPG geprüft. Dann wird bei der Klassifikation der Studie geholfen. Je nach Klasse muss man Verschiedenes berücksichtigen, zum Beispiel Begründung für die Wahl der Behandlung in der Kontrollgruppe.

Davon abhängig sind andere untergeordnete Checklisten abzuarbeiten.

Weit oben angesiedelt sind qualifiziertes Personal und geeignete Kooperationspartner für die verschiedenen Funktionen (Kapitel 4.6.2) sowie regulatorisch vorgeschriebene Dokumente (Kapitel 4.6.3). Als ein Beispiel einer detaillierten Checkliste wird der Inhalt des Handbuchs des klinischen Prüfers aufgelistet (Kapitel 4.6.4). Hier werden die Unterschiede zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten am deutlichsten.

4.6.1 Einordnung einer klinischen Studie

Frage	Konsequenz
CE-Kennzeichnung?	falls nein: Klinische Prüfung nach MPG, DIN EN ISO 14155:2009
neue Zweckbestimmung?	falls ja: Klinische Prüfung nach MPG, DIN EN ISO 14155:2009
Zusätzliche invasive oder belastende Untersuchung?	falls ja: Klinische Prüfung nach MPG, DIN EN ISO 14155:2009
Diagnostisch, Messverfahren oder therapeutisch?	Alle Versuchspersonen mehrfach untersuchen oder Parallelgruppen unterschiedlich behandeln und gleich beobachten
multizentrisch?	falls ja: Leiter der Klinischen Prüfung (CI) und Hauptprüfer (PI) benennen, erhöhten Aufwand für Datenschutz, Monitoring und Prüfertreffen einkalkulieren
Kontrollgruppe?	gegebenenfalls randomisieren, sonst: vermutlich Anwendungsbeobachtung
Placebo möglich?	gegebenenfalls anfertigen lassen
Verblinden?	ein oder zwei Placebo nötig?
Bekannt prognostische Faktoren?	erheben, stratifiziert randomisieren
Anlage in Institution oder Abgabe an Endverbraucher?	NUB-Verfahren oder Hilfsmittelverzeichnis, Medizinproduktebuch oder Patienteninformation
Einmalige Verwendung oder Aufbereitung?	gegebenenfalls Ergebnis der Qualitätskontrolle der Aufbereitung dokumentieren
Wartung?	dokumentieren: Umfang, Zeit, Durchführender
Einweisung?	dokumentieren: Umfang, Zeit, Durchführender
Kalibrier- oder Kontrollmaterial?	Verwendung dokumentieren: Umfang, Zeit, Durchführender

Tabelle 8: Einordnung einer klinischen Studie

4.6.2 Funktionen und Verantwortlichkeiten

Die folgende Liste (Tabelle 9) führt nur direkt an einer klinischen Studie mitwirkende Personen auf. Darüber hinaus befassen sich andere Institutionen (zum Beispiel Ethikkommission oder Behörden) mit einer klinischen Studie. Darüber hinaus kann es notwendig sein, Verträge über das Justitiariat und Finanzielles über die Verwaltung der Universität oder des Klinikums, für die oder das man arbeitet, zu regeln.

Funktion	Erläuterung	Regularien
Hersteller	Verantwortlich für Konformitätsbewertungsverfahren, Gebrauchsanweisung, Beschreibung und Qualitätssicherung des Produkts; in der Regel Lieferant des Prüfprodukts, Geldgeber und zum Teil auch Sponsor	MPG §3 15., MPV
Sponsor	Verantwortlicher für die ganze Studie. MPG: Veranlassung, Organisation, Finanzierung. DIN EN ISO 14155: Initiierung, Durchführung; Benennung der Funktionsträger; Dokumentation der Einhaltung von ISO 14155, Prüfplan, Gesetzen durch Prüfer, Sponsor, Monitor durch Qualitätssicherungssystem. ICH-GCP: Initiierung, Management, Finanzierung: unter anderem qualifizierte Funktionsträger benennen, Qualität sichern	MPG §3 28. = AMG §4(24), DIN EN ISO 14155-1:2009 8., ICH-GCP 5.
Prüfer	GCP: kann mit Lebenslauf, Zertifikaten und Zeugnissen Erfahrung und Qualifikation nachweisen, wie für die Studie und gesetzlich erforderlich; kennt bestimmungsgemäßen Gebrauch etc. des Prüfprodukts sowie GCP. MPG: Arzt oder Wissenschaftler, der Patienten betreut DIN EN ISO 14155: geeignet qualifizierter, approbierter, praktisch tätiger Arzt, erfahren im Anwendungsbereich und ausgebildet im Gebrauch des Prüfprodukts, mit Methodik der klinischen Prüfung vertraut, insb. Einholen des Einverständnisses in der Regel erfahrener Arzt mit Kenntnissen zu Klinischen Studien, zum Beispiel Facharzt mit Prüfarztkurs nach Curriculum des KKS-Netzwerks.	ICH-GCP 4.1, DIN EN ISO 14155-1:2009 10.2 MPG §3 24. = AMG §4(25) MPG §20(1) 4.
gegebenenfalls Hauptprüfer u. Leiter der Klinischen Prüfung	je nach Anzahl Prüfer und Prüfstellen/Zentren MPG: Leiter muss eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Medizinprodukten nachweisen können.	MPG §3 24. = AMG §4(25) MPG §20(1) 4.
Monitor	Vom Sponsor bestimmte qualifizierte Person überwacht den Fortgang der klinischen Studie, stellt sicher dass diese gemäß Prüfplan, SOPs, GCP und Gesetzen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird; zum Beispiel Medizinischer Dokumentar mit 6 Monaten Schulung im Management klinischer Studien	DIN EN ISO 14155-1:2009 9., ICH-GCP 5.18
Studienteilnehmer	Teilnehmer sind meist Patienten	Deklaration von Helsinki (21)
Auditor	unabhängige, qualifizierte Person	ICH-GCP 5.19.2
Biometriker	Statistiker, erfahren und spezialisiert, zum Beispiel mit Zertifikat „Biometrie in der Medizin“ der GMDS	ICH-GCP 5.4.1, ICH-E9 1.2
Datenmanager	„qualifiziertes Personal“ (zum Beispiel Medizininformatiker oder Medizinischer Dokumentar, zum Beispiel mit FH-Diplom und entsprechender Fort- und Weiterbildung)	DIN EN ISO 14155-1:2009 6.2, ICH-GCP 5.4.1
Studienassistentz	„qualifiziertes Personal“ sog. Study Nurse hat Heilberuf, ist spezialisiert, zum Beispiel durch Kurs nach Curriculum des KKS-Netzwerks	DIN EN ISO 14155-1:2009 6.2, ICH-GCP 5.4.1
qualifiziertes Personal	etwa für Installation, Instandhaltung, Wartung, Aufbereitung nach MPG §7(8)	DIN EN ISO 14155-1:2009 6.2, ICH-GCP 5.4.1

Tabelle 9: Funktionen und Verantwortlichkeiten

4.6.3 Unterlagen in klinischen Studien

Die folgende Liste (Tabelle 10) erhebt keinesfalls den Anspruch auf Vollständigkeit. Es werden lediglich Unterlagen genannt, die häufig rechtlich unverzichtbar sind. Gutes Studienmanagement erfordert Verträge zwischen allen beteiligten natürlichen und juristischen Personen.

Dokument	Erläuterung	Regularien
Studienordner (TMF)	Dokumentation des Sponsors	Trial Master Files nach ICH-GCP 8., Dokumentation des Sponsors nach DIN EN ISO 14155
Prüferarztordner (ISF)	Dokumentation des Prüferarztes	Essential Files nach ICH- GCP 8., Dokumentation des Prüfers nach DIN EN ISO 14155
Diese beiden enthalten unter anderem das Meiste der Folgenden:		
Studienprotokoll	„Prüfplan“ mit Ziel, Design, Methodik, Statistik, Organisation der Studie	DIN EN ISO 14155 und ICH-GCP 6.
Handbuch des klinischen Prüfers	Dokumentation zum Medizinprodukt mit Gebrauchsanweisung, technischen und Sicherheitsdaten, Konstruktionszeichnungen, s. Liste unten	DIN EN ISO 14155-1:2009 7.2, Prüferinformation nach ICH-GCP 7.
Prüfbögen (CRF)	Erhebungsbögen	DIN EN ISO 14155-2 4.14, Anhang A ICH-GCP 1.11, 8.22
Aufklärung	für die Versuchspersonen: Risiken, möglicher Nutzen, Aufwand (insb. Zeit), Ansprechpartner	MPG §20, DIN EN ISO 14155-1:2009 6.7.3, ICH-GCP 2.2, 4.8.1, 8.2.3
Einwilligung	von Versuchsperson unterschrieben und datiert	MPG §20, DIN EN ISO 14155-1:2009 6.7.4, ICH-GCP 1.28, 2.9, 4.8, 8.2.3
Ethikvotum	einer Ethikkommission nach Landesrecht (bisher: registrierte Ethikkommission)	MPG §20(1), DIN EN ISO 14155-1:2009 6.6 b), ICH-GCP 1.27, 2.6, 3., 8.2.7, 8.2.8
Registrierung	Klinische Prüfung: DIMDI Klinische Studie: öffentliches Register zum Beispiel clinicaltrials.gov, Nationales Studienregister DRKS	MPG §20, §24 Deklaration von Helsinki, ICMJE Uniform Requirements (26)
BfArM-Genehmigung	nicht bei Interventionsstudien, die §23b MPG genügen und Anwendungsbeobachtungen	MPG §20(1) , DIN EN ISO 14155-1:2009 6.6 c), ICH-GCP 5.10, 8.2.9
Versicherung	gegen Risiken für Versuchspersonen und Anwendern, nicht bei Anwendungsbeobachtungen	MPG §20(1) 9., DIN EN ISO 14155-1:2009 5.3, ICH-GCP 5.8, 8.2.5
Liste der Prüfer und ihrer Beauftragten	mit Kontaktdaten und Unterschriftsproben	ICH-GCP 5.8, 8.3.24

Tabelle 10: Unterlagen in klinischen Studien

4.6.4 Inhaltsverzeichnis für das Handbuch des klinischen Prüfers

Das Handbuch des klinischen Prüfers, dessen Inhaltsangabe in Tabelle 11 wiedergegeben ist, wird besonders in der Norm, aber auch in den Anhängen zu den europäischen Richtlinien beschrieben.



Inhalt	Anforderung,
	falls nicht nur DIN EN ISO 14155-1:2009 7.2 oder MPG §23 (bisher §22)
Die vorgesehene Anwendung des Produkts und das Design der klinischen Prüfung	DIN EN ISO 14155-1:2009, Anhang A
Allgemeine Beschreibung des Produkts und seiner Bestandteile	DIN EN ISO 14155-2 4.4
Beschreibung des Wirkungsmechanismus des Produkts zusammen mit unterstützender wissenschaftlicher Literatur; Diese sollte mögliche Risiken, Kontraindikationen, Warnhinweise usw. für das Medizinprodukt beinhalten	
Beschreibung der vorgesehenen klinischen Leistungsfähigkeit	
Zusammenfassung und Bewertung der in-vitro und/oder ex-vivo und/oder in-vivo Daten, die für das Produkt relevant sind, einschließlich präklinischer Daten wie biologischer Studien, biologischer Sicherheitsprüfungen, nichtklinischer Laborstudien und etwaiger Tierversuche	
Inhalte des Gutachtens zur sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit und zur tierexperimentellen biologischen Sicherheitsprüfung sowie die Gebrauchsanweisung zur Anwendung des MPs	
– Tierexperimentelle biologische Sicherheitsprüfung	MPG §20(1) 5., 7.
– Untersuchungen zum Nachweis/Beleg für die sicherheitstechnische Unbedenklichkeit	MPG §20(1) 6., 7.
– Technische Informationen	
Beschreibung des MPs	
Abbildung und Zeichnungen des MPs	
Herstellerbeschreibung und Testergebnisse zur Qualitätskontrolle	
Anwendungs- und/oder Installationshinweise und Erklärungen	
Funktionsweise	
intendierte/vorgesehene Zweckbestimmung	
Zusammenfassung früherer klinischer Erfahrungen mit dem Produkt und mit anderen ähnlichen Produkten	
Verzeichnis der Internationalen Normen, falls vorhanden, denen das Produkt vollständig oder teilweise entspricht	
Ergebnisse der Risikoanalyse	

Tabelle 11: Inhaltsverzeichnis für das Handbuch des klinischen Prüfers

5 Entwicklungsbegleitendes Health Technology Assessment

Dr. Dagmar Lühmann, Institut für Sozialmedizin, Universität Lübeck
Dipl.-Ges. Oec. Sandra Börger, Synagon GmbH, Aachen
Dr. Andreas Zimolong, Synagon GmbH, Aachen

5.1 Einführung

Derzeit steht die komplexe Bewertung von neu entwickelten Technologien hinsichtlich ihres Patientennutzens, ihres Kosten-Nutzenverhältnisses und – gegebenenfalls – ihrer weiter reichenden organisatorischen oder juristischen Implikationen ganz am Ende eines Entwicklungsprozesses. Wenn die CE-Kennzeichnung erfolgt ist, das Produkt sich auf dem Markt befindet, steht die Frage der Implementation ins Versorgungssystem an.

Die Aufgabe von Health Technology Assessment (HTA) ist es, jetzt anstehende Entscheidungen wie Kostenübernahmeentscheidungen, Investitionsentscheidungen oder ganz persönliche Kaufentscheidungen auf der Grundlage der besten verfügbaren wissenschaftlichen „Evidenz“ vorzubereiten. In dieser Situation sind unter anderem qualitativ hochwertige Nachweise der Sicherheit (im klinischen Sinne), Wirksamkeit, Kosten, Akzeptanz oder Anwendbarkeit der neuen Technologie gefordert – was für viele Entwickler von Medizinprodukten immer noch überraschend kommt.

Das Hauptanliegen des folgenden Kapitels ist daher, Technologieentwickler und -hersteller auf die Anforderungen durch die komplexe HTA-Bewertung vorzubereiten. Einerseits gehört hierzu die gezielte Sammlung von Informationen, die in frühen Entwicklungsstadien bereits verfügbar sind (zum Beispiel die Wirksamkeitsnachweise oder Kosten konkurrierender Produkte). Andererseits sollte die Chance genutzt werden, die Informationen, die nach dem Medizinproduktegesetz zur Zulassung zu erbringen sind, so zu gestalten, dass sie später auch im HTA-Prozess verwertbar sind. Ein Beispiel hierfür wäre die Planung von klinischen Prüfungen und klinischen Studien mit patientenrelevanten Zielgrößen – so dass ihre Ergebnisse später im Rahmen eines HTA für eine Kosten-Nutzen-Abwägung verwertbar sind.

5.2 Was ist Health Technology Assessment?

5.2.1 Hintergrund und Konzept

Als Health Technology Assessment (HTA) wird eine wissenschaftliche, systematische und multidimensionale Bewertung von gesundheitsrelevanten Technologien bezeichnet, die mit dem Ziel vorgenommen wird, Entscheidungsträgern eine valide Informationsbasis als Entscheidungsgrundlage an die Hand zu geben.

Die Ursprünge von HTA sind in den USA zu finden, wo das US Congress Office for Technology Assessment (OTA) erstmals 1975 systematische Bewertungen von medizinischen Technologien vornahm. Der zentrale Fokus dieser ersten HTAs lag, wie von einer Behörde für parlamentarische Technikfolgenabschätzung nicht anders zu erwarten, auf den sozialen Auswirkungen moderner Medizintechnologien. Mitte der 1980er Jahre wurde dann durch das Institute of Medicine [Institute of Medicine 1985] die Forderung nach einer umfassenden Bewertung von medizinischen Technologien durch HTA formuliert. Diese sollte die folgenden Dimensionen umfassen:

- Sicherheit
- Wirksamkeit
- Umsetzbarkeit
- Indikationsstellung
- Kosten und Kostenwirksamkeit
- soziale -, ökonomische und ethische Implikationen

[Perleth M. 2008]

Dieser Anspruch an ein umfassendes HTA ist im Prinzip bis heute erhalten.

In der Realität zeigt es sich doch, dass die meisten HTA-Verfahren, in Abhängigkeit von ihrer Einbettung in Entscheidungsprozesse und -kriterien sowie ihrer perspektivischen Ausrichtung, in erster Linie die Dimensionen Sicherheit und Wirksamkeit von Technologien und in zweiter Linie Kostenaspekte betrachten. Soziale, juristische oder ethische Aspekte sind, entgegen dem umfassenden Anspruch, eher selten Gegenstand der Bewertungen [OECD 2004]. Dieser Tendenz versuchen die Harmonisierungsbemühungen des EUNetHTA-Projektes entgegen zu wirken, in dem sie neun inhaltlich relevante Dimensionen für ein „Kern-HTA“ definieren (Entwicklungs- und Diffusionsstand der Technologie, Technische Beschreibung, Sicherheit, Wirksamkeit, Kosten(wirksamkeit), ethische Aspekte, soziale Aspekte, organisatorische Aspekte, juristische Aspekte). Mit der Intention, HTA-Berichte zumindest im Kern international übertragbar zu machen, sollte von dieser Dimensionierung nur begründet – zum Beispiel durch den akuten Entscheidungsbedarf – abgewichen werden [EUNetHTA WP4 (2008)].

Übergeordnete Zielsetzung von HTA ist immer die Verbesserung der Gesundheitsversorgung (für die betroffenen Patienten). Hierzu gehört Entscheidungsunterstützung für die Implementation (kosten)effektiver Maßnahmen aber ebenso gegen die Implementation von nicht (kosten)effektiven, unsicheren oder im weiteren Sinne (ethisch, sozial, rechtlich) problematischen Technologien.

5.2.2 Methoden für HTA

Die Multidimensionalität von HTA bestimmt das zur Bewertung verwendete Methodenrepertoire – eine einheitliche „HTA-Methodik“ gibt es nicht. Zwei übergreifende Aspekte sind jedoch kennzeichnend:

1. Der Validitätsanspruch: unabhängig von der zu bearbeitenden Dimension ist derjenige methodische Ansatz zu wählen, der mit hoher Wahrscheinlichkeit unverzerrte (= nicht durch systematische Fehler beeinträchtigte) Ergebnisse liefert. Hierzu gehört nicht nur die Auswahl methodisch belastbarer Studiendesigns sondern auch der Anspruch, die beste verfügbare Evidenz (= wissenschaftliche Studienergebnisse) vollständig zur Kenntnis zu nehmen.

2. Die Transparenz: Jeder Arbeitsschritt im HTA-Prozess ist so zu dokumentieren, dass für Entscheidungsträger und Interessenvertreter erkennbar wird, auf welcher Grundlage die Ergebnisse des HTA-Verfahrens beruhen und wie sie zustande gekommen sind.

Da HTA-Berichte zumeist zur Unterstützung von konkreten Entscheidungen (zum Beispiel Kostenübernahmeentscheidung, Kaufentscheidung) in Auftrag gegeben werden, ist der für die Bewertung zur Verfügung stehende Zeitraum begrenzt, in der Regel auf wenige Monate. Diese zeitliche Begrenzung bedingt, neben dem Umfassenheitsanspruch, dass im HTA zumeist auf der Meta-Ebene gearbeitet wird, das heißt dass bereits vorliegende wissenschaftliche Untersuchungen kritisch bewertet und ihre Ergebnisse zusammengefasst werden müssen. Dabei sind die für die einzelnen Bewertungsdimensionen vorliegenden Informationen und Daten sehr heterogen, so dass sowohl qualitativ als auch quantitativ zusammenfassende Methoden zum Einsatz kommen. Stark formalisierte, gegebenenfalls auch quantitative Methoden kommen vor allem in den Dimensionen zum Einsatz, in denen klinische Studien oder gesundheitsökonomische Datenerhebungen das Substrat liefern (Bewertungen von Wirksamkeit beziehungsweise Kosten-Wirksamkeit). Zum Standardinstrumentarium gehören hier systematische Literaturübersichten mit oder ohne Meta-Analysen, zum Beispiel nach der Methodik der Cochrane Collaboration¹⁶ aber auch Modellierungstechniken (zum Beispiel Entscheidungsanalysen oder Markov-Modellierungen, wie in Kapitel 5.6 exemplarisch dargestellt). Weniger stark formalisierte Verfahren wie Dokumentenanalysen, (standardisierte) Experteninterviews oder auch Auswertungen von Routinedatenbeständen kommen in den eher deskriptiven angelegten HTA-Dimensionen (Statusbestimmung, technische Beschreibung) zum Einsatz. Ein systematischer Ansatz sowie die transparente Dokumentation von Quellen und Vorgehensweise sind hier von zentraler Bedeutung um für den Leser die Qualität der Informationszusammenstellung beurteilbar zu machen.

