

# Klinische Prüfung von Medizinprodukten – von der Differenzierung zur Uniformierung

Die 4. MPG-Novelle verschärft die Anforderungen an die klinische Prüfung von Medizinprodukten und hat beträchtliche Auswirkungen auf die Studienpraxis. Die angestrebte Angleichung an den Arzneimittelstandard erweist sich jedoch als in mehrfacher Hinsicht defizitär.



Beispiel eines Medizinproduktes: Medikamente-freisetzender Stent.  
Quelle „Aktion Meditech“

Das Gesetz zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften vom 29. Juli 2009<sup>[1]</sup> (sog. 4. MPG-Novelle) bringt einige grundlegende Änderungen für das „Ob“ und „Wie“ der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und der Leistungsbewertungsprüfung bestimmter In-vitro-Diagnostika mit sich.<sup>[2]</sup> Das Änderungsgesetz tritt insoweit grundsätzlich am 21. März 2010 in Kraft. Klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen, mit denen vor dem 20. März 2010 begonnen wurde, können grundsätzlich noch nach geltendem Recht abgewickelt werden (§ 44 Abs. 4 MPG n.F.). Allerdings soll aus Gründen der Verbesserung des Probandenschutzes auch für diese Altfälle ab 21. März 2010 die geänderte Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MSPV) gelten (§ 44 Abs. 5 MPG n.F.).

Die 4. MPG-Novelle setzt vornehmlich die „Richtlinie 2007/47/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinien 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten“<sup>[3]</sup> in nationales Recht um. Die dort vorgesehene Verschärfung und Konkretisierung der rechtlichen Anforderungen für die klinische Bewertung von Medizinprodukten geht zurück auf den Bericht der bei der Europäischen Kommission angesiedelten Medical Devices Experts Group (MDEG) vom 5. Juni 2002<sup>[4]</sup> und die hierauf beruhende Mitteilung der Kommission über Medizinprodukte vom 2. Juli 2003.<sup>[5]</sup>

## Anwendungsbereich

Die Änderungsrichtlinie 2007/47/EG erfasst schon ihrer Bezeichnung zufolge an sich nur aktive implantierbare medizinische Geräte und sonstige Medizinprodukte, nicht aber die in der EG-Richtlinie 98/79<sup>[6]</sup> geregelten In-vitro-Diagnostika. Deshalb mag es auf den ersten Blick verwundern, dass der deutsche Gesetzgeber, wie mit Blick auf das

Inkrafttreten schon eingangs deutlich wurde, auch diese Produktgruppe in den Blick nimmt. Bei näherer Betrachtung handelt es sich hierbei jedoch nur um die konsequente Anwendung der bisherigen, vom Gemeinschaftsrecht keineswegs erzwungenen spezifischen Regelungstechnik des deutschen Gesetzgebers. Danach sollen für bestimmte Typen von Leistungsbewertungsprüfungen grundsätzlich die gleichen Anforderungen wie bei der klinischen Prüfung von Medizinprodukten gelten. Dementsprechend nimmt auch § 24 Satz 1 Halbs. 1 MPG n.F. auf die für klinische Studien einschlägigen §§ 20 bis 23b MPG n.F. Bezug. Unter diese Regelung fallen wegen ihres Gefährdungspotenzials z.B. invasive Probenahmen für Zwecke der Leistungsbewertung, die nach Menge oder Anzahl erheblich über das übliche Maß hinausgehen (vgl. § 24 Satz 1 Nr. 1 MPG n.F.). Das übliche Maß dürfte z.B. bei der völlig ungefährlichen Entnahme von Sputum mittels Wattebausch oder bei venösen Blutentnahmen, die allenfalls zu Hämatomen führen können, kaum überschritten werden können.

### Prüfungspflicht

Schon nach geltendem Recht muss für jedes Medizinprodukt eine klinische Bewertung vorgenommen werden, soweit nicht in begründeten Ausnahmefällen andere Daten ausreichend sind. § 19 Abs. 1 Satz 1 MPG n.F. konkretisiert diesen Grundsatz durch die Pflicht, die klinische Bewertung anhand von klinischen Daten zu belegen. Klinische Daten sind nach § 3 Nr. 25 MPG n.F. Sicherheits- oder Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinproduktes hervorgehen. Sie müssen nicht zwingend aus einer klinischen Prüfung des betreffenden Medizinproduktes stammen. Vielmehr können sich die erforderlichen Angaben auch aus klinischen Prüfungen oder sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein gleichartiges Produkt ergeben. Auch veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte über sonstige klinische Erfahrungen entweder mit dem betreffenden oder einem gleichartigen Medizinprodukt reichen aus, um die Eignung für den vorgesehenen Verwendungszweck zu belegen.

Die Frage, in welchen Fällen der sog. Literaturweg ausreicht, beantwortet der deutsche Gesetzgeber nicht. Dies ist insofern wenig überraschend, als wegen der Verweisungstechnik des MPG die neuen rechtlichen Anforderungen für klinische Prüfungen nicht allesamt in deutsches Recht implementiert werden. Doch auch der europäische Reformgesetzgeber hat zu dieser Frage nur rudimentär Stellung genommen. Zwar findet sich in Anhang X Abschnitt 1.1a der durch Richtlinie 2007/47/EG geänderten Richtlinie 93/42/EWG die wichtige Aussage, dass für Medizinprodukte der Klasse III und für implantierbare Medizinprodukte grundsätzlich klinische Prüfungen durchgeführt werden müssen, sofern nicht bereits ausreichende klinische Daten vorliegen. Eine entsprechende Regelung enthält Anhang 7 Abschnitt 1.2 der geänderten Richtlinie 90/385/EWG für aktive implan-

tierbare Medizinprodukte. Das ist aber auch schon alles. Maßgebliche Richtschnur für die Praxis werden also nach wie vor die in den – rechtlich unverbindlichen – Empfehlungen der benannten Stellen (NB-MED Recommendations) genannten Abgrenzungskriterien sein. Danach ist eine klinische Prüfung insbesondere dann durchzuführen, wenn ein Medizinprodukt

