

DIN EN ISO 12417-1

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2014-07-09

Entwurf

**Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme –
Vaskuläre Medizinprodukt-Arzneimittel Kombinationsprodukte
(ISO/DIS 12417-1:2014);
Deutsche Fassung prEN ISO 12417-1:2014**

Cardiovascular implants and extracorporeal systems –
Vascular device-drug combination products (ISO/DIS 12417-1:2014);
German version prEN ISO 12417-1:2014

Implants cardiovasculaires et systèmes extracorporels –
Produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire (ISO/DIS 12417-1:2014);
Version allemande prEN ISO 12417-1:2014

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2014-05-09 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfes besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal des DIN unter www.entwuerfe.din.de bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN (Hausanschrift: Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim).

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 66 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 12417-1:2014) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nicht-aktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Unterausschuss NA 027-02-17-01 UA „Herz- und Gefäßimplantate“ im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN.

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 10993 (all parts)	siehe DIN EN ISO 10993 (alle Teile)
ISO 11607-1	siehe DIN EN ISO 11607-1
ISO 14155	siehe DIN EN ISO 14155
ISO 14160	siehe DIN EN ISO 14160
ISO 14630	siehe DIN EN ISO 14630
ISO 14937	siehe DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe DIN EN ISO 14971
ISO 17665-1	siehe DIN EN ISO 17665-1

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993 (alle Teile), *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten*

DIN EN ISO 11607-1, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarriersysteme und Verpackungssysteme*

DIN EN ISO 14155, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis*

DIN EN ISO 14160, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den einmaligen Gebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate verwendet werden - Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 14630, *Nichtaktive chirurgische Implantate — Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

— Leerseite —

Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte (ISO/DIS 12417-1:2014)

Implants cardiovasculaires et systèmes extracorporels — Produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire (ISO/DIS 12417-1:2014)

Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products (ISO/DIS 12417-1:2014)

ICS: 11.040.40

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.5a

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Einleitung.....	5
1 Anwendungsbereich	6
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	7
4 Beabsichtigte Funktion	11
4.1 Allgemeines	11
4.2 Klassifizierung	11
4.3 Vorgesehene klinische Position.....	11
5 Konstruktionsmerkmale.....	11
5.1 Allgemeines	11
5.2 Wirkstoffhaltiger Teil des VDDCP (DCP)	12
5.2.1 Allgemeines	12
5.2.2 Matrix	12
5.2.3 Arzneilich wirksamer Bestandteil (API)	12
6 Werkstoffe	13
7 Designprüfung	13
7.1 Allgemeines	13
7.2 Vorklinische Bewertung.....	14
7.2.1 Stichprobenahme.....	14
7.2.2 Vorbehandlung der Untersuchungsproben	15
7.2.3 Berichte zu vorklinischen In-vitro-Prüfungen und zusätzliche Informationen	15
7.2.4 Vorklinische <i>In-vitro</i> -Bewertung	16
7.2.5 Vorklinische <i>In-vivo</i> -Bewertung	22
7.3 Klinische Bewertung	27
7.3.1 Zweck	27
7.3.2 Spezifische Ziele	28
7.3.3 Klinischer Prüfplan	28
7.3.4 Datenerfassung	29
7.3.5 Abschlussbericht.....	31
7.4 Überwachung nach der Markteinführung	32
8 Herstellung	32
8.1 Allgemeines	32
8.2 Angabe der Rohstoffe und Analyse des API	33
8.3 Analyse und Angabe der Rohstoffe für Arzneimittelträger	33
8.4 VDDCP-Chargenfreigabeprüfung.....	34
9 Sterilisation	35
9.1 Steril gelieferte Produkte	35
9.1.1 Überprüfung der Sterilität	35
9.2 Nicht steril gelieferte Produkte.....	35
9.3 Sterilisationsrückstände	35
10 Verpackung	35
10.1 Überlegungen für VDDCPs	35
10.2 Auswirkungen von Änderungen der Lagerungs- und Transporttemperaturen auf VDDCP	35