HTA ist allerdings nicht per definitionem auf die Meta-Ebene festgelegt. So werden im britischen HTA Programm regelmäßig klinische und/oder ökonomische Primärstudien zur Klärung spezifischer HTA-Fragestellungen in Auftrag gegeben.¹⁷ Weitere Beispiele für Primärstudien sind die evaluierende Begleitung einer „conditional coverage“ (Kostenübernahme unter Studienbedingungen – in Deutschland zum Beispiel in Modellvorhaben der Krankenkassen) oder die Klärung beziehungsweise Konsentierung von zum Beispiel ethischen oder organisatorischen Fragestellungen in Fokusgruppen, strukturierten oder semistrukturierten Interviewstudien, Delphi-Studien oder anderen formalisierten Konsensusprozessen. Einen Überblick über die Kategorien gebräuchlicher HTA-relevanter Methoden und ihre Zuordnung zu den Bewertungsdimensionen gibt Tabelle 12.

¹⁶ <http://www.cochrane.org/resources/handbook/index.htm>

¹⁷ www.ncchta.org

Dimension	Datenquellen	Methoden
Statusbestimmung (inkl. Zielkondition)	Zulassungsdokumente Behördenauskünfte (auch international) klinische Leit- und Richtlinien Behördenanfragen (auch international), Experten Krankheitsstatistiken, epidemiologische Studien Routinedaten (zum Beispiel Kassendaten) Registerdaten	Dokumentenanalysen Sekundärdatenanalysen Experteninterviews
Technische Beschreibung	Zulassungsdokumente, Herstellerdokumentationen (Lehr)bücher Grundlagenforschung und klinische Studien Experten	Dokumentenanalysen Experteninterviews
Sicherheit	Klinische Studien (alle Designs, inkl. Fallberichte) Registerstudien Surveillance- und Monitoringdaten Anwenderstatistiken	systematische Literaturübersichten Sekundärdatenanalysen
Wirksamkeit unter Studien- und Alltagsbedingungen	Klinische Studien nach Evidenzhierarchie	systematische Literaturübersichten Meta-Analysen Durchführung von Primärstudien
Kosten(wirksamkeit)	gesundheitsökonomische Studien (vergleichend, nicht- vergleichend) (klinische Studien – zum Beispiel als Input für Entscheidungsanalysen, Modelle)	systematische Literaturübersichten über gesundheitsökonomische Studien Entscheidungsanalysen, Modellierungen Durchführung von gesundheitsökonomischen Primärstudien
ethische Aspekte	Literatur (zum Beispiel qualitative Studien, Positionspapiere, Stellungnahmen) Interessenvertreter (zum Beispiel Patienten, Angehörige, Professionen, Konfessionen, Hersteller)	Dokumentenanalysen Interviews qualitative Primärstudien diskursive Verfahren Konsensusprozesse
soziale Aspekte	Literatur (zum Beispiel qualitative Studien, klinische Studien) Patienten, Professionen Routinedaten	Dokumentenanalyse Interviews Routinedatenanalysen qualitative Primärstudien
organisatorische Aspekte	Literatur (zum Beispiel Prozessbeschreibungen, klinische Studien, Machbarkeitsanalysen) Experten Routinedokumentationen Strukturdaten	Dokumentenanalyse Qualitative beobachtende und analysierende Methoden Routinedatenanalysen
juristische Aspekte	Gesetzestexte, Regularien, Literatur zu rechtlichen Aspekten der Gesundheitsversorgung Rechtsexperten	Dokumentenanalyse Experteninterviews

Quelle: [Perleth M. 2008] [EUnetHTA WP4 2008]

Tabelle 12: Methoden für HTA

5.2.3 Der HTA-Prozess

Der Prozess der Erstellung eines HTAs umfasst im Wesentlichen **vier Arbeitsschritte**:

1. Festlegung der Fragestellung (Policy Question): Die so genannte „Policy Question“ beschreibt den Entscheidungskontext, den der HTA-Prozess informieren soll. Im Prinzip erfolgt hier bereits die Spezifikation der relevanten Zielgruppe (Patienten, Bevölkerung, Erkrankung), der zu bewertenden Technologie

(einschließlich der im Vergleich zu betrachtenden Versorgungsmodalitäten) und der relevanten Zielgrößen. Technologien können hierbei Medikamente, Instrumente, Geräte, Verfahren, Prozeduren oder Organisationssysteme sein. Zusammen mit der Perspektive, die die Bewertung einnehmen soll, lässt sich hieraus bereits eine Dimensionierung des Assessments ableiten (das heißt welchen Dimensionen wird hohes Gewicht, welchen weniger hohes Gewicht beigemessen).

HTA-Institutionen, die mit öffentlichen Mitteln finanziert werden und die einem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem zuarbeiten, nehmen in der Regel eine gesamtgesellschaftliche Perspektive für das Assessment ein und beteiligen die involvierten Interessengruppen an der Festlegung der Policy Question („Scoping Workshops“). HTAs können aber auch aus sehr spezifischen Perspektiven (zum Beispiel Kostenträgerperspektive, Anbieterperspektive) durchgeführt werden. Die transparente Methodik soll hierbei sicherstellen, dass für den Nutzer die spezifische Perspektive des Assessments erkennbar wird.

2. Die Darstellung des Hintergrundes (nach EUNetHTA Dimensionen 1 und 2) wird in manchen HTA-Institutionen systematisch, in anderen eher unsystematisch bearbeitet. In jedem Fall hat sie aber auch einen starken nationalen oder regionalen Bezug und dient der Generierung von so genannten „Forschungsfragen“, die den in der Policy Question aufgezeigten Informationsbedarf operationalisieren.

3. Zur Beantwortung der Forschungsfragen erfolgt das systematische Aufsuchen und Bewerten beziehungsweise das Generieren von Informationen nach den in Quelle: [Perleth M. 2008] [EUNetHTA WP4 2008]

Tabelle 12 genannten Methoden. Für komplexe, multidimensionale HTA-Berichte ist in der Regel ein multiprofessionelles Team erforderlich, um die benötigte Methodenvielfalt sicher zu stellen. Je nach Einbettung in den Systemkontext werden die Aufgaben im HTA-Prozess von verschiedenen Akteuren umgesetzt. Häufig wird der Fall angetroffen, dass eine HTA-Institution den ersten Schritt, die Identifizierung und Formulierung der relevanten Policy Question, vornimmt und den Auftrag anschließend zur weiteren Bearbeitung an universitäre oder andere externe Forschungseinrichtungen vergibt (zum Beispiel G-BA → IQWiG; DAHTA → universitäre Arbeitsgruppen; britisches NICE → universitäre Kooperationsgruppen). Es gibt jedoch auch Einrichtungen, in denen der gesamte Prozess „in einer Hand“ bleibt. Hierbei handelt es sich zumeist um Institutionen, für die die Bewertung aus einer spezifischen Perspektive (im Gegensatz zur gesamtgesellschaftlichen) relevant ist (Versicherungsunternehmen, Leistungsanbieter, Hersteller).

4. Ein HTA-Verfahren schließt in jedem Fall mit der Zusammenfassung und kritischen Diskussion der gewonnenen Informationen ab, wobei das Durchlaufen eines „Peer Review“-Verfahrens ein wichtiges Qualitätsmerkmal ist. Ein wissenschaftliches „Peer Review“-Verfahren zieht dabei mindestens einen Gutachter mit methodischer und einen Gutachter mit inhaltlicher Expertise heran, die zumeist aus wissenschaftlichen Fachgesellschaften rekrutiert werden. Die Offenlegung von potentiellen Interessenkonflikten durch die Gutachter ist obligat. Ob Empfehlungen formuliert werden, hängt von der Einbettung der HTA-Institution in den Entscheidungskontext ab. Die Berichte des deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beispielsweise geben keine Empfehlungen ab sondern enden mit der Darlegung der wissenschaftlichen Fakten. Das Entscheidungsorgan für die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland, der gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA), zieht die Ergebnisse der durch das IQWiG erstellten Berichte („Assessments“) als Entscheidungsgrundlage heran, wertet sie aber im Kontext weiterer Informationen („Appraisal“).

5.2.4 Nationale und internationale HTA-Aktivitäten

In Deutschland werden HTA-Aktivitäten im Wesentlichen über zwei Institutionen sichtbar: Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und die Deutsche HTA-Agentur (DAHTA). Das IQWiG ist eine fachlich unabhängig arbeitende Einrichtung und wird als Stiftung durch die Erhebung eines Zuschlags auf stationäre und ambulante Versorgungsleistungen finanziert. Das IQWiG arbeitet als wissenschaftliche Institution dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu, der die Qualität und Wirtschaftlichkeit der zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Versorgung reguliert. Die Verfahrensbewertungen des IQWiG fokussieren auf die Bewertung des Nutzens (erwünschte in Relation zu unerwünschten Wirkungen) und des Kosten-Nutzen-Verhältnisses (nach der Gesundheitsreform 2007) von gesundheitsrelevanten Technologien. Hierzu soll, wie in § 139a SGB V verlangt, nach international akzeptierten methodischen Standards der evidenz-basierten Medizin und Gesundheitsökonomie gearbeitet werden. Per definitionem decken die Berichte des IQWiG somit nur einen Teil der für ein vollständiges HTA beschriebenen Bewertungsdimensionen ab (Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit als „Nutzen“, Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses). Typisch sind aber die methodischen Ansätze, die Transparenz des Verfahrens sowie die gezielte Zuarbeit für strategische (in der Regel Kostenübernahme) Entscheidungsprozesse.

Die eigentliche Entscheidung, ob eine Leistung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden darf oder nicht, trifft der G-BA. Die Entscheidungen haben sicher zu stellen, dass das Leistungsspektrum den Vorgaben des SGB V (§ 12 (1)... „Leistungen müssen ausreichend, notwendig und zweckmäßig sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten...“) entspricht. Die Operationalisierung der Entscheidungskriterien und der Prozessablauf sind in der Verfahrensordnung des G-BA festgelegt. Sowohl die Berichte des IQWiG als auch die Bewertungen des G-BA werden auf den Internetseiten der Institutionen der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Der HTA-Auftrag an die DAHTA ist ebenfalls gesetzlich festgeschrieben (Gesetz zur Reform der gesetzlichen Krankenversicherung, Artikel 19). Im Gegensatz zum IQWiG arbeitet DAHTA keinem einzelnen festen Auftraggeber zu, sondern wählt HTA-relevante Themen aus Vorschlägen aus, die von der interessierten Öffentlichkeit eingereicht wurden. Die Themenauswahl erfolgt nach einem standardisierten Prozedere durch das Kuratorium von DAHTA, in welches vor allem Vertreter der Selbstverwaltungskörperschaften vom BMGS benannt wurden. Die eigentliche Erstellung des HTA-Berichts erfolgt durch wissenschaftliche Arbeitsgruppen nach Beauftragung durch DAHTA. Vom Anspruch sind die von DAHTA in Auftrag gegebenen Verfahrensbewertung multidimensional angelegt, es bleibt jedoch den wissenschaftlichen Arbeitsgruppen überlassen, die Schwerpunkte auf die aus ihrer Sicht relevanten Dimensionen zu setzen – was in der Regel dazu führt, dass auch in den DAHTA-Berichten vorwiegend auf Nutzen und Kosten fokussiert wird. Die Fokussierung wird auch forciert durch die limitierten zeitlichen und finanziellen Ressourcen, die für die Projektbearbeitung zur Verfügung stehen. Eine Bindung an international akzeptierte methodische Standards erfolgt nicht, der Prozess der Berichterstellung ist jedoch formal stark durchstrukturiert. Die Berichte von DAHTA werden in der hauseigenen HTA-Datenbank veröffentlicht, eine englischsprachige Kurzfassung erscheint im HTA-Teil von German Medical Science (GMS). Einmal jährlich richtet DAHTA ein Symposium aus, welches sich sowohl an Nutzer von HTA-Ergebnissen als auch an die mit der Erstellung von HTA-Berichten befasste wissenschaftliche Öffentlichkeit richtet. Neben der Vorstellung von neuen Projektergebnissen sind auch methodische Weiterbildungsveranstaltungen regelmäßiger Bestandteil der Symposien.

HTA Berichte werden in Deutschland weiterhin von einer Reihe von Institutionen (KBV, BÄK, MDS, Krankenkassen, Auftragsforschungsinstitute) erstellt, diese werden allerdings nicht regelmäßig der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Mit ihrem Beginn Mitte der 1990er Jahre ist die Etablierung von HTA im deutschen Gesundheitswesen noch relativ neu – die internationale Entwicklung geht bis in die 1970er Jahre zurück, wobei die Einbindung von HTA in regulative Entscheidungen in die jeweiligen Gesundheitssysteme recht heterogen ist. Am deutlichsten wird sie für das britische National Health System (NHS) erkennbar, wo mit dem Institut for Clinical Excellence (NICE) eine Behörde existiert, die Kostenübernahmeempfehlungen für das NHS ausschließlich auf der Basis von HTA-Berichten ausspricht (www.nice.org.uk). Internationale HTA-Aktivitäten sind durch erhebliche Redundanzen gekennzeichnet.

Da HTA-Berichte immer auf einen spezifischen Entscheidungskontext „zugeschnitten“ werden, erfolgt die Bearbeitung der gleichen Themen in verschiedenen Ländern, Regionen oder für unterschiedliche Entscheidungsträger innerhalb eines Systems häufig parallel – mit erheblichem Ressourcenaufwand. Diese Redundanzen zu reduzieren ist das Ziel von internationalen Kollaborationsprojekten und -netzwerken wie INAHTA (International Network of Agencies for Technology Assessment, www.inahta.org) oder EUNetHTA (European Network for Health Technology Assessment, www.eunetha.net) beziehungsweise HTAI (www.htai.org), der internationalen Fachgesellschaft für HTA. Ziele der Kollaborationen sind unter anderem die Vereinheitlichung des HTA-Methodenspektrums, die Definition von „Kerninhalten“ von HTA, die Unterstützung von HTA in sich entwickelnden Gesundheitssystemen sowie die Förderung von Kommunikation zwischen unterschiedlichen Interessenvertretern.

5.2.5 HTA von Innovationen

Die Bewertung von Innovationen ist für HTA ein problematisches Gebiet. Dies hat mehrere Gründe:

- Viele Innovationen in Entwicklung werden vom (Gesundheits-)System nicht wahrgenommen bevor sie Marktreife erlangt beziehungsweise zur Aufnahme in den Leistungskatalog anstehen.
- In den frühen Entwicklungsstadien einer Technologie (das heißt aus der Perspektive des klassischen HTA: nach Abschluss der klinischen Prüfungen beziehungsweise mit Erlangung der Marktreife) stehen Daten, die eine Bewertung der Kerndimensionen von HTA (Nutzen und Kosten) erlauben, nur begrenzt beziehungsweise gar nicht zur Verfügung.
- Die systematische Bewertung einer Vielzahl von Neuentwicklungen, die auf den Markt drängen, würde erhebliche Kosten verursachen.

Um diesen Problemen zu begegnen, haben sich in vielen Gesundheitssystemen so genannte „Early warning“- oder „Horizon Scanning“-Systeme etabliert. Hauptaufgabe der „Horizon Scanning“-Systeme besteht zunächst darin, Informationen zu in Entwicklung befindlichen beziehungsweise kurz vor der Marktreife stehende Technologien aufzufinden und aus diesen Informationen solche Technologien „herauszufiltern“, deren Eintritt ins System mit relevanten Effekten (zum Beispiel Gesundheitseffekten, Kosten, gesellschaftlichen Veränderungen) zu rechnen ist. Nach einem Priorisierungsprozess, der, je nach eingenommener Perspektive, zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann, werden die als prioritär eingestuft Technologien einer frühen Bewertung unterzogen. Diese „early assessments“ umfassen zumeist die gleichen Dimensionen wie vollständige HTAs, und ihre Ergebnisse sind aufgrund der begrenzten Datenlage mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Die Konsequenzen der „early assessments“ sind unterschiedlich, je nach Einbettung in das jeweilige Gesundheitssystem. Optionen sind zum Beispiel die Bereitstellung von Mitteln für weitere Evaluationsprojekte

(zum Beispiel NHS, Großbritannien), die Kostenübernahme unter Evaluations- oder Monitoringbedingungen (zum Beispiel Schweiz, Frankreich) oder die (vorläufige) Ablehnung einer Aufnahme in den Leistungskatalog (zum Beispiel Deutschland, ambulanter Sektor). Eine internationale Kooperationsplattform für „Horizon Scanning“-Aktivitäten, wieder mit den Zielen der Vermeidung von Mehrfacharbeit, Vereinheitlichung von Methoden und Austausch von Informationen, ist das Netzwerk EUROSCAN.¹⁸

Weitere Aktivitäten zu HTA von Innovation finden sich auch im EUNetHTA-Projekt und im ebenfalls von der Europäischen Union geförderten Inno-HTA Projekt.^{19,20}

Insbesondere mit der Bewertung von medizintechnischen Innovationen ist das britische Kollaborationsprojekt MATCH (Multidisciplinary Assessment of Technology Centre for Healthcare) befasst. Beteiligt an der Kollaboration sind fünf britische Universitäten. Als Partner eingebunden sind weiterhin Medizingeräteentwickler und -hersteller, Leistungsanbieter, das NHS, Vertreter des Handels- und Industrieministeriums sowie Patientenorganisationen. Ziele des Projekts sind vor allem Entwicklung von Modellierungsinstrumenten zur (ökonomischen) Bewertung von Innovationen, Entwicklung von entscheidungsanalytischen Modellen zur Optimierung der Produktentwicklung und die Einbindung von Wertschätzung künftiger Nutzer (Leistungserbringern, Patienten) in den gesamten Produktentwicklungszyklus.²¹

Weitere Einzelforschungsaktivitäten beziehen sich einerseits auf die Entwicklung und Verfeinerung von Modellierungsmethoden zur Vorhersage von insbesondere ökonomischen Auswirkungen von Innovationen, andererseits ist eine ganze Forschungsrichtung mit der Erhebung und Prognose von gesellschaftlichen Technologiefolgen und -interaktionen befasst. Die Ergebnisse der letztgenannten Aktivitäten sind allerdings weniger für konkrete Entscheidungsprozesse (zum Beispiel Kostenübernahme) als vielmehr für perspektivische Steuerungen (zum Beispiel Auflage von Forschungsförderungsprogrammen) von Bedeutung.

5.3 Medizinprodukte im HTA-Kontext

5.3.1 Ordnungssysteme von Medizinprodukten

Im HTA-Kontext umfasst der Begriff „Technology“ ein breites Spektrum von Versorgungsoptionen. Neben Arzneimitteln, Medizinprodukten und Prozeduren können auch Organisations- und Telematikkonzepte (zum Beispiel Telemedizin), die zur Erbringung medizinischer Leistung verwendet werden, einer umfassenden Bewertung unterzogen werden [Wörz M., Perleth M., Schöffski O. & Schwartz F.W. 2002]. Spezifische HTA-Formen für unterschiedliche Technologietypen gibt es nicht. Die Schwerpunktsetzung wird vielmehr anhand der konkreten Fragestellungen vorgenommen.