- komplett neuartig ist, also seine Bestandteile, Eigenschaften und/oder Wirkungsweise bislang unbekannt sind, oder
- geändert wird und die Änderung die klinische Sicherheit und Leistungsfähigkeit signifikant ändert, oder
- für eine neue Indikation vorgesehen ist, oder
- neue Werkstoffe, die bis dahin (in dieser Anwendung) unbekannt sind oder bekannte Werkstoffe enthält, die an neuen Orten eingesetzt werden und für die es keine überzeugenden klinischen Erfahrungen gibt, oder
- für eine signifikant längere Zeit verwendet werden soll.<sup>[7]</sup>

### Ausnahme von der Prüfungspflicht

Unabhängig von dieser risikobasierten Unterscheidung bleibt es bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten, die berechtigtermaßen schon eine CE-Kennzeichnung tragen, bei der bisherigen Ausnahmeregelung, die nun in § 23b MPG n.F. zu finden ist. Demnach fallen z. B. vergleichende klinische Studien, bei denen unterschiedliche Produkte oder Technologien bewertet werden, grundsätzlich nicht unter die Anforderungen des MPG.

Allerdings enthält § 23b MPG n.F. zwei Ausnahmetatbestände. Die eine Unterausnahme bilden klinische Prüfungen, die z. B. die Leistungsfähigkeit und/oder Sicherheit der Produkte bei anderen Zweckbestimmungen belegen sollen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach der geänderten Richtlinie die Zweckbestimmung, im Gegensatz zum bisherigen Verfahren, sehr genau beschrieben werden muss. So wird es nicht mehr genügen, die Zweckbestimmung von Herzschrittmachern mit „Stimulation des Herzens“ anzugeben. Vielmehr sind die Funktion und die Indikationen (inklusive der Kontraindikationen) der Produkte künftig exakt zu beschreiben, so dass dann bei Indikationserweiterungen ggf. doch der Anwendungsbereich der §§ 20 bis 23a MPG n.F. eröffnet ist.<sup>[8]</sup> Die andere Unterausnahme greift dann ein, wenn zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt werden.

### Prüfungsmaßstäbe

Die klinische Prüfung von Medizinprodukten muss gemäß einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren erfolgen, wobei die einschlägigen existierenden bzw. zukünftigen Normen (z.B. EN ISO 14155-1 und EN ISO 14155-2) und Leitlinien zu berücksichtigen sind (vgl. § 19 Abs. 1 Satz 3 MPG n.F.). Nach § 19 Abs. 1 Satz 2 MPG n.F. soll die klinische Bewertung auch eine An-

nehmbarkeit des klinischen Nutzen-/Risiko-Verhältnisses belegen. Damit stellt der Gesetzgeber klar, dass klinische Studien nicht nur dem Nachweis der klinischen Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Produkte sowie der Erfassung von Nebenwirkungen dienen sollen. Vielmehr ist auch das Nutzen-/Risiko-Verhältnis des geprüften Medizinproduktes mit demjenigen vergleichbarer Produkte sowie ggf. alternativer Therapien zu vergleichen.<sup>[9]</sup>

### Prüfungsverfahren

Wie § 23 MPG n.F. entsprechend der geltenden Rechtslage klarstellt, sind für die Durchführung klinischer Prüfungen von aktiven implantierbaren Medizinprodukten und von sonstigen Medizinprodukten neben den – im Folgenden näher zu erörternden – §§ 20 bis 22c MPG n.F. auch die – weitgehend inhaltsgleichen – Bestimmungen in den Richtlinien 90/385/EWG (Anhang 7 Abschnitt 2.3) und 93/42/EWG (Anhang X Abschnitt 2.3) zu beachten. Die dort genannten Vorgaben sind teilweise ethischer, überwiegend aber methodischer Natur. Danach sind klinische Prüfungen u.a. nach einem angemessenen Prüfplan und unter der Verantwortung eines entsprechend qualifizierten Arztes oder einer anderen befugten Person durchzuführen (vgl. hierzu die Legaldefinition in § 3 Nr. 24 MPG n.F.). Der Prüfplan muss eine nach statistischen Grundsätzen angemessene Beobachtungszahl enthalten, die verlässliche Rückschlüsse zulässt. Die Prüfung ist unter ähnlichen Bedingungen durchzuführen, wie sie für die normalen Einsatzbedingungen des Produktes gelten.

### Genehmigungspflicht

Die bedeutendste – und im Gesetzgebungsverfahren umstrittenste – Neuerung der 4. MPG-Novelle für klinische Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen ist der Übergang vom Anzeige- zum Genehmigungsverfahren. Künftig darf also erst mit einer Studie begonnen werden, wenn neben der zustimmenden Bewertung einer Ethik-Kommission auch eine Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als der hierfür gemäß § 32 Abs. 1 Nr. 3 MGG

n.F. zuständigen Bundesoberbehörde vorliegt (§ 20 Abs. 1 Satz 1 MPG n.F.).

Im Falle einer ablehnenden oder einer fehlenden Stellungnahme der Ethik-Kommission haben gegenwärtig noch die zuständigen Landesbehörden die Aufgabe, den Prüfplan und die sonstigen Voraussetzungen zu prüfen. Diese Aufgabe wurde und wird nach Auffassung des Reformgesetzgebers<sup>[10]</sup> in Deutschland auf Landesebene von mehr als 60 Behörden in sehr unterschiedlicher Qualität und Quantität wahrgenommen. Um die daraus resultierende ungleiche Bewertungsqualität künftig zu vermeiden, hat man sich für eine zentrale Lösung entschieden. Aufgrund der dort schon bestehenden Expertise soll das BfArM zur zentralen Anlaufstelle für klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten (und für Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika) werden.

### Ausnahme von der Genehmigungspflicht

Bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko kann das BfArM von einer Genehmigung absehen (§ 20 Abs. 1 Satz 2 MPG n.F.). Diese Regelung soll bei risikoarmen Produkten unnötige Doppelprüfungen vermeiden. Werden also hinreichend valide Nachweise zur Produktsicherheit vorgelegt, wird die Behörde allenfalls eine Plausibilitätsprüfung vornehmen können.<sup>[11]</sup> Näheres soll in einer Rechtsverordnung geregelt werden.