11	Vom Hersteller anzugebende Informationen	36
11.1	Kennzeichnung	36
11.1.1	VDDCP-Kennzeichnung(en)	36
11.1.2	Datensatzkennung	37
11.2	Anwendungsvorschriften (IFU)	37
Anhang A (informativ) Definitionen möglicher klinischer und technischer Ereignisse		38
Anhang B (informativ) Örtliche Informationen zu Problemen bei der Beantragung der Zulassung von VDDCPs		45
B.1	Kontaktinformationen für lokale Regulierungsbehörden	45
B.2	Geschichte der Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände	46
B.3	Für lokale Anwendung geltende Leitliniendokumente	49
B.3.1	Gemeinsames Technisches Dokument (CTD)	49
B.3.2	ICH	49
B.3.3	ASMF/DMF	49
B.3.4	Beispiel für eine Tabelle zur Zusammenfassung der Prüfergebnisse	50
Literaturhinweise		52
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte		60

Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 12417-1:2014) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery (Chirurgische Implantate)“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 12417-1:2014 wurde vom CEN als prEN ISO 12417-1:2014 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Diese Internationale Norm wurde erstellt, um Mindestanforderungen an vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte (en: vascular device-drug combination products, VDDCPs) zur Verfügung zu stellen.

In dieser Norm werden nur Aspekte von in Kombination mit Arzneimitteln zu verwendenden vaskulären Medizinprodukten behandelt, bei denen das Arzneimittel einer Zusatzfunktion des VDDCP dient.

Bei der Ausarbeitung dieser Norm konnten unmöglich alle zukünftigen oder noch in der Entwicklung befindlichen Techniken berücksichtigt werden. VDDCPs, bei denen solche Techniken zur Anwendung kommen, werden unter Befolgung der in dieser Internationalen Norm festgelegten grundlegenden Anforderungen bewertet werden müssen. Um diese Medizinproduktsysteme zu charakterisieren, können auch Prüfungen über den Anwendungsbereich dieser Internationalen Norm hinaus erforderlich sein. Bei der Entscheidung, welche Prüfungen angemessen sind, müssen die Versagensarten der betreffenden VDDCP und deren Auswirkungen auf die Leistung berücksichtigt werden.

Im Hinblick auf Aspekte des primären Wirkmechanismus (en: primary mode of action, PMOA) des VDDCP kann es sich für den Leser als nützlich erweisen, eine Reihe weiterer Internationaler Normen zu berücksichtigen (siehe Literaturhinweise).

1 Anwendungsbereich

1.1 Diese Internationale Norm legt Anforderungen an vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte (VDDCPs) basierend auf dem aktuellen technischen und medizinischen Kenntnisstand fest. VDDCPs sind Medizinprodukte mit unterschiedlichen klinischen Indikationen für den Einsatz im menschlichen vaskulären Blutssystem. Ein VDDCP enthält als integralen Bestandteil eine oder mehrere Substanz(en), die bei getrennter Anwendung als medizinisch wirksame Substanz oder medizinisch wirksames Produkt (medizinischer Wirkstoff, Arzneimittel) angesehen werden können, deren Wirkung jedoch der des Medizinproduktes untergeordnet ist und dessen primären Wirkmechanismus (PMOA) unterstützt. Im Hinblick auf die Sicherheit umreißt diese Internationale Norm Anforderungen an die beabsichtigte Funktion, an Konstruktionsmerkmale, Materialien, Designprüfung, Herstellung, Sterilisation, Verpackung und die vom Hersteller bereitzustellenden Informationen. In Bezug auf implantierte Produkte sollte diese Internationale Norm als Ergänzung zu ISO 14630 angesehen werden, in der allgemeine Anforderungen an die Funktion von nichtaktiven chirurgischen Implantaten festgelegt sind. Außerdem sollte die vorliegende Internationale Norm als Ergänzung zu den einschlägigen Normen zu speziellen Medizinprodukten, wie z. B. zur Normenreihe ISO 25539, die Anforderungen an endovaskuläre Medizinprodukte enthält, angesehen werden. Die in der vorliegenden Internationalen Norm aufgeführten Anforderungen gelten auch für VDDCPs, bei denen es sich nicht um dauerhafte Implantate handelt.