Die Technologiegruppe „Medizinprodukte“ ist von großer Heterogenität gekennzeichnet. Eine gebräuchliche Einteilung ist die Risikoklassifikation nach der Richtlinie 93/42/EWG, Anhang IX, die im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens vorgenommen wird (siehe Kapitel 1.6). Das zu bewertende Medizinprodukt wird hier anhand seiner Zwecksbestimmung nach den Kriterien Anwendungsdauer,

¹⁸ www.euroscan.org.uk

¹⁹ EUNetHTA-Schwerpunkt: Informationsaustausch, insbesondere zu Monitoringsystemen – www.eunetha.eu

²⁰ Inno-HTA-Schwerpunkt: Identifikation von Indikatoren für die frühzeitige, multidimensionale Technologiebewertung – auch aus der Perspektive von Entwicklern und Herstellern – www.inno-hta.eu

²¹ Weitere Informationen finden sich auf www.match.ac.uk

Invasivität, Wiederverwendbarkeit, Aktivität und Anwendungsort (zentrales Herz-Kreislaufsystem, zentrales Nervensystem) einer Risikoklasse I bis III zugeordnet, wobei die übergeordneten Ordnungskriterien Sicherheit und gesundheitliche Unbedenklichkeit sind (siehe auch Kapitel 1.5).

Darüber hinaus gibt es noch weitere Klassifizierungssysteme, zum Beispiel UMDNS (Universal Medical Device Nomenclature System und GMDN (Global Medical Device Nomenclature). Diese sind jedoch in der Regel nicht zur Taxonomie der Medizinprodukte entwickelt worden, sondern stellen ausschließlich eine Nomenklatur von Medizinprodukten dar.

5.3.2 HTA bei Medizinprodukten

Grundsätzlich ist für Medizinprodukte ein HTA durchführbar. Welche Dimension sich aus welcher Perspektive sinnvollerweise bearbeiten lässt (Policy Question) erfordert allerdings die Beachtung des Nutzungskontextes, der Eigenschaften sowie der Zweckbestimmung des zu bewertenden Medizinprodukts. Im Folgenden werden hierzu einige wichtige Faktoren und Rahmenbedingungen dargestellt.

5.3.2.1 Kontextualisierung von Medizinprodukten

Viele Medizinprodukte müssen als Bestandteil eines medizinischen Gesamtprozesses bewertet werden, wodurch sich patientenrelevante Konsequenzen nicht immer eindeutig dem Medizinprodukt zuordnen lassen. Beispielsweise ergeben sich patientenrelevante Konsequenzen aus einer MRT-Untersuchung erst nach der Interpretation der Bilder durch den untersuchenden beziehungsweise behandelnden Arzt. Entsprechend kann nicht das Medizinprodukt alleiniger Gegenstand der Nutzenbetrachtung sein, sondern der gesamte Diagnoseprozess, bestehend aus Bildakquisition und Interpretation.

Insbesondere bei Medizinprodukten, die in komplexe Versorgungssysteme eingebunden werden, fällt die Zuordnung der untersuchten Zielgrößen zum Medizinprodukt schwer. Ein Beispiel hierfür kann die diagnostische Bildgebung sein, bei der sich im Anschluss an die eigentliche Bilderstellung eine Prozesskette aus Bildverarbeitung, Bildspeicherung, Filterung, Mustererkennung sowie der Interpretation und Dokumentation des Bildes, anschließt. Hier können enge Verzahnungen zwischen den Eigenschaften verschiedener Produkte sowie zwischen dem Medizinprodukt und den professionellen Fähigkeiten des Gesundheitspersonals und der Dienstleistungsqualität bestehen.

5.3.2.2 Verfügbarkeit von Daten zum Zeitpunkt des Assessments

Schwierigkeiten entstehen bei der Bewertung von innovativen Technologien in solchen Dimensionen, die auf das Vorhandensein von klinischen Daten (klinische Studienergebnisse, Routine- oder Surveillancedaten) und konkrete Kostendaten angewiesen sind. Hiervon sind in erster Linie die Dimensionen Sicherheit, Wirksamkeit, Kosten(wirksamkeit) und organisatorische Aspekte betroffen (siehe Tabelle 12)

Je früher in der Technologieentwicklung die Bewertung stattfinden soll, desto unvollständiger wird die Datengrundlage in den genannten Dimensionen sein. So müssen in den meisten Gesundheitssystemen durch HTA unterstützte Entscheidungen (zum Beispiel Kostenübernahmeentscheidungen) typischerweise zu dem Zeitpunkt getroffen werden, bevor eine Technologie unter Routinebedingungen zum Einsatz am Patienten kommen soll (das heißt wenn sie Marktreife erreicht hat). Zu diesem Zeitpunkt sind aber nur sehr begrenzt Daten aus klinischen Studien und sicher keine Daten aus Anwendungsbeobachtungen und Surveillancedaten verfügbar.

5.3.2.3 Iterative Entwicklungsprozesse

Einige Produkte, zum Beispiel programmierbare elektrische medizinische Systeme (PEMS) unterliegen einer kontinuierlichen technischen Weiterentwicklung und können daher vor Markteinführung nicht die Ergebnisse langfristiger klinischer Studien abwarten. Typisch sind in diesen Fällen iterative Entwicklungsprozesse, bei denen die Erfahrung mit einem Produkt durch die Markteinführung eines Nachfolgeprodukts limitiert ist.

Derartigen Entwicklungsprozessen werden spezielle Studiendesigns (sog. „Tracker Trials“ [Lilford R., Braunholtz DA., Greenhalgh R. & Edwards S.J.L. 2000] gerecht, in denen immer die jeweils neueste Entwicklungsstufe einer Intervention gegen die verfügbaren Behandlungsmethoden geprüft wird. Tracker Trials haben allerdings, auch bedingt durch ihre Komplexität, noch keine weite Verbreitung gefunden. Ob eine zusammenfassende Nutzenbewertung der Produktsequenz sinnvoll ist, hängt vom Ausmaß der intendierten und umgesetzten Änderungen ab.

Festzuhalten bleibt jedoch: Kommt es aufgrund der Modifikation eines Medizinprodukts zu einer Änderung der Zweckbestimmung, des Funktionsprinzips oder des Gesamtrisikos, so muss erneut ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen werden. Der Spielraum, in dem Produktänderungen vorgenommen werden können, ohne dass ein neues Bewertungsverfahren notwendig ist, kann vom Hersteller in Form von SOPs festgelegt werden (Richtlinie 93/42/EWG, Anhang II 4.4).

Ist jedoch eine erneute Konformitätsbewertung notwendig, ist sicher auch eine erneute Bewertung der relevanten HTA-Dimensionen angezeigt (welche aber durchaus auf den Ergebnissen des HTA des Vorgängermodells aufbauen kann). Notwendig im Rahmen der Konformitätsbewertung ist ohnehin eine klinische Bewertung, je nach Klassifikation des Medizinprodukts auch klinische Prüfungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Problem der fehlenden Daten zum Zeitpunkt der Markteinführung im Prinzip für alle Technologien gilt, nicht nur für Medizinprodukte. Im Bereich Pharmazeutika stellt sich die Situation nicht ganz so kritisch dar, weil die Zulassungsbedingungen die Erprobung des Medikaments in randomisierten kontrollierten Studien (Phase III) verlangen. Allerdings geben auch diese Daten noch keinen befriedigenden Aufschluss zu Kosten, Nutzen und Risiken der Intervention unter Routinebedingungen und im Vergleich zu etablierten Versorgungsformen. Dies führt dazu, dass HTA-Ergebnisse zum Zeitpunkt des Markteintritts einer Technologie regelmäßig mit großer Unsicherheit behaftet sind. Dies gilt für Medizinprodukte und ärztliche Behandlungsmethoden sicher mehr als für Pharmazeutika.

5.3.2.4 Datenqualität

HTA erhebt den Anspruch, bei der Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Technologien (beziehungsweise ihres Nutzens, wenn die Relation zu den Risiken hergestellt wird) Daten mit höchstmöglicher Validität (das heißt mit geringer Wahrscheinlichkeit für systematisch verzerrte Ergebnisse) heranzuziehen. Nach der Lehre der klinischen Epidemiologie ist dies am ehesten bei randomisierten kontrollierten Studien zu erwarten am wenigsten bei Fallserien und Einzelfallberichten.

Die Einordnung von Studiendesigns in die so genannten „Evidenzhierarchie“ richtet sich nach den Möglichkeiten, durch das Design den Einfluss von ergebnisverzerrenden Störfaktoren (Bias, Confoundern) zu kontrollieren (siehe auch Kapitel 4.3.2) Zusätzlich wird die Validität der Daten durch die adäquate methodische Umsetzung der Untersuchungen (zum Beispiel ausreichende Fallzahlen, Verblindung etc.) bestimmt. Die Bewertung von Daten nach ihrer Stellung in der Evidenzhierarchie und methodischen Qualitätskriterien ist zum Beispiel auch in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss festgeschrieben (www.g-ba.de).

An dieser Stelle entsteht nun eine der größeren Schwierigkeiten für HTA bei Medizinprodukten: hochvalide Daten aus (randomisierten) kontrollierten Studien sind häufig nicht verfügbar. Hierzu tragen mehrere Gründe bei:

- Effektivität unter den Gesichtspunkten der Wirksamkeit und Kosten wird bei Medizinprodukten oft nur unzureichend überprüft, da dieser Nachweis bei der klinischen Bewertung im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens nicht im Fokus steht [Eucomed 2008]
- Studien mit Medizinprodukten schließen häufig nur kleine Patientenzahlen ein. Ursache hierfür ist der geringe zeitliche Abstand zwischen der Bereitstellung des Medizinprodukts für den klinischen Einsatz und der Markteinführung (vgl. 5.3.2.2). Bei kleinen Stichproben sind jedoch statistische Aussagen mit einer höheren Unsicherheit belegt.
- Methoden zur Vermeidung von systematischen Fehlern (Bias) werden in klinischen Studien mit Medizinprodukten häufig nur eingeschränkt angewendet [Schulenburg Graf von der J.M. 2007]. Fehlt in einer Studie zum Beispiel der Aspekt der Randomisierung, so ist die Gefahr der Über- oder Unterschätzung patientenrelevanter Konsequenzen durch Selektionsbias bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer nicht ausgeschlossen. Gerade im Bereich der Anwendung innovativer Geräte oder Verfahren – insbesondere im Kontext mit chirurgischen Interventionen – wird auch manchmal die Situation angetroffen, dass eine Randomisierung nicht möglich ist, da Patienten und/oder behandelnder Arzt aufgrund vorbestehender Erwartungen eine der zu prüfenden Optionen ablehnen [Cook J.A. 2009].
- Komplexe Interventionen (zum Beispiel eine OP-Umgebung) sind nicht nach dem Zufallsprinzip zuordnungsfähig.
- Bei vielen Medizinprodukten ist der Nutzungskontext zu berücksichtigen. Insbesondere Lernkurven und das Ausmaß der Erfahrung im Umgang mit dem Medizinprodukt haben wichtigen Einfluss auf das Anwendungsergebnis.

Obwohl randomisierte kontrollierte Studien die höchste Evidenzstufe darstellen und sie in Bezug auf die vergleichende Bewertung der Wirksamkeit die aussagekräftigsten Ergebnisse erwarten lassen, sind sie nicht für alle Fragestellungen geeignet. Seltene unerwünschte Wirkungen lassen sich in randomisierten Studien in der Regel nicht ermitteln, da die kritischen Teilnehmerzahlen für einen statistisch aussagekräftigen Vergleich nicht ausreichen. Hierzu sind Daten aus Langzeitbeobachtungen zum Beispiel in klinischen Registern oder (systematische!) Surveillancedaten erforderlich.

Von einigen Interessenvertretern wird auch die Verwendung komparativer und nicht-komparativer Beobachtungsstudien im HTA-Kontext explizit gefordert [Eucomed 2008]. Sie argumentieren, dass nur in solchen Studien eine Bewertung der Technologie unter realen Bedingungen und im tatsächlichen klinischen Kontext möglich sei, was sie für die Bewertung der Kosteneffektivität für unabdingbar halten. Zum Umgang mit diesem Problem, der „Realitätsferne“ von klinischen Studien, werden jedoch zunehmend klinische Studien nach dem Muster des „pragmatic trial“ konzipiert, die einerseits den Kontext der Versorgung unter Routinebedingungen abbilden und andererseits die Möglichkeiten der Biaskontrolle erhalten [Zwarenstein M., Treweek S., Gagnier J.J., unter anderem 2008].

5.3.3 Taxonomie von Medizinprodukten im Kontext von HTA

Vor allem im Hinblick auf die Bewertung des Nutzens und des Kosten-Nutzen-Verhältnisses als zentrale HTA-Dimensionen wäre es vorteilhaft, ein Ordnungssystem zu verwenden, das Medizinprodukte nach den vorhandenen, patientenrelevanten Konsequenzen einteilt. Der Begriff der patientenrelevanten Konsequenz

kann dabei neben erwünschten und unerwünschten Wirkungen beispielsweise auch die Wertigkeit einer diagnostischen Information sein.

Ohne dass bislang ein allgemeingültiger Ansatz festgelegt wurde, gibt aus unterschiedlichen Arbeitsgruppen Vorschläge für Taxonomien für Medizinprodukte, aus denen sich die Notwendigkeit (und Machbarkeit) einer HTA-Bewertung ableiten lassen. Ein Beispiel hierfür ist der in der Arbeitsgruppe um v. d. Schulenburg entwickelte Entscheidungsbaum zur Ableitung der Eignung eines Medizinprodukts oder einer Produktgruppe für ein HTA (vgl. [Schulenburg Graf von der J.M., Mittendorf T., Kulp W. & Greiner W. 2009]

Tabelle 13). Wesentlich ist dabei die Einbettung des Medizinprodukts in den Nutzungskontext, das heißt dass Produkteigenschaften und Zweckbestimmung allein keine hinreichenden Kriterien für die Taxonomie sind. Die Autoren betonen jedoch, dass der Entscheidungsbaum kein Klassifikationssystem darstellt, sondern die Entscheidung HTA ja/nein im Einzelfall unterstützen soll [Schulenburg Graf von der J.M. 2007].

Spricht für HTA	Spricht gegen HTA
Unsicherheit in Bezug auf medizinische Effekte	Geringe Unsicherheit in Bezug auf medizinische Effekte
Hohes gesundheitliches Risiko im Irrtumsfall	Geringes gesundheitliches Risiko im Irrtumsfall
Neue Produktart mit neuer Wirkungsweise	Einem bereits bestehenden Produkt ähnlich mit nachweislich gleicher Wirkung
Klinische Effekte von weiteren Faktoren unabhängig	Wirkung durch organisatorische Faktoren erheblich beeinflusst

[Schulenburg Graf von der J.M., Mittendorf T., Kulp W. & Greiner W. 2009]

Tabelle 13: HTA bei Medizinprodukten

5.3.4 Die Motivation zum prospektiven HTA

Im Rahmen der Allokation limitierter Ressourcen muss sich das Gesundheitswesen im Laufe des Entwicklungsprozesses einer Technologie im Wesentlichen den folgenden drei Fragen stellen [Hoomans T., Fenwick E.A.L., Palmer S. & Claxton K. 2009]:

- Die primäre Fragestellung fokussiert auf den Nutzen einer Technologie, welche die Erstattungsentscheidung bedingt. Da für die meisten Indikationen bereits Versorgungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, wird eine Bewertung hier vor allem im Vergleich mit etablierten Methoden vorgenommen und das Ergebnis in Form eines Vergleichs der Techniken angegeben. Je nach Gesundheits(system) sind neben dem Nutzen auch die Kosten der Leistungserbringung zu betrachten. Die Ergebnisse im Vergleich zu etablierten Techniken werden zum Beispiel anhand von inkrementellen Kosten-Nutzwert-Diagrammen dargestellt.
- Eine weitere Frage fokussiert auf die Identifikation des Entwicklungs- und Forschungsbedarfs im Zusammenhang der Technologieentwicklung, um die bis zur Marktreife aufzubringenden Ressourcen abschätzen zu können.
- Die letzte Fragestellung betrifft die Implementierung der Gesundheitstechnologie im Nutzungskontext. Dabei sind verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel der Zugang zur Technologie, der Ausbildungsbedarf oder die Akzeptanz des Produktes durch die Organisation zu berücksichtigen. Daher ist es notwendig, Strategien zur Implementierung neuer Technologien zu entwickeln.

Wie im Kapitel 5.3.2 dargestellt, ist die Datenlage vor und während der Markteinführung begrenzt, das heißt die Entscheidungen sind nur mit erheblicher Unsicherheit zu beantworten. Andererseits kann das „Warten“

auf belastbare Daten für ein komplexes Assessment ebenfalls unerwünschte Konsequenzen für unterschiedliche Interessenvertreter nach sich ziehen:

- Eine potentiell (kosten)effektive Technologie wird der Routineversorgung vorenthalten, beispielsweise im ambulanten, GKV-finanzierten Versorgungssektor;
- eine potentiell nicht (kosten)effektive oder unsichere Technologie wird in die Routineversorgung etabliert, beispielsweise im stationären Versorgungssektor;
- die Hersteller einer nicht (kosten)effektiven Technologie haben finanzielle Einbußen, beispielsweise bei Versagen der Erstattungszusage.

Ein Lösungsansatz ist die Technologiebewertung nach den relevanten HTA-Dimensionen bereits in frühen Stadien des Entwicklungsprozesses und deren sukzessive Anpassung an die mit steigender Markterfahrung zunehmende Datenlage. In frühen Entwicklungsstadien fehlende Daten werden dabei substituiert durch Daten von Referenzverfahren und aus Schätzungen. Je besser die Übereinstimmung der in der Entwicklung befindlichen Gesundheitstechnologie mit dem Referenzverfahren, desto geringer die Unsicherheiten. Beispielsweise gibt es in den skandinavischen Ländern flächendeckende Endoprothesenregister, die auf eine mehrjährige (> 25 Jahre), vollständige Dokumentation von Endoprothesenimplantationen einschließlich Indikationsstellung, Patientencharakteristika, technischer Informationen zum verwendeten Modell, zur Operationstechnik, Begleitbehandlung und Ergebnis verfügen.²² Auf der Grundlage solcher Daten können für technische oder prozedurale Weiterentwicklungen zunächst Schätzungen der zu erwartenden Ergebnisse vorgenommen werden, die im Zuge wachsender Erkenntnisse von realen Daten bestätigt oder korrigiert werden.

Für die sukzessive Fortschreibung der Technologiebewertung wird ein iterativer Prozess vorgeschlagen, in welchem die Ergebnisse der vorangegangenen Bewertung verwendet werden. Eine **entwicklungsbegleitende Technologiebewertung** kann nicht nur für die Steuerung der weiteren Technologieentwicklung genutzt werden, sondern hilft auch durch Identifikation von „Informationslücken“ beim Design notwendiger Studien zur Verbesserung der Datenlage [Sculpher M., Drummond M & Buxton M 1997].

Die wesentlichen Interessenten für solche prospektiven Assessments sind die Hersteller von Medizinprodukten, um die Entwicklungsprozesse besser steuern zu können und die mit der Technologieentwicklung verbundenen Risiken reduzieren zu können. Auch zur Abschätzung der Marktdurchdringung und Priorisierung von Produkt-Entwicklungs-Plänen können die Hersteller die entwicklungsbegleitende Technologiebewertung einsetzen [Dong H & Buxton M. 2006]. Des Weiteren bietet sich wissenschaftlichen Einrichtungen, welche aktiv sind im Bereich der angewandten Grundlagenforschung von Gesundheitstechnologie, mit der entwicklungsbegleitende Technologiebewertung eine Möglichkeit zur frühzeitigen Identifikation des Forschungsbedarfs im Vergleich zu bestehenden Techniken [Vallejo-Torres L., Steutena L.M.G., Buxtona M.J., unter anderem 2008].

5.4 Die entwicklungsbegleitende Technologiebewertung

Die Qualität eines entwicklungsbegleitenden Assessments ist abhängig von der Qualität und insbesondere dem Evidenzgrad der Informationen, die im jeweiligen Entwicklungsstadium einer Technologie zur Verfügung stehen. Daten zur klinischen Wirksamkeit und Kosten-Effektivität stehen jedoch entwicklungsbegleitend

²² <http://www.jru.orthop.gu.se>

naturgemäß nur in Form von Studien niedriger Evidenzklasse zur Verfügung. Gleichzeitig sind zu bestimmten Zeitpunkten eines Entwicklungsprozesses Entscheidungen notwendig, die eine möglichst hohe Evidenz erfordern.