### Genehmigungsverfahren

Der Antrag des Sponsors, d. h. derjenigen natürlichen oder juristischen Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation<sup>[12]</sup> und Finanzierung der klinischen Prüfung bzw. Leistungsbewertungsprüfung trägt (§ 3 Nr. 23 MPG n.F.), muss mindestens die nach den Richtlinien 90/385/EWG (Anhang 6 Abschnitt 2.2) und 93/42/EWG (Anhang VIII Abschnitt 2.2) erforderlichen Angaben enthalten (§ 22a Abs. 1 Satz 2 MPG n.F.). Die Anforderungen an Umfang und Detaillierungsgrad dieser Unterlagen sind umso geringer, je niedriger das Sicherheitsrisiko des konkreten Medizinproduktes ist.

— Anzeige —



recruit your staff!

staff for future...  
... for a better business!

**crs** staff leasing

[www.crs-staff-leasing.de](http://www.crs-staff-leasing.de)

Um sicherzustellen, dass das Verfahren bei der Ethik-Kommission gleichzeitig mit dem Genehmigungsverfahren beim BfArM begonnen werden kann, stellt § 22a Abs. 1 Satz 4 MPG n.F. klar, dass die in den Anhängen der Richtlinien geforderte zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission nachgereicht werden kann.

Der Prüfauftrag des BfArM besteht nach § 22a Abs. 2 MPG n.F. im Wesentlichen in einer wissenschaftlichen und fachlichen Prüfung des Antrags.

Die Versagungsgründe für eine Genehmigung sind in § 22a Abs. 3 MPG n.F. abschließend aufgeführt. Danach kann die Genehmigung u.a. dann versagt werden, wenn die vorgelegten Unterlagen, namentlich die Angaben zum Prüfplan einschließlich der Prüferinformation nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit, Leistung oder Wirkung des Medizinproduktes zu erbringen.

In Angleichung an die Rechtslage bei Arzneimitteln enthält § 22a Abs. 3 Satz 1 MPG n.F. eine klare Zeitvorgabe für die Bearbeitung von Genehmigungsanträgen. Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn das BfArM dem Sponsor innerhalb von 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt (Genehmigungsfiktion). Umgekehrt gilt ebenso wie in § 42 Abs. 2 Satz 5 AMG eine Versagungsfiktion. Ändert also der Sponsor auf mit Gründen versehene Einwände des BfArM hin den Antrag nicht innerhalb einer Frist von 90 Tagen entsprechend ab, gilt er als abgelehnt (§ 22a Abs. 3 Satz 2 MPG).

### Änderung der Genehmigung

§ 22b Abs. 1 und 2 MPG n.F. regeln Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung. Das BfArM muss die Genehmigung zurücknehmen, wenn bei der Erteilung ein Versagungsgrund nach § 22a Abs. 3 MPG n.F. vorgelegen hat bzw. widerrufen, wenn nachträglich ein Versagungsgrund nach § 22a Abs. 3 Nr. 2, Nr. 3 oder Nr. 4 MPG n.F. eingetreten ist. Da in einem solchen Fall unmittelbar Gesundheitsgefahren für Probanden zu befürchten sind, hat das BfArM insofern keinen Ermessensspielraum. Als mildere Alternative zur Rücknahme muss die Behörde aber aus Gründen der Verhältnismäßigkeit das befristete Ruhen der Genehmigung dann anordnen, wenn zu erwarten ist, dass der Sponsor notwendige Korrekturen vornehmen kann.

Außerdem kann das BfArM die Genehmigung widerrufen, wenn die Gegebenheiten der klinischen Prüfung nicht mit den Angaben im Genehmigungsantrag übereinstimmen oder wenn Tatsachen Anlass zu Zweifeln an der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung geben. Auch in diesem Fall muss die Behörde bei entsprechenden Anhaltspunkten erwägen, ob es ausreicht, alternativ ein befristetes Ruhen der Genehmigung anzuordnen.

Vor Entscheidungen nach § 22b Abs. 1 und 2 MPG n.F. ist ein Anhörungsverfahren durchzuführen (§ 22b Abs. 3

Satz 1 und 2 MPG n.F.). Dem Sponsor wird eine Frist zur Stellungnahme von einer Woche eingeräumt.

Legt der Sponsor Widerspruch gegen die Entscheidung ein, finden die allgemeinen verwaltungsverfahrenrechtlichen Vorschriften entsprechende Anwendung. Im Interesse der Sicherheit der Probanden sieht allerdings § 22b Abs. 3 Satz 3 MPG n.F. vor, dass Anfechtung oder Widerspruch keine aufschiebende Wirkung haben.

Nach § 22b Abs. 4 MPG darf die klinische Prüfung im Falle eines Widerrufs, einer Rücknahme oder eines Ruhens nicht fortgeführt werden. Bei einem solchen Prüfungsstopp müssen Sponsor und Prüfzentren sicherstellen, dass keine neuen Probanden mit den Prüfprodukten behandelt werden und dass die Behandlung von bereits involvierten Studienteilnehmern gefahrlos beendet werden kann. Das ist besonders problematisch bei Implantaten. Hier wird gemeinsam mit dem BfArM abgeschätzt werden müssen, ob die zu prüfenden Produkte explantiert und/oder ersetzt werden müssen. Diese für die Probanden sehr belastende Option muss freilich dann ausscheiden, wenn deren Sicherheit und Gesundheit auch auf andere Art und Weise, etwa durch intensivere ärztliche Kontrolluntersuchungen, sichergestellt werden kann.<sup>[13]</sup>

### Aufgaben der Ethik-Kommission

Die Aufgaben der Ethik-Kommissionen werden mit der 4. MPG-Novelle – in der Diktion des Reformgesetzgebers – „auf das Machbare reduziert“.<sup>[14]</sup> Für die wissenschaftliche Beurteilung der technischen Unbedenklichkeit und der biologischen Sicherheitsprüfung der Prüfprodukte sind sie deshalb künftig nicht mehr zuständig. Die Aufgaben der Ethik-Kommissionen werden sich also im Kern auf die Prüfung der rechtlichen und ethischen Aspekte beschränken (vgl. § 22 Abs. 2 MPG n.F.).