Aufgrund von Abweichungen im Design der von der vorliegenden Internationalen Norm behandelten Kombinationsprodukte und aufgrund der relativ neuen Entwicklungen bei einigen dieser Kombinationsprodukte stehen annehmbare genormte *In-vitro*-Testergebnisse und Ergebnisse klinischer Studien nicht immer zur Verfügung. Daher kann bei Vorliegen weiterer wissenschaftlicher und klinischer Daten eine entsprechende Überarbeitung dieser Norm erforderlich werden.

1.2 Versorgungssysteme oder Teile des Versorgungssystems fallen in den Anwendungsbereich dieser Norm, sofern sie einen integralen Bestandteil des vaskulären Medizinproduktes bilden und wirkstoffbeschichtet sind (z. B. wirkstoffbeschichtete Ballonkatheter und wirkstoffbeschichtete Führungsdrähte).

1.3 Medizinprodukte, deren PMOA darin besteht, eine Leitung für die Zufuhr eines Arzneimittels bereitzustellen (wie z. B. Infusionskatheter) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Internationalen Norm, es sei denn, sie enthalten eine Arzneimittelkomponente, die eine die Wirkung des Medizinproduktteils ergänzende Wirkung haben soll (z. B. ein mit einem Antimikrobiotikum beschichteter Infusionskatheter).

1.4 Die vor und nach Einsetzen des VDDCP angewendeten Verfahren und Medizinprodukte (z. B. angioplastische Ballons) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Norm, es sei denn, sie haben Einfluss auf die arzneimittelbezogenen Aspekte des Medizinproduktes.

1.5 Diese Internationale Norm behandelt die pharmakologische Bewertung von VDDCPs nicht erschöpfend. Einige Informationen zu den Anforderungen unterschiedlicher nationaler und regionaler Behörden finden sich in Anhang B dieser Internationalen Norm.

1.6 Absorbierbare Bestandteile von VDDCPs (z. B. Beschichtungen) werden von dieser Internationalen Norm in ihrer Verbindung zu arzneimittelbezogenen Aspekten des Medizinproduktes behandelt. Der Abbau und andere zeitabhängige Aspekte von absorbierbaren Implantaten und Beschichtungen werden in dieser Internationalen Norm nicht behandelt.

ANMERKUNG Der Prozess der Ausarbeitung der Technischen Spezifikation ISO/TS 17137, *Cardiovascular absorbable implants* und von ASTM WK35909, *Standard Guide to Testing Absorbable Stents and Stent Grafts* ist noch nicht abgeschlossen.

1.7 Die vorliegende Internationale Norm befasst sich nicht mit Aspekten im Zusammenhang mit lebensfähigen oder nicht-lebensfähigen biologischen Materialien, wie z. B. Gewebe, Zellen oder Proteinen.

1.8 Diese Internationale Norm befasst sich nicht mit Aspekten im Zusammenhang mit aktiven chirurgischen Implantaten (d. h. Implantaten, die nicht vom menschlichen Körper oder der Schwerkraft erzeugte Energie benötigen).

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 10993 (alle Teile) *Biological evaluation of medical devices*

ISO 11607-1, *Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*

ISO 14155, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*

ISO 14160, *Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 14630, *Non-active surgical implants — General requirements*

ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 17665-1, *Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ANMERKUNG Zu weiteren produktspezifischen und regionalen Informationen über Normen und Richtliniendokumenten siehe Literaturhinweise.

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 14630 und die folgenden Begriffe.

Anmerkung 1 zum Begriff: Mögliche klinische Ereignisse sind in Anhang A festgelegt.

3.1

arzneilich wirksamer Bestandteil

API

(en: active pharmaceutical ingredient)

Wirkstoff

pharmakologisch (arzneilich oder medizinisch) wirksame Substanz, die als Rohstoff verwendet wird, der beschichtet oder mit dem Medizinprodukt verbunden oder in dieses integriert wird, um eine dessen Wirkung ergänzende Wirkung zu erzielen, z. B. Reduktion von vaskulärer Restenose auf ein Mindestmaß

3.2

Charge

Menge von VDDCP im letzten oder einem vorletzten Stadium der Herstellung, die denselben Herstellungszyklus unter Verwendung derselben Komponenten (z. B. gleiche Beschichtungslösung, gleiche Produktgröße) durchlaufen hat und denselben Spezifikationen entspricht

3.3

klinisches Ereignis

Komplikation, Versagensfall oder implantatbezogenes Problem, das beim klinischen Einsatz eines VDDCP beobachtet werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Derartige Ereignisse brauchen nicht notwendigerweise von klinischer Bedeutung oder auf das VDDCP zurückzuführen zu sein.