In Abhängigkeit der Entwicklungsphase ist dieser Konflikt mehr oder weniger stark ausgeprägt. Grundsätzlich gilt dabei: Je früher im Entwicklungsprozess Entscheidungen getroffen werden müssen, einen desto geringeren Evidenzgrad haben die zur Verfügung stehenden Daten und desto mehr Annahmen müssen bei der Adaption vorhandener Daten vergleichbarer Versorgungsmöglichkeiten getroffen werden. Drei wesentliche Fragestellungen sind hierbei von Bedeutung:

- In welchen Entwicklungsphasen werden die jeweiligen Entscheidungen getroffen?
- Welche Informationen stehen in den einzelnen Entwicklungsstufen zur Verfügung?
- Mit welcher Sicherheit lassen sich auf dem Boden der zur Verfügung stehenden Informationen Aussagen zu den HTA-Dimensionen machen?

In der **frühen Phase** einer Technologieentwicklung (Idee und Konzeption) stehen klinische und ökonomische Daten kaum zur Verfügung. Der Hersteller muss zu diesem Zeitpunkt eine Richtung fokussieren, in die die Entwicklung einer Technologie vorangetrieben wird. Dies ist vor allem dann von großer Bedeutung, wenn eine Applikation für unterschiedliche Settings oder unterschiedliche Indikationen verwendet werden kann.

Zur Unterstützung dieser Richtungsentscheidungen werden die verfügbaren Informationen zum fraglichen Indikationsbereich und zu den Limitationen der derzeitigen Versorgungsmöglichkeiten – beispielsweise bezüglich Verfügbarkeit, Sicherheit, Wirksamkeit, Kosten, organisatorischer Einbettung, Anwender- und Patientenpräferenzen – herangezogen. Die Bewertung kann in Form von **Literaturübersichten** erfolgen und durch **administrative Informationen** (zum Beispiel der Gesundheitsberichterstattung des Bundes) und **Primärdaten** (zum Beispiel aus Experteninterviews) ergänzt werden. Um in dieser frühen Entwicklungsphase die Veränderung der Daten für die neue Technologie abschätzen zu können, müssen vor allem **Expertenmeinungen** hinzugezogen oder Annahmen getroffen werden, die einer hohen Unsicherheit unterliegen.

In der **mittleren Entwicklungsphase** (technische Entwicklung bis hin zur klinischen Prüfung/Bewertung) steht bereits eine geringe Anzahl von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten und initialer Kostenschätzungen, meist unter Studienbedingungen, zur Verfügung (siehe auch Kapitel 5.5.2). Eine Fokussierung liegt hier auf der Dimension der Sicherheit, die im Rahmen der Konformitätsbewertung dargelegt werden muss, sowie auf dem Machbarkeitsnachweis (proof of concept) der zum Einsatz kommenden Technologie. Das Ergebnis dieser Entwicklungsphase sollte die Marktzulassung des Medizinproduktes sein. Ein erhöhter Grad der Unsicherheit ist hier vor allem durch die meist kleinen Patientenzahlen und kurze Beobachtungszeiträume gegeben [Hartz S. & John J. 2008], weiterhin durch die Einschränkung der berücksichtigten Randbedingungen der Studienanordnung.

Zu diesem Zeitpunkt ist es das Ziel, sowohl auf der Kosten- als auch auf der Nutzenseite Schlüsselparameter zu identifizieren, die die Ergebnisse in den verschiedenen Bewertungsdimensionen maßgeblich beeinflussen und durch Festlegung des zukünftigen Forschungsbedarfs die bestehende Unsicherheit gezielt zu verringern. Da neue Daten nicht in umfangreicher Form und für alle Parameter vorliegen, müssen auch hier **Expertenbefragungen** und **Annahmen** für die Bewertung herangezogen werden.

In der **Phase der Markteinführung** hat das Produkt die Marktzulassung bereits erlangt, Entscheidungen betreffen vor allem die Aufnahme in die Routineversorgung und in vielen Fällen die Erstattungsfähigkeit

durch die (gesetzlichen) Krankenversicherer. Die Aufnahme einer innovativen Technologie in den Leistungskatalog der GKV kann, in Abhängigkeit der Sektoren, über verschiedene Wege erfolgen.

Im stationären Bereich gilt der Verbotsvorbehalt, nach dem innovative Medizinprodukte grundsätzlich eingesetzt werden dürfen, solange der G-BA die entsprechende Leistung nicht explizit von der Finanzierung ausschließt (§ 137c Abs. 1 SGB V). Um stationäre Leistungen zum Beispiel über eine neue DRG, ein Entgelt (nach Anlage 2-6 der Fallpauschalenvereinbarung), oder als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB nach §6 Abs. 2 KHEntgG) vergüten zu können, muss immer auch nachgewiesen werden, dass die Leistung mit bestehenden Fallpauschalen und Zusatzentgelten nicht sachgerecht abgebildet werden kann.

Im ambulanten Sektor hingegen gilt der Erlaubnisvorbehalt, der den umgekehrten Fall beschreibt. Hierbei dürfen Leistungen zulasten der gesetzlichen Krankenkassen erst dann erfolgen, wenn sie vom G-BA als verordnungsfähig zugelassen sind (§ 135 Abs. 1 SGB V).

Eine Übersicht über die Einführungsmöglichkeiten innovativer Technologien in die GKV-finanzierte Versorgung ist in Abhängigkeit der sektoralen Besonderheiten in Tabelle 14 dargestellt. Sektorübergreifend können, über die hier erwähnten Einführungsmöglichkeiten hinaus, auch Einzelfallentscheidungen durch individuelle Anträge zu einer Erstattung führen. Diese gelten zwar nur für den jeweiligen Einzelfall, können aber im Sinne eines Frühwarnsystems für Innovationen eingesetzt werden.

In der Phase der Markteinführung liegen **Daten in einer stark heterogenen Form** vor. Neben Studien mit zum Teil hoher Evidenz, die je nach Art des Medizinproduktes und methodischer Zugänglichkeit zum Beispiel als randomisiert, kontrollierte Studie (RCT) vorliegen, finden sich auch hier Parameter, die zum Beispiel mit Hilfe von **Expertenbefragungen** bewertet werden müssen. Begründet ist dies in dem meist stark spezifizierten Design der RCTs und dessen Ergebnisse [Vallejo-Torresa L., Steutena L.M.G., Buxtona M.J., unter anderem 2008]. Auf Grund der starken Heterogenität der Evidenz ist es in dieser Entwicklungsphase wichtig, den Grad der Unsicherheit einzelner Informationen darzustellen und in der Bewertung zu berücksichtigen.

Welche Informationen zu welchem Zeitpunkt erhoben werden können und sollten, ist Gegenstand der im nachfolgenden Kapitel vorgeschlagenen „Reporting Guideline“.

Stationär	Ambulant
OPS-Klassifizierung durch die Beantragung beim DIMDI	Positive Entscheidung durch den G-BA
Anpassung des DRG-Systems durch das InEK (Vorraussetzung ist das Vorhandensein eines OPS-Schlüssels)	Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V
Entgelte und Sonderentgelte nach Anlage 2-6 der Fallpauschalenvereinbarung	
Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) nach §6 Abs. 2 KHEntgG	
Einführung über Landes-, Industrie- und Eigenmittel	
Modellvorhaben nach §§ 63 ff SGB V	
Integrierte Versorgungskonzepte nach §§ 140a ff SGB V oder Disease Management Programme (DMP) bei der Behandlung chronischer Erkrankungen nach § 137 f und g SGB V	
Antrag zur Aufnahme in den Hilfsmittelkatalog bei den Spitzenverbänden der Krankenkassen nach § 139 Abs. 3 SGB V	

Quelle: In Anlehnung an [Neumann U., Hagen A., & Schönermark M.P. 2007]

Tabelle 14: Einführungsmöglichkeiten innovativer Technologien in das GKV-System



5.5 Reporting Guideline

5.5.1 Was ist eine Reporting Guideline?

Unter „Reporting Guidelines“ werden Vorschläge verstanden, welche Elemente wissenschaftlicher Publikationen enthalten sollten, um höchstmögliche Klarheit, Vollständigkeit und Transparenz der Berichte zu erreichen. Die älteste „Reporting Guideline“ wurde 1999 von einer Arbeitsgruppe von Herausgebern wissenschaftlich-medizinischer Fachzeitschriften publiziert und bezog sich auf das Berichten von systematischen Literaturübersichten [Moher D., Cook D.J., Eastwood S., unter anderem 1999] [Moher D., Schulz K.F. & Altman D.G. 2001]. Es folgten Leitlinien zur Strukturierung von randomisierten kontrollierten Studien [Altman D.G., Schulz K.F., Moher D., Egger M., Davidoff F., Elbourne D., Gøtzsche PC. & Lang T. 2001], von diagnostischen Studien [STARD (2) 2003] und Beobachtungsstudien [von Elm E., Altman DG., Egger M., unter anderem 2007]. Eine Sammlung von „Reporting Guidelines“ ist auf der Webseite des EQUATOR Netzwerks zu finden (www.equator.org)

Reporting Guidelines geben Studienautoren Anleitung zur Strukturierung von Publikationen, fragen hierbei aber regelmäßig Qualitätsmerkmale von Studien ab und können auf diese Weise auch, sofern sie zu einem frühen Zeitpunkt konsultiert werden, indirekt die Planung von Studien unterstützen. Für Peer-Reviewer (Gutachter) und Leser bieten nach den Reporting Guidelines aufgebaute Publikationen den Vorteil, dass die relevanten Informationen in der Publikation einfach aufzufinden sind und dass die Qualität der zugrunde liegenden Studie verhältnismäßig einfach zu bewerten ist. Gebräuchliche Reporting-Guidelines sind im Checklistenformat, als Flussdiagramm oder auch in Textform publiziert.

5.5.2 Reporting Guideline für ein entwicklungsbegleitendes HTA

Zeitpunkt, Perspektive, Methoden und Prozess für die Bewertung von in Entwicklung befindlichen Technologien ist Gegenstand verschiedener Forschungsprojekte und -ansätze, ohne dass bisher ein „Best Practice Modell“ konsentiert werden konnte (zum Beispiel www.match.ac.uk). Bei Betrachtung der HTA-Dimensionen wird jedoch klar, dass sich einige Fragestellungen bereits im frühen Entwicklungsstadium mit einiger Sicherheit bearbeiten lassen, andere hingegen nicht oder nur mit hoher Unsicherheit (insbesondere Wirksamkeits- und Sicherheitsfragestellungen, die auf Daten aus klinischen Studien angewiesen sind). Partielle Bewertungen beziehungsweise iterative Bewertungen [Sculpher M., Drummond M & Buxton M 1997] in frühen Entwicklungsstadien bieten jedoch die Chance, im Sinne eines translationalen Entwicklungsmodells [Kristensen F.B., Horder M. & Poulsen P.B. 2001] die Technologieentwicklung zu beeinflussen. Außerdem können frühe Bewertungen herangezogen werden, um die Rahmenbedingungen für klinische Studien und Postmarketing-Studien festzulegen.

Tabelle 15 gibt eine Übersicht, welche Aspekte aus den neun HTA-Dimensionen sich zu welchem Entwicklungsstand einer Technologie bearbeiten lassen. Die Übersicht wurde erstellt aus der Entscheidungsträgerperspektive (Einführung einer Technologie in ein Versorgungssystem), jedoch nicht spezifisch für eine spezifische Entscheidungssituation im bundesdeutschen Kontext. Ist ein konkreter Entscheidungsbedarf zu decken, ist das Modell entsprechend anzupassen.

Weiterhin sind gegebenenfalls Modifikationen und Ergänzungen in Anpassung an den besonderen Informationsbedarf anderer Interessenvertreter (zum Beispiel Hersteller, Patienten, Leistungsanbieter) denkbar. Dies könnte auch die Einbringung weiterer Bewertungsdimensionen (zum Beispiel Gebrauchstauglichkeit) beinhalten.

	Entwicklungsphasen			
	I (Idee + Konzeption)	II (technische Entwicklung)	III (klinische Prüfungen)	IV (Postmarketing)
Beschreibung der Technologie				
technische Beschreibung	+	+++	+++	+++
Beschreibung des strukturellen Einsatzkontext	+	+	++	+++
Strukturelle Bedingungen für ein Monitoring	+	+	++	+++
Krankheitsbild und Versorgung				
Krankheitslast (Krankheitsbild, -schwere, -häufigkeit), Verläufe, relevante Endpunkte	+++	+++	+++	+++
Spezifische Zielgruppen	+++	+++	+++	+++
Derzeit etablierte Versorgungsmodalitäten	+++	+++	+++	+++
Sicherheit				
Art, Konsequenzen, Zeithorizont, Häufigkeit unerwünschter Wirkungen	-	-	+	+++
Vergleich mit alternativen Versorgungsmodalitäten	-	-	+	+++
Wirksamkeit				
Art, Konsequenzen, Zeithorizont, Häufigkeit erwünschter Wirkungen	Annahmen/ Extrapolation	Annahmen/ Extrapolation	++ (unter Studienbedingungen)	+++ (unter Routinebedingungen)
Vergleich mit alternativen Versorgungsmodalitäten	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	++	+++
Nutzenbetrachtung*	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	++ (unter Studienbedingungen)	+++ (unter Routinebedingungen)
Kosten				
Art und Menge der Ressourcenverbräuche, direkte Kosten	Annahmen/ Extrapolation	Annahmen/ Extrapolation	++	+++
Art und Menge von Produktionsausfällen, indirekte Kosten	Annahmen/ Extrapolation	Annahmen/ Extrapolation	+	++
intangibile Kosten	-	-	++	++
Kosten-Nutzen-Relation	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	++ (unter Studienbedingungen) Modellierungen	++ (unter Routinebedingungen) Modellierungen
Vergleich mit alternativen Versorgungsformen (z. B inkrementelle Kosten-Nutzen-Relation)	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	Annahmen/ Extrapolation Modellierungen	++ (unter Studienbedingungen) Modellierungen	++ (unter Routinebedingungen) Modellierungen
Organisatorische Aspekte				
Personelle, infrastrukturelle Voraussetzungen	-	+	++	+++
Akzeptanz, Einbettung in Versorgungsabläufe aus Patienten- / Anwendersicht	-	+	+	+++
Informationsbedarfe	+	+	++	+++
Regelung der Zugänglichkeit	-	+	++	+++
Vergleich mit alternativen Versorgungsformen	-	+	++	+++
Soziale Aspekte				
Versorgungsrelevante soziale Erfordernisse und Konsequenzen	-	+	++	+++
Psychologische Konsequenzen	-	+	++	+++
Vergleich mit alternativen Versorgungsformen	-	+	++	+++
Ethische Aspekte				
Interferenzen mit Menschenrechten, Menschenwürde, Überzeugungen	+	+	++	+++
Differierende Wahrnehmung von Nutzen und Schaden in unterschiedlichen Interessengruppen?	+	+	++	+++
Moral hazards	+	+	++	+++
Verteilungsgerechtigkeit	+	+	++	+++
Rechtliche Aspekte				
Produktentwicklung/ Markteinführung	++	++	++	++
Sozial-, Berufs-, Haftungsrecht	++	++	++	++

Legende: - Daten nicht verfügbar, + kaum verfügbar, ++ begrenzt verfügbar, +++ ausreichend verfügbar.
Quelle: modifiziert/ ergänzt nach EUNetHTA Core-Model, 2008; [Lühmann D. 2008]

Tabelle 15: Reporting Guideline

Wie jedes HTA ist auch bei innovationsbegleitenden HTA eingangs in der so genannten „**Policy Question**“ der Entscheidungskontext und die Fragestellung zu umreißen, die durch den HTA-Prozess informiert werden sollen. Die Policy Question umfasst weiterhin die Feststellung der Perspektive des Assessments, die Benennung der betroffenen Interessenvertreter und die Identifikationen der relevanten Bewertungsdimensionen.

Die erste Dimension der systematischen Bewertung bildet die ausführliche **Beschreibung der Technologie**. Hierzu gehören zunächst die technische Beschreibung der Technologie, Beschreibung ihrer Zweckbestimmung, Benennung von Hersteller/Entwickler und Beschreibung des Entwicklungsstandes. Diese Informationen sind zu dem Entwicklungsstadium der Technologie verfügbar, müssen aber entlang des Entwicklungsprozesses weitergeschrieben werden.

Die nächste Ebene der Technologiebeschreibung betrifft den technischen Nutzungskontext. Hier werden zum Beispiel künftige Nutzergruppen benannt sowie die geplante Einbindung der Technologie in bestehende Versorgungskontexte, infrastrukturelle Anforderungen, Ausbildungs- und Trainingsbedarf beschrieben. Auch diese Informationen sind bereits in frühen Entwicklungsstadien verfügbar und müssen fortgeschrieben werden. An dieser Stelle sollten auch bereits erste Überlegungen zu einem künftigen Monitoring des Technologieeinsatzes bedacht werden.

Auch „**Krankheitsbild und Versorgung**“ als die zweite Dimension der begleitenden Technologiebewertung hat eher beschreibenden Charakter. Hier ist darzustellen, welches Gesundheitsproblem der Technologieeinsatz adressiert. Die Darstellung umfasst die Darstellung der Krankheitslast anhand von Schwere und Häufigkeit, spezifische Zielgruppen und die derzeit verfügbaren Versorgungsmodalitäten. Diese Informationen sind, vorbehaltlich relevanter Entwicklungen, bei den alternativen Versorgungsmöglichkeiten, in jedem Stadium der Technologieentwicklung prinzipiell mit gleicher Validität zu erhalten.

Im Gegensatz zum konventionellen (ad hoc) HTA bietet das entwicklungsbegleitende HTA hier jedoch die Chance, fehlende Informationen zu generieren oder gezielt aufzuarbeiten (zum Beispiel die Bestimmung der Häufigkeit einer Symptomatik in einem bestimmten Versorgungskontext durch Analyse administrativer Datenbestände), die dann in der folgenden Assessmentphase zum Beispiel in Modellrechnungen eingebracht werden können.

Die Bewertungsdimension **Sicherheit** ist im HTA in erster Linie mit Patientensicherheit, in zweiter Linie mit Sicherheit für Anwender und weitere betroffene Personengruppen (zum Beispiel weitere Gesundheitsprofessionen, Angehörige) befasst. Zu bewerten sind Art, Konsequenzen, Zeithorizont und Häufigkeit unerwünschter Auswirkungen sowie ihr Vergleich mit den unerwünschten Konsequenzen alternativer Versorgungsmodalitäten. Sicherheitsinformationen stehen typischerweise in frühen Entwicklungsstadien gar nicht, oder nur als Schätzung, in weiteren Entwicklungsstadien partiell und mit Sicherheit erst nach breiter Implementation der Technologie unter Monitoringbedingungen, zur Verfügung.

Ähnliches gilt für die erwünschten Wirkungen, die „**Wirksamkeit**“ der bewerteten Technologie. Hier stehen in den frühen Phasen allenfalls Annahmen und Extrapolationen aus (klinischen) Experimenten beziehungsweise klinische Daten von Vorgängertechnologien zur Verfügung, die sich in Modellierungen (s. unten Exkurs) zur Schätzung der relevanten Parameter (hier: Nutzen = Abwägung erwünschter und unerwünschter Effekte) zusammenführen lassen. Valide Daten stehen frühestens nach Abschluss der klinischen Studien, zum **Nutzen** unter Alltagsbedingungen in der überwachten Postmarketingphase zur Verfügung.

Die **Kostenbetrachtung** umfasst die Erfassung der zum Technologieeinsatz erforderlichen Ressourcen nach Art und Menge, inklusive der entstehenden Kosten (direkte Kosten). Diese Daten stehen auch erst in fortgeschrittenen Entwicklungsstadien zur Verfügung, können in den frühen Stadien mit zunehmender Sicherheit abgeschätzt werden. Eine vollständige ökonomische Evaluation in Form einer Kosten-Nutzenbetrachtung erfordert weiterhin die Abschätzung der indirekten Kosten, wie sie beispielsweise durch Produktionsausfälle der erkrankten Individuen anfallen, und intangibler Kosten wie beispielsweise eine Verringerung der Lebensqualität der versorgten Individuen. Beide Parameter stehen in enger Verbindung zum Nutzen der Technologie und sind daher mit hoher Validität erst nach den klinischen Studien oder in der Postmarketingphase bestimmbar. In den früheren Phasen wird, wie bei der Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit, auf Schätzungen und Interpolationen zurückgegriffen.