### Verfahren bei der Ethik-Kommission

Die Änderungen des Prozedere bei der Ethik-Kommission orientieren sich weitgehend an den aus dem Arzneimittelrecht bekannten Vorgaben. So regelt etwa § 22 Abs. 1 MPG n.F. u.a. die Antragstellung bei mehreren Prüfern. Bei multizentrischen Studien genügt ein Votum (§ 22 Abs. 1 Satz 3 MPG n.F.). Die Ethik-Kommission muss wie bisher unabhängig agieren und interdisziplinär besetzt werden. Bildung, Zusammensetzung und auch Finanzierung von Ethik-Kommissionen richten sich künftig nach Landesrecht (§ 22 Abs. 1 Satz 4 MPG n.F.). Aus der von der Ethik-Kommission erstellten positiven Bewertung, die in der Amtlichen Begründung des Gesetzentwurfs ausdrücklich als Verwaltungsakt qualifiziert wird<sup>[15]</sup>, muss hervorgehen, dass die in § 22 Abs. 2 MPG n.F. genannten Anforderungen geprüft wurden. Da klinische Prüfungen bei Minderjährigen trotz ihres Bedeutungsgewinns durch die Kinderarzneimittel-Verordnung<sup>[16]</sup> gerade in Deutschland die Ausnahme bleiben werden und Ethik-Kommissionen in der Regel die medizinische, ethische und psychosoziale Kompetenz für die Bewertung dieser Art von klinischen

Prüfungen nicht permanent vorhalten können, wird ihnen durch § 22 Abs. 1 Satz 7 MPG n.F. ausdrücklich aufgegeben, im Bedarfsfall entsprechende Sachverständige heranzuziehen oder einschlägige Gutachten anzufordern.

Neu ist auch die – abschließende – Aufzählung der Versagungsgründe einer zustimmenden Bewertung (§ 22 Abs. 3 MPG n.F.). Sie entsprechen weitestgehend den für die Versagung der Genehmigung durch das BfArM in § 22a Abs. 3 MPG n.F. normierten Gründen.

Die bislang bestehende Zustimmungsfiktion nach Ablauf der Stellungnahmefrist ist abgeschafft. Doch bleibt die Ethik-Kommission verpflichtet, den Antrag innerhalb einer Frist von 60 Tagen nach Eingang der erforderlichen Unterlagen zu übermitteln (§ 22 Abs. 4 Satz 1 MPG n.F.).

### Änderung der zustimmenden Bewertung

§ 22b Abs. 5 MPG n.F. verpflichtet die Ethik-Kommission, bei später offenbar werdenden Mängeln die zustimmende Bewertung durch Rücknahme oder Widerruf – nicht durch Anordnung des Ruhens – abzuändern. Eine solche Entscheidung kann etwa dann erforderlich werden, wenn die Ethik-Kommission z.B. im Rahmen von Änderungsanträgen oder auf sonstigen Wegen entsprechende Informationen erhält. Mit dieser Regelung beabsichtigt der Reformgesetzgeber also nicht, den Ethik-Kommissionen die Aufgabe der systematischen Überwachung klinischer Prüfungen zu übertragen.<sup>[17]</sup>

Rücknahme und Widerruf der zustimmenden Bewertung haben dieselben einschneidenden Rechtsfolgen wie die Änderung der Genehmigung durch das BfArM, namentlich also einen sofortigen Prüfungsstopp.

### Änderungen von klinischen Prüfungen

Nach § 22c Abs. 1 MPG n.F. muss der Sponsor jegliche Änderung an der Dokumentation der klinischen Prüfung dem BfArM anzeigen (generelle Anzeigepflicht).

Für wesentliche Änderungen am Prüfplan gelten verschärfte Anforderungen: Beim BfArM muss eine Begutachtung und bei der eingeschalteten Ethik-Kommission eine Bewertung beantragt werden (§ 22c Abs. 2 MPG n.F.). Als „wesentlich“ gelten namentlich solche Änderungen, die sich auf die Sicherheit der Probanden auswirken können (§ 22c Abs. 3 Nr. 1 MPG n.F.). Keine wesentlichen Änderungen sind u.a. Namens- und Adressänderungen, Änderungen der zuständigen Behörden oder der Prüfstellen oder Korrekturen von Schreibfehlern.<sup>[18]</sup>

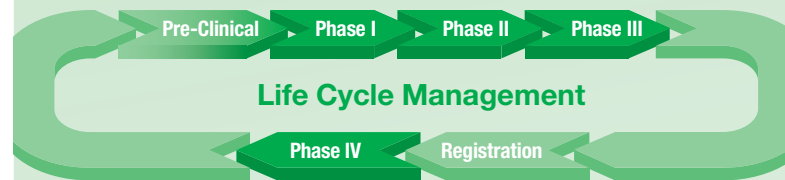
Nach § 22c Abs. 4 MPG n.F. haben die Ethik-Kommissionen maximal 30 Tage Zeit, um die Änderungen zu bewerten.