3.4

monographiertes pharmazeutisches Bezugsnorm

allgemeiner Ausdruck, der Referenzsubstanzen, Referenzpräparate und Referenzspektren abdeckt, die von einer nationalen Pharmakopöe anerkannt werden

3.5

Implantatteil des VDDCP

DP

(en: device part of the VDDCP)

Teil des VDDCP, der für die Behandlung vaskulärer Krankheiten durch temporäre(n) oder langfristige(n) Eingriff oder Implantation vorgesehen ist und seine PMOA im oder am menschlichen Körper nicht durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Mittel erreicht, in seiner Funktion aber durch solche Mittel unterstützt werden kann

3.6

Arzneimittelprüfung

biologisches oder chemisches Verfahren zur Bestimmung der Aktivität oder Potenz einer Substanz

3.7

Arzneimittel

Medikament

API in seiner für die Verabreichung vorgesehenen endgültigen Form (z. B. Tablette, Lösung, Spray), das für die Verhütung, Diagnostizierung oder Behandlung von Krankheiten vorgesehen ist und seine Hauptwirkung im oder am Körper planmäßig durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Mittel erzielt

3.8

wirkstoffhaltiger Teil des VDDCP

DCP

(en: drug-containing part of the VDDCP)

Teil des VDDCP, der aus dem API oder der Matrix und den zugehörigen Produktgrenzflächen besteht, die bei der PMOA des Produktes helfen und/oder durch das Einsetzen des Produktteils hervorgerufene unerwünschte Wirkungen verringern oder verbessern sollen

Anmerkung 1 zum Begriff: Einige VDDCPs können eine inkorporierte medizinisch wirksame Substanz enthalten, die in erster Linie dazu vorgesehen sind, die Oberflächeneigenschaften des Medizinproduktes zu optimieren.

3.9

DCP-Grenzfläche

gemeinsame Grenze oder Verbindung zwischen den verschiedenen Komponenten von Implantatteil und wirkstoffhaltigem Teil eines VDDCP

BEISPIELE

- a) die Grenzfläche zwischen der den API enthaltenden Matrix und Verpackungsmaterialien in direktem Kontakt zum DCP;
- b) die Oberfläche(n) des Medizinproduktes;
- c) die Grenzfläche zwischen der Matrix und dem arzneilich wirksamen Bestandteil.

3.10

Wirkstoffgehalt

auf der Kennzeichnung angegebene Gesamtmenge an API im VDDCP

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Wirkstoffgehalt kann in µg/DCP einer bestimmten Größe angegeben werden.

3.11

Arzneimittelabgabe

lokale Wechselwirkung zwischen dem VDDCP-Arzneimittel und der *In-vivo*-Umgebung, unabhängig davon, ob das Arzneimittel vom VDDCP freigesetzt, daraus eluiert oder darin gebunden bleibt

3.12

arzneimittelbezogene Verunreinigung

jede Substanz im DCP eines VDDCP, bei der es sich nicht um den API oder einen Arzneimittelträger handelt

Anmerkung 1 zum Begriff: Zu den Verunreinigungen können Arzneimittelabbau- oder -zerfallsprodukte, mit der Arzneimittelsynthese verbundene Verunreinigungen, Isomere des Arzneimittels, Arzneilösemittelrückstände oder biologische Kontaminationsstoffe gehören.

3.13

Wirkstofffreisetzungsprofil

In-vitro-Charakterisierung des vom DCP eines VDDCP freigesetzten API über der Zeit

BEISPIEL Die Freisetzung kann durch eine Wirkstoffauierungsprüfung ermittelt werden.