Die Zusammenführung der Kostendaten mit den Nutzendaten kann mit einiger Sicherheit auch erst auf der Basis klinischer Ergebnisse erfolgen, ebenso der Vergleich mit alternativen Versorgungsformen. Die Kosten-Nutzen-Betrachtungen sind weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass der relevante Zeithorizont die Dauer von klinischen Studien bei weitem überschreitet, man denke nur an Technologien zur Früherkennung oder Prävention von Erkrankungen. Daher werden auch bei Vorliegen klinischer Daten Modellierungen (mit all ihren Unsicherheiten – siehe 5.6 Exkurs: Entscheidungsanalytische Modellierung) herangezogen, um die relevanten Fragen zu beantworten.

Die Bewertungsdimension „**organisatorische Aspekte**“ betrifft die Aspekte, die mit der Einbettung der Technologie in den Versorgungskontext zu tun haben. Sie betreffen einerseits technische/administrative Fragen, aber andererseits auch personelle Implementationsbarrieren wie mangelnde Akzeptanz, Zugänglichkeit oder Informationsbedarfe. Insbesondere diese Dimension lässt sich um Fragestellungen, die aus Entwicklerperspektive von Bedeutung sind, erweitern. Daten zu organisatorischen Aspekten werden im Zuge der Produktentwicklung sukzessive vermehrt verfügbar.

Die Dimension „**soziale Aspekte**“ analysiert die Interaktionen des Patienten mit seinem sozialen Umfeld im Kontext der Technologieanwendung (vor, während und nach Technologieeinsatz). Neben versorgungsrelevanten Aspekten wie Vorbereitung, Nachbereitung und Nachsorge, Unterstützungsbedarf, finanzielle Auswirkungen kommen auch psychologische Aspekte wie Beeinflussung von Selbstwahrnehmung, Selbstwirksamkeit und Beziehungsfähigkeit im weitesten Sinne zur Sprache. Informationen zu sozialen Aspekten werden im Verlauf der Produktentwicklung vermehrt verfügbar, erfordern häufig aber auch die Generierung von Primärdaten, beispielsweise mittels Patienten-, Angehörigen- oder Anwenderinterviews.

Neben der Feststellung, dass der gesamte HTA-Prozess nicht wertfrei erfolgt (Bestimmung von relevanten Dimensionen, Zielgrößen; adäquaten Studiendesigns, Kosteneffektivitätsschwellen etc.) und somit Potential für ethische Diskussion bietet, sollen in der Dimension „**ethische Aspekte**“ Eigenschaften der Technologie beziehungsweise des Technologieeinsatzes angesprochen werden, die potentiell mit den Grundprinzipien der Medizinethik beziehungsweise gesellschaftlich akzeptierten moralischen Grundwerten interferieren. Hierzu hat sich kein methodischer Ansatz durchsetzen können, so dass vorgeschlagen wird, sich bei der Bewertung an einer „Checkliste“ zu orientieren, die die relevanten Aspekte abfragt. Wichtig ist dabei, die Positionen unterschiedlicher Interessenvertreter miteinander abzugleichen. Informationen und Daten zur Bearbeitung dieser Aspekte werden ebenfalls im Zuge der Technologieentwicklung vermehrt verfügbar. Aber wie in der sozialen Dimension wird es hier erforderlich, direkt Positionen und Werthaltungen von den betroffenen Interessengruppen einzuholen.

In der Dimension „**rechtliche Aspekte**“ ist einerseits der Abgleich mit gesetzlichen Vorschriften zur Produktentwicklung und Markteinführung vorzunehmen, andererseits die Einhaltung von sozialrechtlichen, berufsrechtlichen und haftungsrechtlichen Vorgaben im Zuge der Technologieanwendung zu prüfen.

Beispiele dafür sind Datenschutzbestimmungen, Aufklärungs- und Einwilligungspflicht und Schweigepflicht. Die rechtlichen Aspekte begleiten den gesamten Prozess der Produktentwicklung, allerdings werden in unterschiedlichen Phasen unterschiedliche Aspekte relevant.

5.6 Exkurs: Entscheidungsanalytische Modellierung

5.6.1 Hintergrund

Die Entscheidungsanalyse ist ein weit verbreiteter systematischer Ansatz zur Entscheidungsfindung, der für Fragestellungen unterschiedlicher Disziplinen, wie der Betriebswirtschaft oder dem Ingenieurwesen Anwendung findet [Raiffa H. & Schlaifer R. 1959]. Überall dort, wo Entscheidungen unter Unsicherheit getroffen werden, stellt die Entscheidungsanalyse mögliche Konsequenzen eines Entscheidungsproblems dar, um Entscheidungsträger zu informieren.

Das Ziel der Entscheidungsanalyse im Kontext der Allokationsentscheidungen des Gesundheitswesens ist die Wahl der optimalen Alternative, durch Abwägung zum Einen der möglichen Effekte, wie dem medizinischen Nutzen und der Risiken, und zum Anderen der Kosten [Siebert U. 2005]. Dabei können neben therapeutischen und diagnostischen Interventionen auch vollständige Versorgungsstrategien betrachtet werden. Im Rahmen der Entscheidungsanalyse werden Effekte immer im Vergleich zu mindestens einer Alternative, meist zur etablierten Standardmethode, dargestellt. Durch Division aus Kosten und Effektivität, zum Beispiel einem Wert für die Lebensqualität, wird ein einheitlicher Wert, die Kosteneffektivität generiert. Diese beschreibt die zusätzlichen Kosten und Effekte, die unter Verwendung der Technologie erzielt werden [Wasem J. & Hessel F. (2000)].

Ein Werkzeug der Entscheidungsanalyse ist die Modellierung, die strukturelle Rahmenbedingungen und interventionsbedingte Effekte innerhalb eines mathematischen Modells zusammenführt [Briggs A., Claxton K. & Sculpher M. 2006]. Das meist komplexe Entscheidungsproblem wird in einem Modell in vereinfachter Form dargestellt. Zur Berechnung der Kosteneffektivität werden zustandsabhängige Daten zum Beispiel in Form von Kosten und Lebensqualität benötigt, deren Abhängigkeiten als Übergangswahrscheinlichkeit abgebildet werden. Die hierzu benötigten Informationen können sowohl mit Hilfe von Datenerhebungen (Primäre Daten) als auch durch einen Desk Research (Sekundäranalyse) ermittelt werden. Auf diese Weise können die Daten anderer Grundlage, wie zum Beispiel epidemiologische Studien, in die Modellierung einfließen.

5.6.1.1 Stellenwert der Modellierung

Im internationalen Umfeld stellen Modellierungen akzeptierte Standardtechniken dar, um Entscheidungen im Gesundheitssystem bei komplexen Fragestellungen und einer Vielzahl unterschiedlicher Datenquellen zu informieren. So spricht sich beispielsweise das NICE in seinen Guidelines schon seit 2004 für die Anwendung entscheidungsanalytischer Modellierung aus [NICE 2008]. Die Akzeptanz der Modellierung als Standardmethode ist in Deutschland in diesem Maße noch nicht gegeben. In dem 2009 veröffentlichten Methodenpapier des IQWiG wird der Modellierung vor allem eine unterstützende Funktion zugewiesen [IQWiG 2009].

Die Modellierung in einer gesundheitsökonomischen Evaluation gewinnt immer dann an Bedeutung, wenn bestimmte Merkmale eines Entscheidungsproblems auftreten [Briggs A., Claxton K. & Sculpher M. 2006]:

1. Um alle Effektwerte berücksichtigen zu können, stützt sich die vorhandene Evidenz auf unterschiedliche nationale und internationale Quellen mit heterogenem Evidenzgrad.
2. Daten der unterschiedlichen Alternativen stammen nicht aus einer Studie, sondern müssen aus unterschiedlichen Studien zusammengebracht werden.
3. Der zu betrachtende Zeithorizont, in dem interventionsbedingte Ereignisse stattfinden, die sich auf die Kosteneffektivität auswirken können, ist von langfristiger Natur.
4. Die Parameterunsicherheit der vorhandenen Evidenz bedingt eine Entscheidungsunsicherheit im Hinblick auf die ermittelten Ergebnisse.

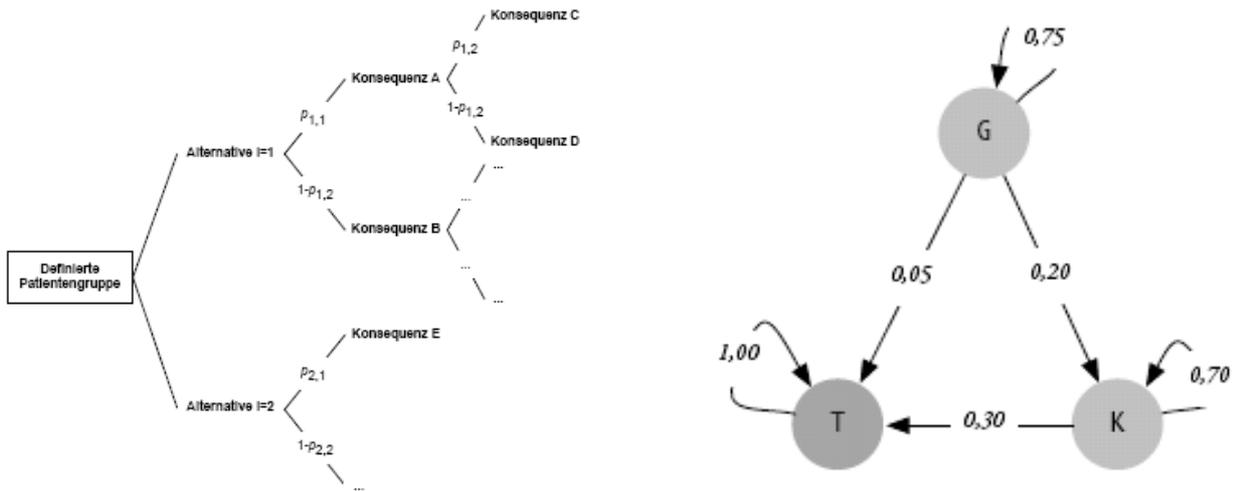
Da diese Merkmale zum Zeitpunkt der Entwicklung eines Medizinproduktes in ausgeprägter Form vorliegen, kann die Modellierung vor allem im Zusammenhang entwicklungsbegleitender Evaluationen neben epidemiologischen Analysen und Expertengutachten einen hohen Stellenwert einnehmen [Wörz M., Perleth M., Schöffski O. & Schwartz F.W. 2002].

Die Kosteneffektivität stellt jedoch lediglich eine der unterschiedlichen HTA-Dimensionen dar. Aus diesem Grund kann der Entscheidungsprozess durch die entscheidungsanalytische Modellierung lediglich unterstützt, nicht aber determiniert werden. Für die frühzeitige Anwendung der Modellierung im Rahmen der Produktentwicklung muss bei der Interpretation der Ergebnisse somit immer auch berücksichtigt werden, dass die Modellierung in keinem Fall die empirische Überprüfung ersetzen kann [Sculpher M.J., Claxton K., Drummond M. & McCabe C. 2006].

5.6.1.2 Methodik

Bei der Modellierung eines konkreten Entscheidungsproblems können unterschiedliche Modelltypen verwendet werden. Im Wesentlichen wird zwischen dem **Entscheidungsbaum** und dem **Markov-Modell** unterschieden, die in Abbildung 11 exemplarisch dargestellt sind. Das für kurze Beobachtungszeiträume verwendete Entscheidungsbaumverfahren beinhaltet die visuelle Darstellung möglicher Konsequenzen, die aus der Anwendung einer Technologie resultieren können. Die möglichen Ereignisse werden hierbei mit den dazugehörigen Parametern als Verzweigung einer Baumstruktur dargestellt. Betrachtet man hingegen längere Zeiträume, ist die Anwendung eines Markov-Modells angezeigt. Bei einem Markov-Modell durchlaufen die Patienten verschiedene, sich gegenseitig ausschließende Gesundheitszustände in zuvor festgelegten Zeitintervallen. Neben der Betrachtung langer Zeiträume werden in einem Markov-Modell die folgenden Aspekte abgebildet, die bei der Modellierung mittels Entscheidungsbaum nicht berücksichtigt werden können [Wendland G. 2001]:

- Parameter, die sich über den Beobachtungszeitraum verändern, wie zum Beispiel eine altersabhängige Mortalitätsrate
- Relevante Ereignisse können mehrmals auftreten
- Der Zeitpunkt, wann ein Ereignis auftritt, spielt eine Rolle (time-to-event)



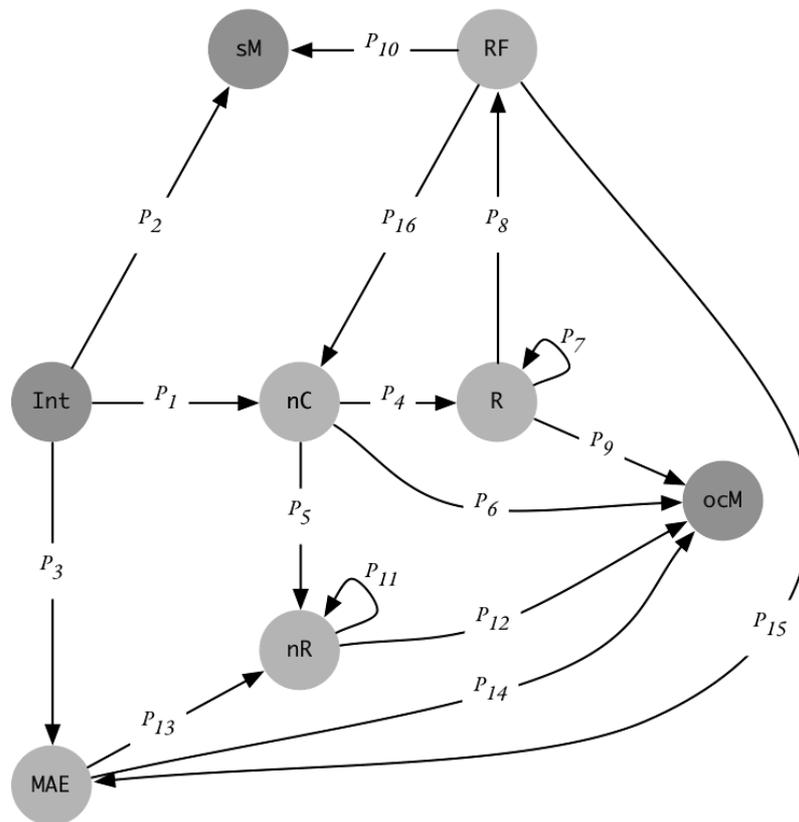
Darstellung eines Entscheidungsbaums (links), mit den Alternativen i und den Konsequenzen A-E, und Abbildung eines einfachen Markov-Modells mit den Gesundheitszuständen Gesund (G), Krank (K) und Tod (T) und die mit Wahrscheinlichkeiten angegebenen Übergänge zwischen den Zuständen.

Quelle: [Siebert U., Mühlberg & Schöffski 2002]

Abbildung 11: Exemplarische Darstellung Entscheidungsbaum und Markov-Modell in Anlehnung an

Ein Beispiel für die entwicklungsbegleitende Anwendung eines Markov-Modells, zur Berechnung der zusätzlichen Kosten und Nutzen von Innovationen, bietet das Forschungsprojekt OrthoMIT (minimal-invasive orthopädische Therapie), eines der Verbundprojekte im Rahmen der Leitvision SOMIT. Das Ziel von OrthoMIT ist die Entwicklung von Gesundheitstechnologien für die schonende, operative Therapie an der Wirbelsäule, der Hüfte und dem Knie.

Das in Abbildung 12 dargestellte Markov-Modell simuliert die Effekte der navigierten OrthoMIT-Kyphoplastie im Vergleich zur konventionellen Kyphoplastie und bildet die möglichen Gesundheitszustände in einem logischen Zusammenhang ab. Die einzelnen Zustände werden dabei mit Kosten und Nutzwerten hinterlegt, während die Übergänge zwischen den Zuständen mit Übergangswahrscheinlichkeiten beschrieben sind. Die unterschiedlichen Parameter werden auf Grundlage der Literatur oder öffentlichen Katalogen, wie zum Beispiel dem DRG-Browser, der für die Ermittlung der Kosten herangezogen wird, festgelegt [Hoppe T, Elfring R, Zimolong A, Becker K 2008] [Hoppe T, Neukirch B, Zimolong A 2009].



Int = Intervention. MAE = Major Adverse Event. nC = no Complication. nR = no Relief. ocM = other-case Mortality. R = Relief. RF = Refracture. sM = specific Mortality. Die dunkel- und hellgrauen Kreise stellen die Gesundheitszustände dar. Die Pfeile mit P1 – P16 repräsentieren die Übergangswahrscheinlichkeiten. Die dunkelgrauen Kreise symbolisieren den Startzustand Int der Intervention und die absorbierenden Zustände sM für interventionsbedingte Mortalität und ocM für die sonstige Mortalität. Die grauen Zustände stehen für den komplikationslosen Zustand nC, dem Zustand einer komplikationsbehafteten Intervention MAE, dem Zustand für längerfristigen Therapieerfolg R, der Zustand nR, in dem ein Therapieerfolg ausbleibt und dem Zustand einer Refraktur RF.

Abbildung 12: Markov-Modell zur Kyphoplastie

Innerhalb der Modelltypen können wiederum verschiedene Analyseformen angewandt werden. Hierbei wird beispielsweise zwischen der **Kohortensimulation** und der **Mikrosimulation** unterschieden. Bei der Simulation auf Kohortenebene wird eine Gruppe mit charakteristischen Eigenschaften wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsstatus betrachtet. Kohortenmodelle arbeiten vor allem mit Durchschnittswerten, die eine Gesamtbetrachtung ermöglichen. Sie lassen aber keinen Rückschluss auf den einzelnen Patienten zu [Brennan A., Chick S.E. & Davies R. 2006]. Mikrosimulationsmodelle, meist in Form einer „Markov Chain Monte Carlo“-Simulation (MCMC), erfüllen diese Forderung, indem sie eine große Anzahl einzelner Personen über den Zeithorizont des Modells betrachten. Unter Verwendung der hierbei erzeugten Zusatzinformationen kann durch Berechnung der durchlaufenden Anzahl von Zyklen zum Beispiel die individuelle Lebenszeit eines einzelnen Individuums bestimmt werden [Beck J.R. & Pauker S.G. 1983].

Je nach Entscheidungsproblem können auch andere Modelltypen sinnvoll sein, wie die Discrete Event Simulation (Diskrete Ereignissimulation) oder Transmissionsmodelle. Während bei der Discrete Event Simulation der Fokus auf der Gewinnung detaillierter Informationen eines einzelnen Individuums liegt [Briggs A., Claxton K. & Sculpher M. 2006], finden Transmissionsmodelle meist bei der Modellierung von Infektionskrankheiten Anwendung, da sie die Übertragungsdynamik der Krankheitserreger abbilden können.

Um für ein definiertes Entscheidungsproblem aus der Vielzahl der Modellierungstechniken einen angemessenen Modelltyp auszuwählen, bietet die Literatur einige Hilfestellungen an [Barton P., Bryan S. &

Robinson S. 2004]. Brennan et al. 2006 beantwortet diese Fragestellung beispielsweise mit einem Klassifizierungssystem, indem über die Gewichtung verschiedener Aspekte, wie dem Faktor Zeit oder die Heterogenität der Patienten, die im Modell berücksichtigt werden sollen, ein Modelltyp ermittelt wird.

5.6.1.3 Das Problem der Unsicherheit

Wie bereits zu Beginn des Kapitels erläutert, gewinnt das Thema der Unsicherheit an Bedeutung, je früher sich eine Technologie zum Zeitpunkt des Assessments, im Entwicklungsprozess befindet. Briggs et al. unterscheiden dabei unterschiedliche Formen der Unsicherheit. Die „Variability“ beschreibt eine Form der unvermeidbaren Unsicherheit, bei der Patienten mit gleichen Parametern zufallsbedingt einen unterschiedlichen Outcome erlangen können, während die „Heterogeneity“ die Unsicherheit auf Grund von Patientenmerkmalen wie Alter oder Geschlecht widerspiegelt. Um diese Form der Unsicherheit abzubilden, können Subgruppenanalysen, wie zum Beispiel die getrennte Betrachtung von Männern und Frauen, durchgeführt werden.