§ 22c Abs. 5 MPG n.F. legt die Voraussetzungen fest, unter denen der Sponsor und die Prüfzentren die gemeldeten wesentlichen Änderungen an den klinischen Prüfungen vornehmen dürfen. Die ursprünglich involvierte Ethik-Kommission muss zugestimmt haben und das BfArM darf innerhalb von 30 Tagen keine Einwände erhoben haben (fiktive Zustimmung). Stimmt das BfArM oder die Ethik-

# Your Reliable Partner in Clinical Development

## Competence in Clinical Development

- Human Pharmacology Infrastructure (3 units, more than 185 beds located in Germany)
- GLP certified Bioanalytical Services (FDA inspected)
- GMP certified Pharmacies
- Project Management
- Monitoring / Site Selection
- Biostatistics
- Clinical Data Management
- Medical Writing
- Non-interventional Studies
- CRF Design e.g. Paper / eCRF, Hybrid Solution via Digital Pen



## Experience in Phase I-IIa

Human Pharmacology from First-in-Man to Proof-of-Concept, Interaction Studies, PK / PD Trials, Thorough QTc Trials, CNS incl. Psychometric Testing, Skin Safety, Transdermal Drug Delivery Systems, Respiratory Diseases, Renally and Hepatically Impaired Patients, Patient Panels in various Therapeutic Areas

## Experience in Phase IIb-IV

Andrology	BPH, Fertility, Contraception
Dermatology	Psoriasis
Endocrinology	Diabetes
Gynecology	HRT, Infertility, Contraception
Hepatology	Hepatitis
Immunology	Allergies
Infectiology	Influenza, Malaria
Neurology	Alzheimer's Disease, Stroke
Oncology	Breast & Prostate Cancer
Orthopedics	Arthritis, Osteoarthritis
Pulmology	COPD, Cystic Fibrosis

## For further information, please contact:

**David Surjo, Ph.D. / VP Business Development**  
Telephone: +49 26 32 - 99 27 84  
E-Mail: david.surjo@crs-group.de  
Web: www.crs-group.de

Kommission einer wesentlichen Änderung nur unter bestimmten zusätzlichen Auflagen zu, muss der Sponsor diese Auflagen vor der Implementierung der Änderung erfüllen. Andernfalls dürfen die gemeldeten wesentlichen Änderungen nicht vorgenommen werden. Außerdem muss der Sponsor seinen Antrag zurückziehen.<sup>[19]</sup>

### Melde- und Informationspflichten während der Prüfung

Die MPSV findet künftig auch auf Medizinprodukte zur klinischen Prüfung und In-vitro-Diagnostika für Leistungsbewertungszwecke Anwendung. Die allgemeine Meldepflicht des § 3 Abs. 2 MPSV n.F. über die hierbei aufgetretenen Vorkommnisse (vgl. dazu die Legaldefinition des § 2 Nr. 1 MPSV) setzt ein – bestimmungsgemäßes – Anwenden oder Betreiben des Produktes voraus und ist daher für die Vormarktphase nicht einschlägig. Zudem sehen Anhang 7 Abschnitt 2.5 der Richtlinie 90/385/EWG und Anhang X Abschnitt 2.3.5 der Richtlinie 93/42/EWG (i.V.m. § 23 MPG n.F.) keine Meldeverpflichtungen über Vorkommnisse mehr vor. An die Stelle des Vorkommnisses ist dort das schwerwiegende unerwünschte Ereignis (serious adverse event, SAE) getreten. Solche Ereignisse müssen sowohl Sponsor als auch Prüfstelle künftig dem BfArM melden (§ 3 Abs. 5 Satz 1 MPSV n.F.). „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ ist nach der Legaldefinition des § 2 Nr. 5 MPSV „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.“ Diese Begriffsbestimmung orientiert sich an den existierenden Definitionen in den relevanten ISO-Normen und den im Rahmen der GCP-Richtlinie<sup>[20]</sup> verwendeten Definitionen. Das Definitionselement der schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands wird<sup>[21]</sup>, worauf in der Gesetzesbegründung ausdrücklich verwiesen wird, in der Leitlinie MEDDEV 2.12-1, Punkt 5.1.1.C<sup>[22]</sup> näher erläutert.

Zu beachten ist, dass im Gegensatz zur bisherigen Praxis schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auch dann gemeldet werden müssen, wenn sie nicht ursächlich mit dem Produkt zusammenhängen. Hierin liegt der zentrale Unterschied zur Definition des Vorkommnisses in § 2 Nr. 1 MPSV.

Wird eine multizentrische klinische Prüfung auch in anderen EWR-Staaten durchgeführt, muss der Sponsor den dort zuständigen Behörden ebenfalls Meldung erstatten (§ 3 Abs. 5 Satz 2 MPSV n.F.). Dies hält der Reformgesetzgeber deshalb für sachgerecht, weil die klinische Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Prüfprodukte noch nicht bestätigt ist. Zudem könnten die im allgemeinen relativ geringen Fallzahlen dazu führen, dass schwerwiegen-

de Probleme aufgrund statistischer Wahrscheinlichkeiten nicht rechtzeitig von den Behörden erkannt werden.<sup>[23]</sup>

Wird eine klinische Prüfung oder eine Leistungsbewertungsprüfung auch in Deutschland durchgeführt, ist der Sponsor verpflichtet, dem BfArM auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse außerhalb von Deutschland zu melden (§ 3 Abs. 5 Satz 3 MPSV n.F.).

Die Erweiterung des Geltungsbereichs der MPSV hat den Reformgesetzgeber dazu veranlasst, eine Unterrichtungspflicht für neue Umstände einzuführen: Treten während der klinischen Prüfung oder der genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung Umstände auf, die die Sicherheit der Probanden, Anwender oder Dritter beeinträchtigen können, muss der Sponsor hierüber unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde unterrichten und die Information der zuständigen Ethik-Kommission veranlassen (§ 14a Abs. 2 MPSV). Damit werden auch bei Ereignissen unterhalb der Gefährdungsschwelle des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses diejenigen Stellen informiert, die auf dieser Grundlage ggfs. über einen Widerruf der Genehmigung bzw. der zustimmenden Bewertung zu befinden haben (vgl. §§ 22b MPG).

### Risikobewertung und korrektive Maßnahmen

Die Meldung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses veranlasst die zuständige Bundesoberbehörde zu einer Risikobewertung (§ 8 Satz 1 MPG n.F.). Deren Ziel und Inhalt liegt in der Feststellung, ob ein unvertretbares Risiko vorliegt und welche korrektiven Maßnahmen geboten sind. Die Behörde prüft hierbei ggf. auch, ob die eigenverantwortlichen korrektiven Maßnahmen des Sponsors oder der die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung durchführenden Personen angemessen sind (§ 9 Satz 3 MPG n.F.).

Zuständig für die Bewertung ist grundsätzlich das BfArM, da die Ursache für etwaige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während dieser Prüfungen in der Regel in den zusätzlichen invasiven oder den Patienten belastenden Untersuchungen zu finden sein werden. Die Zuständigkeit liegt aber beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI), wenn bei einer Leistungsbewertungsprüfung eines In-vitro-Diagnostikums der Liste A des Anhangs II der Richtlinie 98/79/EWG (Blutgruppen-, HIV- und Hepatitistests) die mangelhafte Leistungsfähigkeit des Produktes zu einem schwerwiegenden Ereignis führt.<sup>[24]</sup>

Treten während der klinischen Prüfung oder der genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung sicherheitsrelevante neue Umstände auf, so sind sowohl der Sponsor als auch die die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung durchführenden Personen nach § 14 Abs. 1 MPSV verpflichtet, unverzüglich alle Sicherheitsmaßnahmen zu treffen, die erforderlich sind, um die Probanden, Anwender oder Dritte vor unmittelbarer oder mittelbarer Gefahr zu schützen (eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen).

**Meldepflichten nach der Prüfung**

§ 23a Abs. 1 MPG n.F. führt eine neunzig tägige Meldepflicht des Sponsors bei regulärer Beendigung der klinischen Prüfung ein.

§ 23a Abs. 2 MPG n.F. regelt dagegen den Fall, dass der Sponsor die laufende klinische Prüfung aus Sicherheitsgründen abbrechen muss. Da möglicherweise auch andere Prüfungen oder auch Prüfungen in anderen Mitgliedstaaten betroffen sein können und das BfArM ggf. entsprechende Informationen gemäß § 23a Abs. 4 MPG n.F. weiterleiten muss, ist die Frist zur Meldung von 90 Tagen auf 15 Tage verkürzt worden.

Nach Abbruch oder Abschluss der Prüfung muss der Sponsor dem BfArM den nach Anhang 7 Abschnitt 2.3.7 der Richtlinie 90/385/EWG bzw. nach Anhang X Abschnitt 2.3.7 der Richtlinie 93/42/EG angefertigten Schlussbericht mit einer kritischen Bewertung aller im Verlauf der klinischen Prüfung erlangten Daten zur Verfügung zu stellen (§ 23a Abs. 3 MPG n.F.). Auf diese Weise soll es ermöglicht werden, künftig eine nationale oder europäische Datenbank über erfolgte klinische Prüfungen aufzubauen.<sup>[25]</sup>

**Post-Marketing-Surveillance-Studien (PMS)**

Im deutschen Medizinprodukterecht nicht ausdrücklich geregelt ist die durch die Änderungsrichtlinie 2047/47/EG erstmals rechtsverbindlich eingeführte grundsätzliche Pflicht zur klinischen Nachbeobachtung (Post Market Clinical Follow-up, PMCF). Nach Anhang 7 Abschnitt 1.4 der Richtlinie 90/385/EWG bzw. nach Anhang X Abschnitt 2.1c der Richtlinie 93/42/EG muss es ordnungsgemäß begründet und dokumentiert werden, wenn eine klinische Überwachung des vermarkteten Produktes nicht für erforderlich gehalten wird. Letzteres wird man etwa dann annehmen können, wenn sich das betreffende Medizinprodukt oder ein gleichartiges Produkt auf Auslandsmärkten durch langjährige Anwendung als sicher erwiesen hat.<sup>[26]</sup> Gelingt dieser Nachweis nicht, muss die klinische Bewertung und ihre Dokumentation aktiv anhand der aus der Überwachung erhaltenen Daten auf dem neuesten Stand gehalten werden.

Für diese klinische Nachbeobachtung ist ein Prüfplan zu erstellen. Die einschlägige Leitlinie MEDDEV 2.12-2 führt neben den – zu vernachlässigenden – offenen

Anzeige



Klinische Forschung mit dem Blick für das Ganze



**Klinisch forschen – ökonomisch denken**

Wir sehen Ihr Produkt sowohl in der Forschung und Entwicklung als auch im Markt

- Klinische Studien Phase II-IV
- Nicht-interventionelle Studien
- Investigator Initiated Trials
- Gesundheitsökonomie
- Quality of Life
- Patient Reported Outcomes
- Medical Services
- Therapiemonitoring
- Electronic Data Capture

CSG Klinische Studien Gesellschaft mbH  
 Friedrichstraße 180  
 10117 Berlin  
 Telefon +49 30 230 809 20  
 Fax +49 30 230 809 22  
 Mail [cs@cs-g-germany.com](mailto:cs@cs-g-germany.com)  
[www.cs-g-germany.com](http://www.cs-g-germany.com)  
 Ihre Ansprechpartnerin:  
 Frau Heike Schön  
 Die CSG ist Partner der  
 IGES Institut GmbH

Verzeichnissen zwei mögliche Ausgestaltungen dieses Prüfplans an. Zum einen kann die klinische Nachbeobachtung in einer Weiterführung einer bereits laufenden klinischen Studie bestehen. Dies fordert z. B. die EN ISO 5840 für Herzklappenprothesen. Die Patienten werden nach Implantation über einen Zeitraum von 5 bis 10 Jahren nachverfolgt. Zum anderen kommt auch eine neue prospektive Studie in Betracht.<sup>[27]</sup>

Eine PMS ist namentlich dann das Mittel der Wahl, wenn ein Produkt mit erheblichen Langzeitriskien belastet sein kann oder diese nicht auszuschließen sind. Ein bekanntes Problem ist etwa das Lockerungsverhalten von Hüftendoprothesen. Dieser sicherheitsrelevante Mangel zeigt sich erst nach Jahren vollständig und kann daher nur in Langzeitstudien erforscht werden.<sup>[28]</sup>