Eine für die Modellierung relevante Form der Unsicherheit ist die „Uncertainty“, die auf das Studiendesign der für die Modellierung verwendeten Studien zurück zu führen ist. „Uncertainty“ beinhaltet sowohl die Parameterunsicherheit der Kosten und Nutzenwerte, zum Beispiel auf Grund einer geringen Anzahl von Studienteilnehmern, als auch die Strukturunsicherheit des Modells. Strukturunsicherheit bezieht sich hierbei zum Beispiel auf die Anzahl der möglichen Gesundheitszustände oder deren Beziehung zueinander.

Uncertainty kann im Rahmen der **Sensitivitätsanalyse** abgebildet werden. Sie verfolgt das Ziel, die Stabilität der Entscheidung zu überprüfen und gleichzeitig die Parameter zu ermitteln, die einen besonders starken Einfluss auf das Ergebnis haben [Siebert U. & Kurth T. 2000]. Während bei der univariaten Sensitivitätsanalyse ein einzelner Wert variiert und dessen Auswirkung auf das Modellergebnis betrachtet wird, umfasst die multivariate Analyse die gleichzeitige Variation mehrerer Einzelparameter. Die umfassendste Form ist die probabilistische Sensitivitätsanalyse (PSA), bei der durch die gleichzeitige Darstellung aller unsicheren Werte, ein Gesamtbild über die Robustheit der Ergebnisse ermittelt wird [Briggs A., Claxton K. & Sculpher M. 2006]. Mit der Sensitivitätsanalyse wird also über die Abbildung der Parameterunsicherheit der Grad der Entscheidungsunsicherheit ermittelt. In vielen internationalen Guidelines gilt die PSA bereits als Methode der Wahl [NHS 2004].

Mit der Erkenntnis über die Unsicherheit der Entscheidung stellt sich auch die Frage nach dem Wert beziehungsweise dem Nutzen zusätzlicher Informationen (Value of Information = VOI) für das Modell [Sculpher M.J., Claxton K., Drummond M. & McCabe C. 2006]. Hierbei wird der erwartete Wert der (teilweise) perfekten Information (Expected Value of (Partial) Perfect Information = EV(P)PI) in Form von Geldeinheiten angegeben, um Entscheidungen über die Durchführung weiterer Forschungsaktivitäten zu informieren. Der Nutzen des VOI-Ansatzes wurde 2008 von Oostenbrink et al. untersucht. Hier wurde der EV(P)PI sowohl vor als auch nach der Durchführung einer gezielten Forschungsmaßnahme im Bereich der Nutzenwerte ermittelt, und eine starke Reduzierung des Wertes erreicht [Oostenbrink J.B., Al Maiwenn J., Oppe M. u.a 2008].

Findet die Modellierung zu einem frühen Zeitpunkt der Entwicklung statt, kann sie als Bestandteil eines iterativen Evaluationsprozesses (zum Beispiel [Sculpher M., Drummond M & Buxton M 1997] eingesetzt werden. Fokussiert wird hierbei meist die Anwendung von Berechnungsmethoden nach Bayes, die es möglich machen, die vorhandenen Modelle in späteren Bewertungsphasen mit Parametern der aktuell zur Verfügung stehenden Evidenz anzupassen [Vallejo-Torresa L., Steutena L.M.G., Buxtona M.J., unter

anderem 2008]. Auch das NHS stellt in einem methodischen HTA-Bericht den Bayes'schen Ansatz hervor, um Vorhersagen zum Medizinprodukt treffen zu können, Evidenz zu erzeugen und Studiendesign vorzunehmen.

5.6.2 Zusammenfassung

Um die Konsequenzen einer innovativen Maßnahme auch langfristig im Vergleich zur Standardmethode abzubilden, kann neben epidemiologischen Analysen und Expertengutachten auch die entscheidungsanalytische Modellierung, wie zum Beispiel die Markov-Methode herangezogen werden. Vorteil der Modellierung im Bereich des entwicklungsbegleitenden HTA ist die Analyse der Parameterunsicherheit, die vor allem in frühen Entwicklungsstadien stark ausgeprägt ist, und deren Auswirkung auf die Sicherheit der Entscheidung.

6 Glossar

AE

Adverse Event, siehe Unerwünschtes Ereignis

ADAMON

GCP-konformes Monitoring in nicht-kommerziellen IIT: Prospektive cluster-randomisierte Untersuchung studienspezifisch adaptierter Strategien für das Monitoring vor Ort in Kombination mit zusätzlichen qualitätssichernden Maßnahmen

AMG

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln – Arzneimittelgesetz

Audit

(DIN EN ISO 19011:2002): „systematischer, unabhängiger und dokumentierter Prozess zur Erlangung von Auditnachweisen und deren objektiver Auswertung, um zu ermitteln, inwieweit die Auditkriterien erfüllt sind“

Auditkriterien

(DIN EN ISO 19011:2002): „Satz von Verfahren, Vorgehensweisen oder Anforderungen, der als Referenz herangezogen wird.“

Auditnachweis

(DIN EN ISO 19011:2002): „Aufzeichnungen, Tatsachenfeststellungen oder andere Informationen, die für die Auditkriterien relevant und verifizierbar sind.“

Auditor

(DIN EN ISO 19011:2002): „Person mit der Qualifikation, ein Audit durchzuführen.“

AWMF

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (www.awmf.org)

BÄK

Bundesärztekammer (www.bundesaerztekammer.de)

BDSG

Bundesdatenschutzgesetz

BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de), siehe dort

BGB

Bürgerliches Gesetzbuch

BGBl

Bundesgesetzblatt (www.bgbl.de)

BMGS

Bundesministerium für Gesundheit und Soziales

BioStoffV

Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen - Biostoffverordnung

BMBF

Bundesministerium für Bildung und Forschung (www.bmbf.de)

BMG

Bundesministerium für Gesundheit (www.bmg.bund.de)

BMGS

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung; seit November 2005 als BMG geführt (www.bmgs.de)

BMJ

Bundesministerium der Justiz (www.bmj.bund.de)

BOB

Bundesoberbehörde(n)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

[MPG 2010, § 32]:

„(1) Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ist insbesondere zuständig für

1. die Aufgaben nach § 29 Absatz 1 und 3,
2. die Bewertung hinsichtlich der technischen und medizinischen Anforderungen und der Sicherheit von Medizinprodukten, es sei denn, dass dieses Gesetz anderes vorschreibt oder andere Bundesoberbehörden zuständig sind,
3. Genehmigungen von klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen nach den §§ 22a und 24,
4. Entscheidungen zur Abgrenzung und Klassifizierung von Medizinprodukten nach § 13“

CA

Certification Authority, im Rahmen einer PKI für die Überprüfung öffentlicher Schlüssel und Herausgabe zugehöriger Zertifikate verantwortlich

CE

Conformité Européenne (franz.): Kennzeichnung der Produktsicherheit nach EU-Recht

CE-Kennzeichnung

(Artikel 2 Nr. 20 Verordnung (EG) Nr. 765/2008):
„Kennzeichnung, durch die der Hersteller erklärt, dass das Produkt den geltenden Anforderungen genügt, die in den Harmonisierungsrechtsvorschriften der Gemeinschaft über ihre Anbringung festgelegt sind.“

CEN

Comité Européen de Normalisation, Europäisches Komitee für Normung (www.cenorm.be)

CHMP

Committee For Medicinal Products for Human Use

CIP

Clinical Investigation Plan, siehe Klinischer Prüfplan.

CONSORT

Consolidated Standards of Reporting Trials
(<http://www.consort-statement.org>)

CPAP

Continuous Positive Airway Pressure (Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck)

CPMP

Committee for Medicinal Products for Human Use

CRF

Case Report Form, siehe Prüfbogen

CRO

Contract Research Organisation

CT

Clinical Trial

DAHTA

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim DIMDI

DC

Dublin Core (siehe DCMI)

DCMI

Dublin Core Metadata Initiative (<http://dublincore.org>)

DFG

Deutsche Forschungsgemeinschaft (www.dfg.de)

DG

Direction Generale / Directorate General / Generaldirektionen der Europäischen Kommission
(http://ec.europa.eu/dgs_de.htm)

DGBMT

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE
(www.vde.com/de/fq/dgbmt)

Diagnosis Related Groups (DRG)

Klassifikationssystem, bei dem Patienten anhand verschiedener Merkmale, wie Diagnosen und der durchgeführten Prozeduren in Fallgruppen klassifiziert werden, die die ökonomische Fallschwere abbilden

DIHTA

Danish Institute for Health Technology Assessment

DIMDI

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (www.dimdi.de)
(§ 33 MPG):

„(1) Das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information richtet ein Informationssystem über

Medizinprodukte zur Unterstützung des Vollzugs dieses Gesetzes ein und stellt den für die Medizinprodukte zuständigen Behörden des Bundes und der Länder die hierfür erforderlichen Informationen zur Verfügung. Es stellt die erforderlichen Daten für die Europäische Datenbank im Sinne von „Artikel 10b der Richtlinie 90/385/EWG, Artikel 14a der Richtlinie 93/42/EWG und Artikel 12 der Richtlinie 98/79/EG zur Verfügung. Eine Bereitstellung dieser Informationen für nicht-öffentliche Stellen ist zulässig, soweit dies die Rechtsverordnung nach § 37 Abs. 8 vorsieht...“

DIMDIV

Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Medizinprodukte des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Verordnung – DIMDIV)

DIN

Deutsches Institut für Normung e.V. (www.din.de)

DIN EN ISO 14155:2009

International harmonisierte Norm „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen“ mit den Teilen „Teil 1: Allgemeine Anforderungen“ und „Teil 2: Klinische Prüfpläne“.

DMC

Data Monitoring Committee

DMP

Disease Management Programm(e)

DRG

siehe Diagnosis Related Groups

DRKS

Deutsches Register Klinischer Studien
(<http://www.germanctr.de>)

DSMB

Data and Safety Monitoring Board

E DIN EN ISO 14155:2009-04 (D)

Entwurf der international harmonisierten Norm „Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis“

E3

ICH-Code der Richtlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“

EC

European Commission

ECRIN

European Clinical Research Infrastructures Network, seit 2007 als ESFRI-Projekt gefördert (www.ecrin.org)

EG

Europäische Gemeinschaft

Eigenherstellung

§ 3 Nr.21 MPG):

„Medizinprodukte aus Eigenherstellung sind Medizinprodukte einschließlich Zubehör, die in einer Gesundheitseinrichtung hergestellt und angewendet werden, ohne dass sie in Verkehr gebracht werden oder die Voraussetzungen einer Sonderanfertigung nach Nummer 8 erfüllen.“

EKG

Elektrokardiogramm

EMEA

European Medicines Agency; Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (www.emea.eu.int)

EN

Europäische Norm des CEN

EQUATOR

Enhancing the quality and transparency of health research

Erklärung zu Produkten für besondere Zwecke

(Anhang VIII RL 93/42/EWG):

„Der Hersteller oder sein Bevollmächtigter stellt bei Sonderanfertigungen oder bei für klinische Prüfungen bestimmten Produkten eine Erklärung aus, die die in Abschnitt 2 aufgeführten Angaben enthält.“

ESFRI

European Strategy Forum on Research Infrastructures (<http://cordis.europa.eu/esfri>)

Ethikkommission

(§ 20 MPG):

„§ 20 Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung ... Mit der klinischen Prüfung eines Medizinproduktes darf in Deutschland erst begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 22 zustimmend bewertet ... hat.“

EudraCT

European Union Clinical Trials Database: EU-Register für klinische Studien

EUNetHTA

European Network for Health Technology Assessment

EUROSCAN

European Information Network on New and Changing Health Technologies

EV(P)PI

Expected Value of (partial) perfect information

EWG

Europäische Wirtschaftsgemeinschaft

Expected Value of (partial) perfect information (EV(P)PI)

In Geldeinheiten ausgedrückter Wert einer vollständigen (teilweise) Reduktion aller Parameterunsicherheit für einen Patienten. Der EV(P)PI stellt eine Anwendung des VOI-Ansatzes (VOI = Value of Information) dar.

FDA

US Food and Drug Administration (www.fda.gov)

FUSION

Future Environment for Gentle Liver Surgery Using Image-Guided Planning and Intra-Operative Navigation; Im Rahmen von SOMIT gefördertes Verbundforschungsvorhaben (www.somit-fusion.de)

G-BA

Siehe Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Krankenkassen und Krankenhäusern (www.g-ba.de) (Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung 4.2.6 § 92-94):

§ 91 (1): „(1) Die Kassenärztlichen Bundesvereinigungen, die Deutsche Krankenhausgesellschaft und der Spitzenverband Bund der Krankenkassen bilden einen Gemeinsamen Bundesausschuss.“

§ 92 (1): „(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten; ...“

<http://www.g-ba.de> [22.04.2009]:

„bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung ...“

GCP

Good Clinical Practice; Gute Klinische Praxis bei der klinischen Prüfung; für Medizinprodukte definiert in E DIN EN ISO 14155:2009-04 (D); für Arzneimittel von der ICH (als Leitlinie E6) definiert, ist Leitlinie der EMEA CPMP/ICH/135/95, daraus dann Europäische Richtlinien 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und 2005/28/EG der Kommission, sowie 2004 die deutsche GCP-Verordnung.

GCP-V

Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V).

GEP

Gute Epidemiologische Praxis

GFR

Gesundheitsforschungsrat (www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1160.php)

GHTF

Global Harmonization Task Force (<http://www.ghrf.org/about> [22.04.2009]):

Harmonisierung der Regularien für Medizinprodukte in EU, USA, Japan, Kanada und Australien auf hohem Qualitätsniveau durch Vertreter der Zulassungsbehörden und Hersteller.

German Medical Science (GMS)

German Medical Science ist ein Portal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für Online-Zeitschriften, Kongresse und Forschungsberichte aus dem Gesamtbereich der Medizin.

GKV

Gesetzliche Krankenversicherung

GMDN

Global Medical Device Nomenclature

GMDS

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (www.gmds.de)

GMS

siehe German Medical Science

Hilfsmittelverzeichnis

(Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung 4.6.9 § 139):

„(1) Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen erstellt ein systematisch strukturiertes Hilfsmittelverzeichnis. In dem Verzeichnis sind von der Leistungspflicht umfasste Hilfsmittel aufzuführen. Das Hilfsmittelverzeichnis ist im Bundesanzeiger bekannt zu machen.

(2) Soweit dies zur Gewährleistung einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung erforderlich ist, können im Hilfsmittelverzeichnis indikations- oder einsatzbezogen besondere Qualitätsanforderungen für Hilfsmittel festgelegt werden. Besondere Qualitätsanforderungen nach Satz 1 können auch festgelegt werden, um eine ausreichend lange Nutzungsdauer oder in

geeigneten Fällen den Wiedereinsatz von Hilfsmitteln bei anderen Versicherten zu ermöglichen. Im Hilfsmittelverzeichnis können auch die Anforderungen an die zusätzlich zur Bereitstellung des Hilfsmittels zu erbringenden Leistungen geregelt werden.

(3) Die Aufnahme eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis erfolgt auf Antrag des Herstellers. Über die Aufnahme entscheidet der Spitzenverband Bund der Krankenkassen; er kann vom Medizinischen Dienst prüfen lassen, ob die Voraussetzungen nach Absatz 4 erfüllt sind.

(4) Das Hilfsmittel ist aufzunehmen, wenn der Hersteller die Funktionstauglichkeit und Sicherheit, die Erfüllung der Qualitätsanforderungen nach Absatz 2 und, soweit erforderlich, den medizinischen Nutzen nachgewiesen hat und es mit den für eine ordnungsgemäße und sichere Handhabung erforderlichen Informationen in deutscher Sprache versehen ist.

(5) Für Medizinprodukte im Sinne des § 3 Nr. 1 des Medizinproduktegesetzes gilt der Nachweis der Funktionstauglichkeit und der Sicherheit durch die CE-Kennzeichnung grundsätzlich als erbracht. ... "

HIV

Human Immunodeficiency Virus

Health Technology Assessment (HTA)

HTA verfolgt das Ziel einen systematischen Überblick zu den Dimensionen Nutzen, Risiko, Kosten, Recht, Ethik sowie soziale und organisatorische Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien zu liefern. Technologien können hierbei Medikamente, Instrumente, Geräte, Verfahren, Prozeduren oder Organisationssysteme sein

HTA

siehe Health Technology Assessment

HTAI

Health Technology Assessment International, internationale Fachgesellschaft für HTA (www.htai.org)

IB

Investigator's Brochure (Prüferinformation)

IBMT

Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik (www.ibmt.fraunhofer.de)

ICH

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (www.ich.org)

Harmonisierung der Arzneimittelzulassung in EU, USA und Japan auf hohem Qualitätsniveau durch Vertreter der Zulassungsbehörden und Hersteller; Leitlinien der Reihen Quality, Safety, Efficacy und Multidisciplinary werden (Step 5) als Verwaltungsvorschriften übernommen.

ICH-GCP

Definition der GCP durch die ICH in ihrer Leitlinie E6 nach der 1. Revision, auch Leitlinie der EMEA (CPMP/ICH/135/95).

ICMJE

International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org)

ICSI

Intrazyto-plasmatische Spermien-injektion

IDMC

Independent Data Monitoring Committee, unabhängiges Datenmonitoringkomitee

IIS

Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen (www.iis.fraunhofer.de)

IIT

siehe Investigator Initiated Trial

INAHTA

International network of agencies for Health Technology Assessment

InEK

Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH (www.inek-drg.de)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

(Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung 4.6.9 § 139a):

„(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 gründet ein fachlich unabhängiges, rechtsfähiges, wissenschaftliches Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und ist dessen Träger. Hierzu kann eine Stiftung des privaten Rechts errichtet werden.“

(www.iqwig.de)

Investigator Initiated Trial (IIT)

Klinische Prüfung auf Veranlassung eines forschenden Mediziners und seiner Institution als Sponsor.

Intention-to-treat (IIT)

(ICH E9 (statistical principles), Glossary: Intention-To-Treat Principle): Prinzip zur Auswahl einer unverzerrten Datenmenge, der Full analysis Set. Sie besteht aus allen Beobachtungen an Versuchspersonen, denen eine Behandlung zugeteilt worden ist und wird nach der zugeteilten Behandlung ausgewertet, ganz gleich wie tatsächlich behandelt wurde; Vorgehen zum Nachweis der Überlegenheit insbesondere der Wirksamkeit oder des Nutzens.

IQWiG

siehe Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ISF

Investigator Site File

ISO

International Organization for Standardization (www.iso.org)

ITT

siehe Intention-To-Treat

KBV

Kassenärztliche Bundesvereinigung (www.kbv.de)

KHEntgG

Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen

KKS

siehe Koordinierungszentren für Klinische Studien

KKS-N

siehe –KKS-Netzwerk

KKS-Netzwerk (KKS-N)

Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (www.kks-netzwerk.de)

Zusammenschluss der KKS und ZKS in Deutschland zur Durchführung und Vermittlung von Wissenschaftsdienstleistungen insbesondere im Bereich

klinischer Studien sowie der Aus- und Weiterbildung im Bereich der klinischen Forschung.