### Kritische Würdigung

Kernanliegen der 4. MPG-Novelle ist die intra- und innerstaatliche Uniformierung und Effektivierung der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und der Leistungsbewertungsprüfung bestimmter In-vitro-Diagnostika. Der Vorteil für die medizintechnologische Industrie liegt – wie stets bei der Implementation von Harmonisierungs-Richtlinien – in der Herstellung eines gemeinschaftsweiten „level-playing field“. Dennoch fragt es sich, ob der Reformgesetzgeber nicht zuweilen dort, wo er gemeinschaftsrechtlich nicht zu einer Anpassung des deutschen Rechts gezwungen war, über das Ziel hinausgeschossen ist. Das betrifft namentlich den Übergang vom Anzeige- zum Genehmigungsverfahren. Der Einführung der Doppelprüfung mangelt es schon an einer aussagekräftigen empirischen Analyse der derzeitigen Praxis als valider Entscheidungsgrundlage. Zwar lässt sich der Diagnose des Reformgesetzgebers, die Ethik-Kommissionen hätten ihre Aufgabe der sicherheitsrechtlichen Bewertung der in den Prüfungen eingesetzten Produkte teilweise nur unzureichend erfüllt<sup>[29]</sup>, schwerlich widersprechen. Als milderer und genauso effektives Mittel wäre aber eine Zentralisierung der sicherheitstechnischen Beurteilung mit kombinierter Anzeigepflicht und effektiveren Eingriffsmöglichkeiten des BfArM oder eine Aufgabenzuweisung an die hierfür ohnehin fachlich am besten geeigneten benannten Stellen in Betracht gekommen. Darüber hinaus führt der nun installierte regulatorische Overkill zu Mehrkosten, die möglicherweise gerade multinationale Hersteller veranlassen könnten, ihre klinischen Prüfungen in weniger regulierte Staaten zu verlagern und dadurch den Forschungsstandort Deutschland zu schwächen. Unter diesem Gesichtspunkt problematisch erscheint es auch, die Wahlfreiheit hinsichtlich der zuständigen Ethik-Kommission einzuschränken. Insofern sind nun die Landesgesetzgeber in der Pflicht.

Ein weiteres zentrales Anliegen des Reformgesetzgebers ist der optimale Schutz von Probanden bei der klinischen Prüfung von Medizinprodukten. Obwohl dieser Schutz für ihn ausdrücklich im Vordergrund steht<sup>[30]</sup> und an sich auch das Leitmotiv für die Angleichung zwischen den arzneimittel- und den medizinprodukterechtlichen Re-

geln der klinischen Prüfung ist, lässt sich ausgerechnet mit Blick auf den Schutz von Einwilligungsunfähigen als „vulnerable populations“<sup>[31]</sup> ein krasses Regelungsdefizit diagnostizieren. So wird in der MPG-Novelle nur in der oben erwähnten Vorschrift des § 22 Abs. 1 Satz 7 MPG n.F. der besonderen Schutzbedürftigkeit von Minderjährigen indirekt Rechnung getragen. Sonstige relevante Neuerungen finden sich nicht. Dem Reformgesetzgeber ist offenbar nicht in den Sinn gekommen, dass es zweckmäßig wäre, AMG und MPG auch hinsichtlich der Anforderungen an klinische Prüfungen mit Einwilligungsunfähigen einander anzugleichen. So hätte es sich zum Beispiel angeboten, nicht nur bei Arzneimitteln (vgl. § 41 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 AMG), sondern auch bei Medizinprodukten die gruppennützige Forschung an Minderjährigen zu ermöglichen.<sup>[32]</sup> Ein weiteres Beispiel ist § 20 Abs. 4 Nr. 3 MPG, der nur für Minderjährige fordert, dass die Prüfung an Erwachsenen keine ausreichenden Ergebnisse erwarten lassen darf. Eine ähnliche Regelung für erwachsene Einwilligungsunfähige gibt es schon im Arzneimittelrecht (§ 41 Abs. 3 Nr. 3 i.V.m. § 40 Abs. 4 Nr. 2 AMG) und erschiene daher auch hier angebracht.<sup>[33]</sup> Ferner sollte etwa auch die Aufklärung, die der klinischen Prüfung grundsätzlich vorangehen muss, bei Einwilligungsunfähigen durch speziell ausgebildete und mit der jeweiligen Personengruppe erfahrene Prüfer erfolgen.<sup>[34]</sup> Bei Studien mit Arzneimitteln ist das geltende Rechtslage (§ 40 Abs. 4 Nr. 3 Satz 3, § 41 Abs. 3 Nr. 2 i.V.m. § 40 Abs. 4 Nr. 3 Satz 3 AMG). Ferner ist versäumt worden, § 21 Nr. 2 MPG zur Klarstellung so anzupassen, dass ebenso wie in § 21 Abs. 3 Nr. 2 AMG auch der Bevollmächtigte neben dem gesetzlichen Vertreter als Einwilligungsberechtigter ausdrücklich genannt wird.<sup>[35]</sup> Kurzum: der Stoff für die 5. MPG-Novelle ist schon längst gewoben.



**PROF. DR. ULRICH M. GASSNER**

Universität Augsburg  
Forschungsstelle für Medizinprodukterecht (FMPR)  
D-86135 Augsburg  
E-Mail: ulrich.gassner@jura.uni-augsburg.de  
www.fmpr.de

### LITERATUR

- [1] BGBl. I S. 2326.
- [2] Vgl. dazu auch P. Dieners/M. Oeben, Die 4. MPG-Novelle – Änderungen und praktische Auswirkungen –, MPR 2009, 121 (122 ff.); F. Irmner/T. Henßler, Die Auswirkungen der 4. MPG-Novelle auf die klinische Prüfung von Medizinprodukten, MPR 2009, 73; C. Kori-Lindner/R. Eberhardt, Die Neuerungen der 15. AMG-Novelle und der 4. MPG-Novelle Teil 1, DZKF 2009, 65 (68).
- [3] ABl. L 247 vom 21.9.2007, S. 21.
- [4] MDEG, Report on the functioning of the Medical Devices Directive 93/42/EC of 14 June 1993, <http://www.jura.uni-augsburg.de/de/forschung/fmpr/reformEGMPR.html> (abgerufen am 29.7.2009).
- [5] KOM(2003) 386 endgültig.
- [6] Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (ABl. L 331 vom 7.12.1998, S. 1).