Klinische Bewertung

(§19 MPG):

„Die Eignung von Medizinprodukten für den vorgesehenen Verwendungszweck ist durch eine klinische Bewertung anhand von klinischen Daten nach §3 Nummer 25 zu belegen, soweit nicht in begründeten Ausnahmefällen andere Daten ausreichend sind. Die klinische Bewertung schließt die Beurteilung von unerwünschten Wirkungen sowie die Annehmbarkeit des in den Grundlegenden Anforderungen der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG genannten Nutzen-/Risiko-Verhältnisses ein. Die klinische Bewertung muss gemäß einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren erfolgen und gegebenenfalls einschlägige harmonisierte Normen berücksichtigen.“

Klinische Daten

(§3 MPG Nr.25):

„Klinische Daten sind Sicherheits- oder Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinproduktes hervorgehen. Klinische Daten stammen aus folgenden Quellen: einer klinischen Prüfung des betreffenden Medizinprodukts oder klinischen Prüfungen oder sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebene Studien über ein ähnliches Produkt, dessen Gleichartigkeit, mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann, oder 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.“

Klinische Studie

Klinische Studien sind kontrollierte systematische Untersuchungen am Menschen, um neue Erkenntnisse bei der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu erlangen. Eine klinische Studie ist eine wissenschaftliche Untersuchung unter vorab festgelegten und streng kontrollierten Bedingungen. Sie wird im Hinblick auf eine statistische Auswertung geplant und unter Berücksichtigung der rechtlichen Grundlagen in einem Studienprotokoll festgehalten. Nur durch die sorgfältig geplante Überprüfung an einer ausreichenden Anzahl von Patienten kann zuverlässig festgestellt werden, wie wirksam und wie verträglich Arzneimittel, Diagnoseverfahren oder Operationsmethoden wirklich sind. Die Studienteilnehmer stehen in einer klinischen Studie neben einer intensiven medizinischen Betreuung unter besonderem rechtlichen Schutz: Sie müssen umfassend aufgeklärt werden und erhalten als Basis wie auch in der Kontrollgruppe immer die beste bekannte Behandlungsmöglichkeit. Für jene Patienten, die mit der neuen Diagnostik oder Therapie behandelt werden, muss ein begründeter zusätzlicher Nutzen vorhanden sein. Für neue Behandlungsverfahren und Medikamente gibt es in Deutschland strenge Reglementierungen und festgelegte Verfahren, die durchlaufen werden müssen, bevor sie auf breiter Basis an Kranken angewendet werden dürfen. Dem Patienten entstehen durch die Teilnahme an einer Studie in keinem Fall zusätzliche Kosten (BMBF, Glossar).

Klinischer Prüfplan

(DIN EN ISO 14155-1:2009):

„Dokument, in dem Begründung, Ziele, Design und vorgesehene Analysen, Methodik, Monitoring, Durchführung und Berichtsführung der klinischen Prüfung festgelegt sind.“

Klinische Prüfung

(Böckmann / Frankenberger: MPG & Co – Eine Vorschriftensammlung zum Medizinprodukterecht mit Fachwörterbuch – 5. aktualisierte Auflage 2009):
 „Eine „klinische Prüfung“ ist eine geplante systematische Anwendung eines Medizinprodukts an Patienten oder Probanden (Versuchspersonen gemäß DIN EN ISO 14155-1:2009). Das Ergebnis einer „klinischen Prüfung“ sind klinische Daten – Daten, um die Eignung und Sicherheit des Medizinprodukts – gegebenenfalls zusammen mit anderen klinischen Daten – zu belegen, unerwünschte Wirkungen beurteilen zu können sowie die Annehmbarkeit des in den Grundlegenden Anforderungen der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG genannten Nutzen-/Risiko-Verhältnisses bewerten zu können.“

KMU

Klein- und mittelständische Unternehmen

Konformitätsbewertungsverfahren

Verfahren zur Erbringung des Nachweises, dass die Grundlegenden Anforderungen (§7 MPG) eingehalten werden, dass das Medizinprodukt sicher ist, die ihm zugeschriebenen medizinischen Leistungen erbracht werden und etwaige Risiken im Zusammenhang mit der vorgesehenen Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar sind (siehe auch Kapitel 1.6 und 3.2.)

Koordinierender Auditor

(keine regulatorische Definition):

Leiter von ein oder mehreren Auditoren (zum Beispiel bei multizentrischen Prüfungen)

Koordinierender Monitor

(keine regulatorische Definition):

Leiter von ein oder mehreren Monitoren (zum Beispiel bei multizentrischen Prüfungen)

Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS)

(<http://www.kks-netzwerk.de> [22.04.2009]):

„Die Koordinierungszentren für Klinische Studien wurden im Rahmen einer Fördermaßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gegründet. Ihr Auftrag: Die Kompetenz im Bereich klinischer Studien in Deutschland weiter zu entwickeln und die Qualität der patientenorientierten klinischen Forschung zu verbessern.“

Kosteneffektivität

Verhältnis aus den aufgewendeten Kosten und den gewonnenen Nutzen einer Intervention.

Leiter der klinischen Prüfung

(§3 MPG Nr.24):

„... Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.“

LKP

siehe Leiter der klinischen Prüfung

MAE

Major Adverse Event

Markov-Modell

Mathematisches Verfahren der Entscheidungsanalyse, bei der eine endliche Zahl von disjunkten Gesundheitszuständen von einer Patientenkohorte durchlaufen werden kann.

Markov Chain Monte Carlo (MCMC)

Bei der MCMC-Methode (MCMC = Markov Chain Monte Carlo) werden in einem Modell einzelne Patienten simuliert, wobei ein

Zufallsgenerator entscheidet, was bei einem Zustandswechsel passiert.

MATCH

Multidisciplinary-Assessment-of-Technology-Centre-for-Healthcare

MCMC

siehe Markov Chain Monte Carlo

MDD

Medical Device Directive der EU, auch Medizinprodukterichtlinie oder RL 93/42/EWG

MDK

Medizinischer Dienst der Krankenkassen

MDS

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.)

MEDDEV

Sammlung von empfohlenen, nicht rechtsverbindlichen Leitlinien der Europäischen Kommission für die Entwicklung und Herstellung von Medizinprodukten

<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/documents/guidelines>

Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK)

Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung 9. Kapitel § 275ff:

§ 282: „(1) Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen bildet zum 1. Juli 2008 einen Medizinischen Dienst auf Bundesebene (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen). Dieser ist nach Maßgabe des Artikels 73 Abs. 4 Satz 3 und 4 des Gesundheits-Reformgesetzes eine rechtsfähige Körperschaft des öffentlichen Rechts.

(2) Der Medizinische Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen berät den Spitzenverband Bund der Krankenkassen in allen medizinischen Fragen der diesem zugewiesenen Aufgaben. ...“

Medizinprodukt

(§3 MPG Nr.1):

„Medizinprodukte sind alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Vorrichtungen, Software, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktion zum Zwecke

- der Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- der Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- der Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs oder
- der Empfängnisregelung zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.“

Medizinprodukte-Betreiberverordnung

Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten(Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV)

Monitor

(DIN EN ISO 14155:2009-1: Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Teil 1: Allgemeine Anforderungen):

„eine vom Sponsor bestimmte Person, die für die Bewertung der Einhaltung des klinischen Prüfplans durch den Prüfer und für die Überprüfung der Quelldaten verantwortlich ist. Der Monitor ist auch für die Berichterstattung über den Fortschritt der klinischen Prüfung an den Sponsor und über die Auftragsbefreiung durch die Prüfer verantwortlich...“

MP

Medizinprodukt

MPBetreibV

siehe Medizinprodukte-Betreiberverordnung

MPG

Medizinproduktegesetz

MPGebV

Medizinprodukte-Gebührenverordnung

MPSV

Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung
Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten

MPV

Medizinprodukte-Verordnung

MPVerschrV

Verordnung über die Verschreibungspflicht von Medizinprodukten

MPVertrV

Verordnung über Vertriebswege für Medizinprodukte

Multizentrische Prüfung

(DIN EN ISO 14155-1:2009):

„klinische Prüfung, die nach einem einzigen klinischen Prüfplan, jedoch an zwei oder mehr Prüforten durchgeführt wird.“

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)

Das NUB-Verfahren soll nach § 6 Abs.2 KHEntg die Implementierung von Innovationen über zeitlich befristete, fallbezogene Entgelte oder Zusatzentgelte gewährleisten.

NHS

National Health Service

NICE

National Institute for Health and Clinical Excellence
www.nice.org.uk

NIH

US National Institutes of Health (www.nih.gov)

Normale Einsatzbedingungen

(keine regulatorische Definition):

Umwelt-/Umgebungs- und Anwenderbedingungen bei der Anwendung des Medizinprodukts, die der Hersteller in der Gebrauchsanweisung spezifiziert.

NUB

siehe Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

Nutzen-/Risiko-Verhältnis

(keine regulatorische Definition):
Verhältnis des medizinischen Nutzens zum Restrisiko

OECD

Organisation for Economic Co-operation and Development

OPS

Operationen- und Prozedurenschlüssel; vom DIMDI herausgegebener Katalog zur Verschlüsselung medizinischer Prozeduren im Krankenhaus und ambulanter Operationen

OPTIMON

Projekt "Non-invasive monitoring of health markers in human substrates by optical spectroscopy"

OrthoMIT

Im Rahmen von SOMIT gefördertes Verbundforschungsprojekt zur minimal-invasiven orthopädischen Therapie (www.orthomit.de)

Örtlicher Studienkoordinator

keine regulatorische Definition):
Leiter von einem Prüferarzt oder mehreren Prüferärzten in einem Prüfzentrum, selbst auch ein Prüferarzt

OTA

US Congress Office for Technology Assessment

Peer Review

Verfahren zur Beurteilung von wissenschaftlichen Arbeiten durch unabhängige Gutachter, mit dem Ziel der Qualitätssicherung.

PEI

Paul-Ehrlich Institut (www.pei.de)

PEMS

Programmierbare elektrische medizinische Systeme

Per Protocol Set (PP)

ICH E9 (statistical principles), Glossary: Per Protocol Set

Per Protocol

Datenmenge besteht nur aus Beobachtungen, die unter genau dem Plan entsprechenden Bedingungen entstanden; diese Datenmenge ist zu verwenden, wenn die prinzipielle Eignung oder die Gleichwertigkeit nachzuweisen sind.

PKI

Public Key Infrastruktur

PM

Projektmanager od. Projektmanagement

PP

siehe Per Protocol Set

Pragmatic trial

Randomisiert kontrollierte Studie

Probabilistische Sensitivitätsanalyse (PSA)

Eine Form der Sensitivitätsanalyse, bei der alle unsicheren Parameter zugleich variiert werden. Die Variation der Parameter erfolgt dabei stochastisch auf Basis von Wahrscheinlichkeitsverteilungen.

Proband

(entspricht „Versuchsperson“ laut DIN EN ISO 14155-1:2009 Punkt 3.23):
„an einer klinischen Prüfung teilnehmende Person, die entweder mit dem in Frage stehenden Produkt behandelt wird oder Kontrollperson ist.“

Prüfer/ Prüferarzt

(§3 MPG Nr.24):

„Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.“

Prüfbogen (CRF)

DIN EN ISO 14155-1:2009: „Dokument, das dazu bestimmt ist, alle nach den Anforderungen des klinischen Prüfplans an den Sponsor zu berichtenden Informationen aufzunehmen.“

Prüfplan (siehe auch Klinischer Prüfplan)

(§ 20 MPG Allgemeine Voraussetzungen zur klinischen Prüfung (1) Nr. 8):

„ein dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechender Prüfplan vorhanden ist“

PSA

siehe Probabilistische Sensitivitätsanalyse

PTCA

Perkutane transluminale coronare Angioplastie

QM

Qualitätsmanagement

QUOROM

Quality of Reporting of Meta-analyses. Instrument zur systematischen Analyse von Metaanalysen von RCTs. Inzwischen abgelöst durch PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (<http://www.prisma-statement.org>)

RCT

Randomized Controlled Trial – Randomisierte, kontrollierte klinische Studie

RL

Richtlinie

RöV

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen - Röntgenverordnung

RTHR

Revision Rotal Hip Replacement, Hüftoperationsmethode

SAE

Serious Adverse Event, siehe Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE)

(§ 2 MPSV Nr.5):

„Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ jedes in einer genehmigungspflichtigen klinischen Prüfung oder einer genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung auftretende 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.“

Muss sofort auf Ursächlichkeit geprüft und an Prüfer, Ethikkommission und BOB berichtet werden, Meldungen werden in einer Datenbank des DIMDI gesammelt und europaweit bekannt gegeben und sollen ausgewertet werden.

Schwere unerwünschte Wirkung des Produkts

(DIN EN ISO 14155-1: 2009):

„unerwünschte Wirkung des Produktes, die zu einer der Folgen führte, die für ein schweres unerwünschtes Ereignis kennzeichnend sind oder die zu einer dieser Folgen geführt hätte, wenn keine geeigneten Maßnahmen ergriffen worden wären, nicht dagegen eingeschritten worden wäre oder wenn die Umstände weniger günstig gewesen wären.“

Schweres unerwünschtes Ereignis (SAE)

(ISO 14155-1: 2009):

„ein unerwünschtes Ereignis mit der Folge
 - des Todes;
 - einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung der Versuchsperson, die
 - zu einer lebensbedrohenden Erkrankung oder Schädigung führte,
 - zu einer dauernden Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion führte,
 - die Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte,
 - zu einem medizinischen oder chirurgischen Eingriff führte, um eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern,
 - zur Schädigung eines Feten, zum Fetaltod, einer kongenitalen Fehlbildung oder einem Geburtsschaden führte.“

SGB

Sozialgesetzbuch

SOMIT

Schonendes Operieren mit innovativer Technik; BMBF-Förderprogramm

SOP

Standard Operating Procedure, siehe Standardarbeitsanweisung

Sponsor

(§3 MPG Nr.23):

„Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen oder einer Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika übernimmt.“

Stand der Technik

Der Stand der Technik wird durch die allgemein anerkannten Regeln der Technik beschrieben. Im wesentlichen umfasst der Stand der Technik alle Sicherheitstechnischen Lösungsmöglichkeiten, die von der Mehrzahl der Fachleute angewendet werden und die sich in der Fachpraxis unter Betriebsbedingungen bewährt haben (Böckmann et al., Eine Vorschriftensammlung zum Medizinprodukterecht mit Fachwörterbuch, 2008).

Stand der Wissenschaft

Der Stand der Wissenschaft umfasst über den Stand der Technik hinausgehend auch noch Lösungsmöglichkeiten, für die ein experimenteller Nachweis beispielsweise im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen erbracht wurde. Wissenschaftliche Erkenntnisse sind die Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen und Prüfungen über Eigenschaften eines Medizinprodukts, wenn ihre Ergebnisse auf Grund abstrakter Denkvorgänge und/oder Erfahrungen mit

Hilfe zielgerichteter Methoden gefunden werden (Böckmann et al., Eine Vorschriftensammlung zum Medizinprodukterecht mit Fachwörterbuch, 2008).

Standard Operating Procedure (SOP)

siehe Standardarbeitsanweisung

Standardarbeitsanweisung

Mittel zum Qualitätsmanagement; Abweichungen müssen begründet werden; die SOPs des Sponsors bzw. der von ihm beauftragten Dienstleister sind Gegenstand von Monitoring und Audit

ICH-GCP: „1.55 Standard Operating Procedures (SOPs): Detailed, written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.“

STARD

Standards for Reporting Diagnostic Accuracy

(<http://www.stard-statement.org>)

StrISchV

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen – Strahlenschutzverordnung

STROBE

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (<http://www.strobe-statement.org>)

SVMP

Systemvalidierungs-Masterplan, Leitfaden zur Validierung computergestützter Systeme gemäß GCP-Anforderungen

Surveillance

Fortlaufende systematische Erfassung, Analyse und Interpretation von Gesundheitsdaten, die für das Planen, die Einführung und die Evaluation von medizinischen Maßnahmen notwendig sind.

Transmissionsmodell

Mathematisches Modell zur Modellierung der Übertragungsdynamik

TMF

Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V.

(www.tmf-ev.de)

Dachorganisation zur Förderung der vernetzten medizinischen Forschung.

TREND

Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (<http://www.cdc.gov/trendstatement>)

TÜV

Technischer Überwachungs-Verein; gemeinsam genutzte Marke und Bezeichnung der TÜV-Gesellschaften im VdTÜV

UE

siehe Unerwünschtes Ereignis

UMDNS

Universal Medical Device Nomenclature System

Unerwünschtes Ereignis (UE)

(DIN EN ISO 14155-1: 2009):

„jedes bei einer Versuchsperson auftretende ungünstige medizinische Ereignis

ANMERKUNG Diese Definition setzt nicht eine ursächliche Beziehung zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem zu prüfenden Produkt voraus.“

Unerwünschte Nebenwirkungen

(keine regulatorische Definition):

unerwünschte Wirkung, die bei einwandfreier Funktion des Medizinprodukts auftritt

Unerwünschte Wirkung des Produkts

(DIN EN ISO 14155-1: 2009):

„jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Medizinprodukt“

ANMERKUNG 1 Diese Definition bezieht alle Ereignisse ein, die sich aus nicht ausreichenden oder ungenauen Gebrauchsanleitungen für das Produkt ergeben.

ANMERKUNG 2 Diese Definition bezieht alle Reaktionen ein, die Ergebnisse eines Anwenderfehlers sind.“

Validierung

(DIN EN ISO 9000:2005)

„Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind.“

VDE

Verband der Elektrotechnik, Elektronik und Informationstechnik (www.vde.com)

VDI

Verband Deutscher Ingenieure e.V. (www.vdi.de)

VdTÜV

Verband der TÜV e.V. (www.vdtuev.de)

VOI

Verband Organisations- und Informationssysteme e.V. (www.voi.de)

Vorkommnis

(§29 MPG):

„1. jede Funktionsstörung, jeden Ausfall oder jede Änderung der Merkmale oder der Leistung eines Medizinproduktes sowie jede Unsachgemäßheit der Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung, die direkt oder indirekt zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Patienten oder eines Anwenders oder einer anderen Person geführt haben oder hätten führen können,

2. jeden Grund technischer oder medizinischer Art, der auf Grund der in Nummer 1 genannten Ursachen durch die Merkmale und die Leistungen eines Medizinproduktes bedingt ist und zum systematischen Rückruf von Medizinprodukten desselben Typs durch den Hersteller geführt hat.“

§2 MPSV: „Im Sinne dieser Verordnung ist 1. "Vorkommnis" eine Funktionsstörung, ein Ausfall oder eine Änderung der Merkmale oder der Leistung oder eine Unsachgemäßheit der Kennzeichnung oder der Gebrauchsanweisung eines Medizinprodukts, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte, ... “

WP

Working Party der Europäischen Arbeitsgruppe zum Datenschutz ge-mäß Artikel 29 der Richtlinie 95/46/EG

ZKS

Zentrum für Klinische Studien

7 Literaturverzeichnis

- [Altman D.G., Schulz K.F., Moher D., Egger M., Davidoff F., Elbourne D., Gøtzsche PC. & Lang T. 2001] Altman D.G., Schulz K.F., Moher D., Egger M., Davidoff F., Elbourne D., Gøtzsche PC. & Lang T. (2001): The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. In: Ann Intern Med, 134, S. 663-694.
- [AMG 2009] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz), 15. AMG-Novelle vom 17. Juli 2009 (BGBl, I S. 1990)
- [Ärzttekammer Nordrhein 2007] Ärztekammer Nordrhein (2007): Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte vom 14. November 1998 in der Fassung vom 17. März 2007
- [Barton P., Bryan S. & Robinson S. 2004] Barton P., Bryan S. & Robinson S. (2004): Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. In: Journal of Health Services Research & Policy., 9, S. 110-118.
- [Beck J.R. & Pauker S.G. 1983] Beck J.R. & Pauker S.G. (1983): The markov process in medical prognosis. In: Med Decis Making, 3, S. 419-458.
- [Blume H, Ludwig F, Mathis G, Schug B 2008] Blume H, Ludwig F, Mathis G, Schug B (2008): GCP-Standards in klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten: Chance oder Hindernis. Medizinprodukte Journal 15, S. 148-155
- [BMBF 2009] Umfrage zur Durchführung Klinischer Studien mit Medizinprodukten, Berlin, 2009. nicht veröffentlicht, Bereitstellung über die TMF
- [BMBF Glossar 2009] Bundesministerium für Bildung und Forschung, URL: <http://www.bmbf.de/glossarBMBF-Glossar>, Stand: 20.09.2009.
- [BMBF Medizintechnikstudie 2005] Studie zur Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalen Vergleich. http://www.akm-aachen.de/fileadmin/user_upload/MTStudie.pdf (Letzter Zugriff 05.07.2009)
- [BMBF Sachstandsbericht Medizintechnik 2008] Klinische Studien in der Medizintechnik – Sachstandsbericht für den GFR, Berlin, im Dezember 2008.
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Sachstandsbericht_Medizintechnik.doc (Letzter Zugriff 05.07.2009)
- [BMBF Studie 2008] Studie zum Thema: Identifizierung von Innovationshürden in der Medizintechnik erstellt im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) durch VDI/VDE Innovation + Technik GmbH, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) im VDE, IGM Institut Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement, Hochschule Neubrandenburg, Berlin, im Oktober 2008.
http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/HueMed_Publikation_Druck.pdf (Letzter Zugriff 05.07.2009)
- [BMG 2007] Bundesministerium für Gesundheit Bekanntmachung [1399 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III: Vakuumversiegelungstherapie Vom 15. November 2007