- [7] NB-MED/2.7/Rec1, [http://www.team-nb.org/documents/index.php?option=com\\_docman&Itemid=38](http://www.team-nb.org/documents/index.php?option=com_docman&Itemid=38) (abgerufen am 28.7.2009), näher P. Knipp, Klinische Bewertung auf dem Literaturweg – Wann und wie? in: U.M. Gassner (Hrsg.), Klinische Bewertung von Medizinprodukten. 4. Augsburger Forum für Medizinprodukterecht, 2009, S. 1 (6 f.).
- [8] Näher BT-Drs. 16/12258, S. 33.
- [9] BT-Drs. 16/12258, S. 30 f.
- [10] BT-Drs. 16/12258, S. 30.
- [11] BT-Drs. 16/13211, S. 52.
- [12] Auf Clinical Research Organisations (CROs) wird mit diesem Definitionselement nicht angespielt. Nach EN ISO 14155 ist und bleibt der Leiter der klinischen Prüfung für die Organisation verantwortlich.
- [13] In der Gesetzesbegründung ist insofern nur von einer alternativen Prüfungsmöglichkeit die Rede, vgl. BT-Drs. 16/12258, S. 32.
- [14] BT-Drs. 16/12258, S. 30.
- [15] BT-Drs. 16/12258, S. 30.
- [16] Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABL. L 378 vom 27.12.2006, S. 1).
- [17] BT-Drs. 16/12258, S. 32.
- [18] BT-Drs. 16/12258, S. 32.
- [19] BT-Drs. 16/12258, S. 33.
- [20] Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABL. L 121 vom 1.5.2001, S. 34).
- [21] BT-Drs. 16/12258, S. 36.
- [22] MEDDEV 2.12-1 rev 5, Guidelines on a Medical Devices Vigilance System, April 2007, [http://ec.europa.eu/enterprise/medical\\_devices/meddev/2\\_12\\_1-rev\\_5-2007-fin2.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/2_12_1-rev_5-2007-fin2.pdf) (abgerufen am 1.8.2009).
- [23] BT-Drs. 16/12258, S. 37.
- [24] BT-Drs. 16/12258, S. 34.
- [25] BT-Drs. 16/12258, S. 33.
- [26] Näher C. Schübel, Klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen (Post Market Clinical Follow-up – PMCF), in: U.M. Gassner (Hrsg.), Klinische Bewertung von Medizinprodukten. 4. Augsburger Forum für Medizinprodukterecht, 2009, S. 97 (99 f.).
- [27] MEDDEV 2.12-2, Guidelines on Post Market Clinical Follow-up, May 2004, [http://ec.europa.eu/enterprise/medical\\_devices/meddev/2\\_12-2\\_05-2004.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/2_12-2_05-2004.pdf) (abgerufen am 1.8.2009), vgl. auch C. Schübel, Klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen (Post Market Clinical Follow-up – PMCF), in: U.M. Gassner (Hrsg.), Klinische Bewertung von Medizinprodukten. 4. Augsburger Forum für Medizinprodukterecht, 2009, S. 97 (98).
- [28] Näher C. Schübel, Klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen (Post Market Clinical Follow-up – PMCF), in: U.M. Gassner (Hrsg.), Klinische Bewertung von Medizinprodukten. 4. Augsburger Forum für Medizinprodukterecht, 2009, S. 97 (99).
- [29] BT-Drs. 16/12258, S. 29 f.
- [30] BT-Drs. 16/12258, S. 21, 29.
- [31] Vgl. hierzu für Arzneimittelstudien M. Kölich, Kinder als „vulnerable populations“ – Aspekte der klinischen Forschung mit Minderjährigen, DZKF 2008, 72 ff.; für Prüfungen von Medizinprodukten H. Wachenhausen, Klinische Prüfung – Die Umsetzung der gesetzlichen Schutzkriterien bei Minderjährigen, in: U.M. Gassner (Hrsg.), Klinische Bewertung von Medizinprodukten. 4. Augsburger Forum für Medizinprodukte recht, 2009, S. 44 ff.
- [32] F. Irmer/T. Henßler, Die Auswirkungen der 4. MPG-Novelle auf die klinische Prüfung von Medizinprodukten, MPR 2009, 73 (77); H. Wachenhausen, Klinische Prüfung – Die Umsetzung der gesetzlichen Schutzkriterien bei Minderjährigen, in: U.M. Gassner (Hrsg.), Klinische Bewertung von Medizinprodukten. 4. Augsburger Forum für Medizinprodukterecht, 2009, S. 44 (52 f.).
- [33] F. Irmer/T. Henßler, Die Auswirkungen der 4. MPG-Novelle auf die klinische Prüfung von Medizinprodukten, MPR 2009, 73 (77 f.).
- [34] F. Irmer/T. Henßler, Die Auswirkungen der 4. MPG-Novelle auf die klinische Prüfung von Medizinprodukten, MPR 2009, 73 (78 f.).
- [35] H. Wachenhausen, Klinische Prüfung – Die Umsetzung der gesetzlichen Schutzkriterien bei Minderjährigen, in: U.M. Gassner (Hrsg.), Klinische Bewertung von Medizinprodukten. 4. Augsburger Forum für Medizinprodukterecht, 2009, S. 44 (49).

Anzeigen



**Englische Fachübersetzungen  
aus dem Bereich Medizin/Klinische Forschung**

**Kontakt:** B. Dickinson  
Niedermiebach 39 • D-53804 Much  
Tel: 02245-89 05 00 • Fax: 02245-89 05 04  
Mobil: 0163-866 61 39  
Email: [info@dickinson-translations.com](mailto:info@dickinson-translations.com)  
Web: [www.dickinson-translations.com](http://www.dickinson-translations.com)

Enjoy the time  
you will save with  
your projects in our safe hands



Full service **CRO** for clinical trials  
and non-interventional studies

Since 1981

Lessingstrasse 14 • 80336 München • Germany  
Fon: +49 (89) 20 91 20 0 • Fax: +49 (89) 20 91 20 30  
[mail@gkm-therapieforschung.de](mailto:mail@gkm-therapieforschung.de) • [www.gkm-therapieforschung.de](http://www.gkm-therapieforschung.de)