- [Böckmann RD, Frankenberger H, Will HG 2008] Böckmann RD, Frankenberger H, Will HG (2008) Eine Vorschriftensammlung zum Medizinproduktrecht mit Fachwörterbuch, TÜV Media GmbH Köln, 4. Aktualisierte Auflage.
- [Böckmann RD./ Frankenberger H. 2009] Böckmann RD / Frankenberger H(2009): Eine Vorschriftensammlung zum Medizinproduktrecht mit Fachwörterbuch, TÜV Media, Köln; 5. Auflage
- [Brennan A., Chick S.E. & Davies R. 2006] Brennan A., Chick S.E. & Davies R. (2006): A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. In: Health Economics, 15, S. 1295-1310.
- [Briggs A., Claxton K. & Sculpher M. 2006] Briggs A., Claxton K. & Sculpher M. (2006): Decision Modelling for Health Economic Evaluation. In: Oxford University Press, New York, 2. Auflage, S. 6.
- [Brosteanu O, unter anderem 2009] Brosteanu O, Houben P, Ihrig K, Ohmann C, Paulus U, Pfistner B, Schwarz G, Strenge-Hesse A, Zettelmeyer U: Risk analysis and risk-adapted on-site monitoring in non-commercial clinical trials. Clinical Trials 2009; 0: 1-12
- [Bundesrat 2009] Bundesrat (2009): Gesetzbeschluss des deutschen Bundestages, Gesetz zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften, Drucksache 572/09 vom 29.07.2009
- [Campbell M, unter anderem 2000] Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, Tyrer P (2000): Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. BMJ 321: 694-696
- [Campbell NC 2007] Campbell NC, Murray E, Darbyshire J, Emery J, Farmer A, Griffiths F, Guthrie B, Lester H, Wilson P, Kinmonth AL (2007): Designing and evaluating complex interventions to improve health care. BMJ. 334:455-9.
- [CONSORT 2001] Altman DG, Schulz KR, Moher D, Egger M, Davidoff F, et al. (2001): The revised CONSORT statement for reporting randomized trials. Explanation and elaboration. Ann Intern Med 134, S. 663–694.
- [Cook J.A. 2009] Cook J.A. (2009): The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical randomised controlled trials. In: Trials, 10:9
- [Demotes-Mainard J, Ohmann C 2005] Demotes-Mainard J, Ohmann C (2005): European Clinical Research Infrastructures Network: promoting harmonisation and quality in European clinical research. Lancet 365, S. 107-108
- [Deutschen Registers Klinischer Studie 2009] Deutschen Registers Klinischer Studien. URL: <http://register.germanctr.de/drks/>. Stand: 20.09.2009
- [DIN EN ISO 14155-1:2009] Deutsches Institut für Normung e.V. (2009), DIN EN ISO 14155-1: Klinische Prüfung von Medizinprodukten am Menschen, Teil 1: Allgemeine Anforderungen, Berlin
- [DIN EN ISO 14155-2:2009] Deutsches Institut für Normung e.V. (2009), DIN EN ISO 14155-2: Klinische Prüfung von Medizinprodukten am Menschen, Teil 2: Klinische Prüfpläne, Berlin
- [DIN EN ISO 19011:2002] Deutsches Institut für Normung e.V. (2002), DIN EN ISO 19011: Leitfaden für Audits von Qualitätsmanagement- und/oder Umweltmanagementsystemen, Berlin
- [DIN EN ISO 9000:2005] Deutsches Institut für Normung e.V. (2005), DIN EN ISO 9000: Qualitätsmanagementsysteme – Grundlagen und Begriffe, Berlin, Beuth Verlag
- [DIN ISO 5725:1997] DIN ISO 5725-1:1997 Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßverfahren und Meßergebnissen. Teil1: Allgemeine Grundlagen und Begriffe.
- [Dong H & Buxton M. 2006] Dong H & Buxton M. (2006): Early assessment of the likely cost-effectiveness of a new technology: A Markov model with probabilistic sensitivity analysis of computer-assisted total knee replacement. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care, 22:2, S. 191-202.
- [EMA 2005] European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2005): Guideline on data monitoring committees
- [Eucomed 2008] Eucomed (2008): Eucomed HTA-Positionspapier. http://www.bvmed.de/stepone/data/downloads/aa/bf/00/HTA_Paper_Final_dt.pdf. 2008

- [EUnetHTA WP4 2008] EUnetHTA WP4 (2008) – HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions – Version 1.0r 31 Dec 2008 (http://www.eunethta.net/EUnetHTA_Deliverables_project_2006-2008)
- [European Science Foundation: Forward Look 2009] European Science Foundation: Forward Look 07-001 “Investigator Driven Clinical Trials” (2009)
- [FDA 1980] FDA – Food and Drug Administration (1980): Code of Federal regulations, Title 21 – Food and Drugs Services, Part 812 – Investigational Device Exemptions.
Abrufbar im Internet. URL:
<http://www1.va.gov/oro/apps/compendium/Files/21CFR812.HTM>
Stand 27.08.2009
- [G-BA 2009] Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, S. 2050 (Beilage) in Kraft getreten am 1. April 2009 geändert am 19. März 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, S. 2050 in Kraft getreten am 1. April 2009 Verfahrensordnung G-BA
- [GCP 2003] GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523)
- [GEP 2005] Hoffmann W, Latza U, Terschüren C, Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) – überarbeitete Fassung nach Evaluation. Gesundheitswesen 2005; 67:217-225
- [GHTF 2007] Global Harmonization Task Force, Study Group 5 (2007): Clinical evaluation
Abrufbar im Internet. URL: http://www.ghtf.org/documents/sg5/sg5_n2r8_2007final.pdf
Stand 27.08.2009.
- [Goldschmidt, Hilbert 2009] Gesundheitswirtschaft in Deutschland – Die Zukunftsbranche. Hrsg.: Andreas J.W. Goledschmidt, Josef Hilbert, Verlag: Wikom GmbH, Wegscheid, 2009
- [Hartz S. & John J. 2008] Hartz S. & John J. (2008): Contribution of economic evaluation to decision making in early phases of product development: A methodological and empirical review. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care, 24, S. 465-472.
- [Higgins JPT, Green S 2006] Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006]. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- [Hoomans T., Fenwick E.A.L., Palmer S. & Claxton K. 2009] Hoomans T., Fenwick E.A.L., Palmer S. & Claxton K. (2009): Value of Information and Value of Implementation: Application of an Analytic Framework to Inform Resource Allocation Decisions in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. In: Value in Health, 12, S. 315-324.
- [Hoppe T, Elfring R, Zimolong A, Becker K 2008] Hoppe T., Elfring R., Zimolong A., Becker K. Bericht zur ökonomischen Bewertung des OrthoMIT-Systems für die Applikation RTHR und Kyphoplastie. 2008; Deliverable 3.10. unveröffentlicht.
- [Hoppe T, Neukirch B, Zimolong A 2009] Hoppe T., Neukirch B., Zimolong A. Frühzeitige gesundheitsökonomische Evaluation der navigationsgestützten Kyphoplastie im BMBF Verbundprojekt OrthoMIT. Jahrestagung dggoe 2009. Hannover.
- [ICH E 10 2000] International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration Of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2000): E10 – Choice of control group and related issues in clinical trials
- [ICH E11 2000] International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration Of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2000): E11 – Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population
- [ICH E6 1997] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1997): Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95): ICH Topic E6 Guideline for Good Clinical Practice.

- [ICH E6 2002] European medicines agency (2002): ICH Topic E6 (R1) Guideline for good clinical practice
Abrufbar im Internet. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
Stand 27.08.2009
- [ICH E7 1993] International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration Of
Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1993): E7 – Studies in support of special
populations: geriatrics
- [ICH E8 1997] International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration Of
Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1997): E8 – General considerations of clinical trials
- [ICH E9 1998] 1 International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration Of
Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1998): E9 – Statistical principles for clinical trials
- [Institute of Medicine 1985] Institute of Medicine (1985): Assessing Medical Technologies. In: National Academy
Press, Washington DC,
- [International Committee of Medical Journal Editors 2008] International Committee of Medical Journal Editors (2008) Uniform Requirements for
Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. URL: <http://www.icmje.org>. Stand:
24.10.2009
- [IQWiG 2009] IQWiG (2009): Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen
Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung – Version
2.0. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dillenburg
Straße 27, 51105 Köln,
- [IQWiG 2008] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2008):
Allgemeine Methoden Version 3.0 vom 27.05.2008
- [Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J 1989] Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J: Memorandum zur Evaluierung diagnostischer
Maßnahmen. Schriftenreihe der GMDS (1989) 10
- [Kopp IB, A. Encke A, Lorenz W 2002] Kopp IB, A. Encke A, Lorenz W (2002): Das Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft
Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) in: Bundesgesundheitsbl –
Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 45,S. 223-233
- [Kristensen F.B., Horder M. & Poulsen P.B. 2001] Kristensen F.B., Horder M. & Poulsen P.B. (2001): Health Technology Assessment
Handbook. In: Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA).
- [Lemor R., Tretbar S. et. al. 2009] Checkliste Medizinprodukte – Hinweise zum Vorgehen in Projekten mit Medizinprodukten,
Fraunhofer IBMT (Stand: April 2009).
- [Lemor R., Tretbar S. et. al. 2009] Checkliste Medizinprodukte – Hinweise zum Vorgehen in Projekten mit Medizinprodukten,
Fraunhofer IBMT (Stand: April 2009).
- [Lilford R., Brauholtz DA., Greenhalgh R. & Edwards S.J.L. 2000] Lilford R., Brauholtz DA., Greenhalgh R. & Edwards S.J.L. (2000): Trials and fast
changing technologies: the case for tracker studies. In: BMJ, 320, S. 43-46.
- [Lühmann D. 2008] Lühmann D. (2008): HTA und Ethik. In: Perleth M, Busse R, Gerardus A, Gibis B,
Lühmann D (Hrsg.) Health Technology Assessment, Berlin, S. 185-197.
- [Luntz SP, Schröder B 2008] Luntz SP, Schröder B (2008): Planung und Organisation klinischer Studien mit
Medizinprodukten. URL: [http://www.klinikum.uni-
heidelberg.de/fileadmin/Chirurgie/sdgc/Publikationen/Planung_und_Organisation_klinische
r_Studien_mit_Medizinprodukten.pdf](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Chirurgie/sdgc/Publikationen/Planung_und_Organisation_klinische_r_Studien_mit_Medizinprodukten.pdf). Stand: 20.09.2009
- [Mansmann U, Jensen K, Dirschedl P. 2004] Mansmann U, Jensen K, Dirschedl P. Good Biometrical Practice in Medical Research –
Guidelines and Recommendations. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin
und Biologie 2004; 35: 63-71.

- [MEDDEV 2.7.1,2003] European Commission Enterprise Directorate-General (2003): MEDDEV 2.7.1 Guideline on medical devices, Evaluation of clinical Data: A Guide for manufacturers and notified bodies.
Abrufbar im Internet. URL: http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/2_7.pdf Stand 27.08.2009
- [MEDDEV 2.7.2, 2008] European Commission Enterprise Directorate-General (2008): MEDDEV 2.7.2 Guideline on medical devices, Guide for competent authorities in making an assessment of clinical investigation notification.
Abrufbar im Internet. URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/meddev/guidelines2008_en.pdf, Stand: 13.11.2009
- [Moher D., Cook D.J., Eastwood S., unter anderem 1999] Moher D., Cook D.J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D. & Stroup D.F. (1999): Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. In: Lancet, 9193, S. 1896-1900.
- [Moher D., Schulz K.F. & Altman D.G. 2001] Moher D., Schulz K.F. & Altman D.G. (2001): The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. In: Ann Intern Med, 134, S. 657-662.
- [MPG 2009] Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S.3146), zuletzt geändert durch Gesetz vom 14. Juni 2007 (BGBl. I S. 1066)
- [MPG 2010] Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) vom 2. August 1994, zuletzt geändert durch Artikel 1 und 6 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I Nr. 48, S. 2326)
- [MPSV 2007] Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV) vom 24. Juni 2002 geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 14. Juni 2007 (BGBl. I S, 1066)
- [Neumann U., Hagen A., & Schönermark M.P. 2007] Neumann U., Hagen A., & Schönermark M.P. (2007): Regulation der Aufnahme von innovativen nichtmedikamentösen Technologien in den Leistungskatalog solidarisch finanzierter Kostenträger. In: Deutsche Agentur für Health Technology Assessment, DAHTA@DIMDI,
- [NHS 2004] NHS (2004): Guide to the Methods of Technology Appraisal. In: National Institute for Clinical Excellence, MidCity Place, 71 High Holborn, London,
- [NICE 2008] NICE (2008): Guide to the Methods of Technology Appraisals, National Insitutie for Health and Clinical Excellence. In:
- [OECD 2004] OECD (2004) The OECD Health Project: Towards High Performing Health Systems. OECD Publishing. OECD Code: 812004081P1
- [Oostenbrink J.B., Al Maiwenn J., Oppe M. u.a 2008] Oostenbrink J.B., Al Maiwenn J., Oppe M. & Rutten-van Mólken M.P.M.H. (2008): Expected value of perfect information: an empirical example of reducing decision uncertainty by conducting additional research. In: journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 11, S. 1070-1080.
- [Perleth M. 2008] Perleth M. (2008): Grundlagen und Prinzipien von Health Technology Assessment (HTA). In: Perleth M, Busse R, Gerardus A, Gibis B, Lühmann D (Hrsg.) Health Technology Assessment, Berlin,
- [Perleth, M. 2003] Evidenzbasierte Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen – Konzepte und Methoden der systematischen Bewertung medizinischer Technologien (Health Technology Assessment in Deutschland), Verlag für Wissenschaft und Kultur (WiKu-Verlag) Dr. Stein, Berlin
- [Raiffa H. & Schlaifer R. 1959] Raiffa H. & Schlaifer R. (1959): Probability and statistics for business decisions. In: McGraw-Hill, New York,
- [RL 93/42/EWG] Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte in der ab März 2010 anzuwendenden Fassung

- [Schäfer, H et al 1999] Schäfer, H., Berger, J., Biebler, K.E., Feldmann, U., Greiser, E., Jöckel, K.-H., Michaelis, J., Neiss, A., Raspe, H. H., Robra, B.-P., Schumacher, M., Trampisch H.-J., Victor, N., Windeler, J. (1999): Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 30(3), S. 141-154.
- [Schulenberg Graf von der J.M., Mittendorf T., Kulp W. & Greiner W. 2009] Schulenberg Graf von der J.M., Mittendorf T., Kulp W. & Greiner W. (2009): Health Technology Assessment (HTA) im Bereich der Medizinprodukte – gleiches Spiel mit gleichen Regeln? In: *Gesundh ökon Qual manag*, 14, S. 144-155.
- [Schulenburg Graf von der J.M. 2007] Schulenburg Graf von der J.M. (2007): HTA bei Medizinprodukten. In: *Bundesverband Medizintechnologie e.V.*,
- [Schwarz 2005] Joachim A. Schwarz (2005): *Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten*, Editio Cantor Verlag, 3. Auflage, Aulendorf
- [Sculpher M., Drummond M & Buxton M 1997] Sculpher M., Drummond M & Buxton M (1997): The iterative use of economic evaluation as part of the process of health technology assessment. In: *J Health Serv Res Policy*, 2, S. 26-30.
- [Sculpher M.J., Claxton K., Drummond M. & McCabe C. 2006] Sculpher M.J., Claxton K., Drummond M. & McCabe C. (2006): Wither trial-based economic evaluation for health care decision making? In: *Health Economics*, 15, S. 677-687.
- [SGB V 2009] Fünftes Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (SGB V) (2009): (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 30. Juli 2009 (BGBl. I S. 2495)
- [Siebert U. & Kurth T. 2000] Siebert U. & Kurth T. (2000): Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden, Anwendung, Kapitel: Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. In: *Ravens-Sieberer, U. and Cieza, A.*, S. 365-392.
- [Siebert U. 2005] Siebert U. (2005): Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems. In: *DAHTA@DIMDI*,
- [Siebert U., Mühlberg & Schöffski 2002] Siebert U., Mühlberger & Schöffski. *Gesundheitsökonomische Evaluationen (Studienausgabe)*. 2002.
- [STARD (2) 2003] Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., Gatsonis C.A., Glasziou P.P., Irwig L.M., Lijmer J.G., Moher D., Rennie D. & de Vet HC. (2003): Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. In: *BMJ*, 326, S. 41-44.
- [STARD 2003] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, et al. (2003): Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 138, S. W1–W12.
- [Stark NJ (2) 2007] Stark NJ (2007): Best of Both Worlds: SOPs for Device Trials in Europe, Part 1. *Medical Device & Diagnostic Industry*: S. 108ff. URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/07/05/009.html>. Stand: 07.11.2009.
- [Stark NJ 2007] Stark NJ (2007): Best of Both Worlds: SOPs for Device Trials in Europe, Part 1. *Medical Device & Diagnostic Industry*: S. 82ff. URL: <http://www.devicelink.com/mddi/archive/07/07/008.html>. Stand: 07.11.2009
- [STROBE 2008] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative (2008): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 61:S344-9
- [TMF 2007] Kuchinke W, Weber R, Speer R, Wittenberg M, Projektgruppe Systemvalidierung (TMF)(2007): Der TMF-Systemvalidierungsmasterplan (SVMP): Ein Leitfaden für die Validierung Computergestützter Systeme in medizinischen Forschungsverbänden. Version 03F, 24.08.2007. URL: http://tmf-ev.de/DesktopModules/Bring2mind/DMX/Download.aspx?Method=attachment&Command=Core_Download&EntryId=1429&PortalId=0. Stand: 24.09.2009

- [TMF 2009] Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze – TMF: SOPs für klinische Studien „Standard Operating Procedures“ (SOPs) für die Durchführung klinischer Prüfungen einschließlich IITs. URL: <http://www.tmf-ev.de/Produkte/SOP.aspx> Stand 16.11.2009
- [TREND 2004] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, and the TREND Group (2004): Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. *Am J Public Health*. 94:S361-366
- [U.S. National Institutes of Health 2009] U.S. National Institutes of Health. URL: <http://clinicaltrials.gov>. Stand: 20.09.2009
- [Vallejo-Torresa L., Steutena L.M.G., Buxtona M.J., unter anderem 2008] Vallejo-Torresa L., Steutena L.M.G., Buxtona M.J., Girlinga A.J., Lilforda R.J. & Younga T. (2008): Integrating health economics modeling in the product development cycle of medical devices: A Bayesian approach. In: *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, Cambridge University Press, 24, S. 459-464.
- [von Elm E., Altman DG., Egger M., unter anderem 2007] von Elm E., Altman DG., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C. & Vandenbroucke J.P. (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. In: *Ann Intern Med*, 147, S. 573-577.
- [Wasem J. & Hessel F. (2000)] Wasem J. & Hessel F. (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitsökonomie. In: *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin*, S. 319-335.
- [Weltärztebund 2008] Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. in der Fassung von 1964, zuletzt geändert Seoul 2008. URL: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>. Stand: 24.09.2009
- [Wendland G. 2001] Wendland G. (2001): Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine, Kapitel: Erhebung und Auswertung gesundheitsökonomischer Daten. In: Schattauer, S. 168-193.
- [Wörz M., Perleth M., Schöffski O. & Schwartz F.W. 2002] Wörz M., Perleth M., Schöffski O. & Schwartz F.W. (2002): Innovative Medizinprodukte im deutschen Gesundheitswesen. Wege und Verfahren der Bewertung im Hinblick auf Regelungen zur Marktzulassung und Kostenübernahme von innovativen Medizinprodukten. In: *Nomos, Baden-Baden, 2002*
- [Zwarenstein M., Treweek S., Gagnier J.J., unter anderem 2008] Zwarenstein M., Treweek S., Gagnier J.J., Altman D.G., Tunis S., Haynes B., Oxman AD. & Moher D. (2008): Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc). In: *BMJ*, 337:a2390