3.14

Dauerhaftigkeit

Fähigkeit, während der operativen Nutzung (d. h. bei Zugangsverschaffung, Einsetzen, Entnahme/Entfernung), der postoperativen und der langfristigen Nutzung eine angemessene Integrität und Robustheit in Übereinstimmung mit den Designspezifikationen beizubehalten

3.15

medizinische Wirksamkeit

Fähigkeit des VDDCP, das geplante und gewünschte physiologische Ergebnis zu erreichen

3.16

bewerten

qualitativ abschätzen oder analysieren

3.17

Arzneimittelträger

alle zusätzlichen Materialien, ausgenommen den API, die planmäßige Komponenten des arzneilich wirksamen Bestandteils eines VDDCP sind

BEISPIELE Füller, Streckmittel, Verdünnungsmittel, Benetzungsmittel, Lösemittel, Farbmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Konservierungsmittel, pH-Stabilisatoren, Polymere, Haftmittel.

3.18

Funktionalität

Fähigkeit des VDDCP, die vorgesehene physikalische, chemische und/oder mechanische Leistung zu erbringen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die physiologische Reaktion auf das VDDCP (d. h. dessen Wirksamkeit) ist nicht Bestandteil von dessen Funktionalität.

3.19

Matrix

Grundsubstanz

alle organischen oder anorganischen Materialien, ausgenommen lebende Zellen, die vom Hersteller absichtlich auf ein vaskuläres Medizinprodukt aufgebracht und für die Zwecke von Arzneimittellagerung, örtlicher Arzneimittelwirkung an der Oberfläche und/oder Aktivierung, Verlangsamung, Verzögerung oder Änderung der Wirkstofffreisetzung entworfen und ausgelegt wurden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Matrix kann Folgendes: dauerhaft oder temporär (löslich, absorbierbar oder abbaubar) sein; Oberflächenbehandlungen wie z. B. Primer einschließen; eine Beschichtung mit oder ohne einen API sein oder aus mehreren aus Arzneimittelträgern und/oder mehreren APIs bestehen.

3.20

Pharmakokinetik

Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung eines Arzneimittels *in vivo*

3.21

intraoperative Flüssigkeiten

Blut und Serum, Salzlösung, Kontrastmittel, die mit einem VDDCP in Kontakt kommen

3.22

Stabilitätsstudien

Studien, die nach einem vorgeschriebenen Stabilitätsprotokoll durchgeführt werden, um die Lagerfähigkeit eines VDDCP zu ermitteln, nachzuweisen oder zu bestätigen

Anmerkung 1 zum Begriff: Weitere Hinweise zu den arzneimittelbezogenen Aspekten des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP finden sich in der International Conference on Harmonisation Guideline ICH Q1A.

3.23

Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts

Vergleich der Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts zwischen einzelnen VDDCPs innerhalb jeder Charge in Bezug auf den in der Kennzeichnung angegebenen Anspruch

3.24

vaskuläres Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukt VDDCP

(en: vascular device-drug combination product)

vaskuläres Medizinprodukt (PMOA), das als integralen Bestandteil einen oder mehrere APIs enthält (zusätzlicher Wirkmechanismus)

3.25

VDDCP-Positionierung

physikalische oder mechanische Positionierung eines VDDCP an der vorgesehenen Position im oder am Körper mit Mitteln wie z. B. der Chirurgie oder durch ein Transportmedizinprodukt, wie z. B. ein Katheter

3.26

VDDCP-Einsatz

physikalische oder mechanische Freisetzung des wirkstoffhaltigen Teils eines VDDCPs von einem Transportmedizinprodukt wie z. B. einem Katheter

Anmerkung 1 zum Begriff: Das VDDCP kann dauerhaft (wie z. B. ein wirkstoffeluierender Stent) oder zeitweise eingesetzt werden (wie z. B. im Falle eines wirkstoffeluierender Ballon).

3.27

VDDCP-Spezifikation

erforderliche Liste der Prüfverfahren und entsprechenden Annahmekriterien, bei denen es sich um numerische Grenzwerte, Bereiche oder andere Kriterien für die beschriebenen Prüfungen handelt

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Spezifikation ist eine maßgebliche Qualitätsnorm. Sie legt die Reihe der Kriterien fest, denen ein VDDCP entsprechen muss.

Anmerkung 2 zum Begriff: Weitere Hinweise zu den arzneimittelbezogenen Aspekten des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP finden sich in der International Conference on Harmonisation Guideline ICH Q6A.

4 Beabsichtigte Funktion

4.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen von ISO 14630:2012, Abschnitt 4.

4.2 Klassifizierung

Ein VDDCP ist ein Produkt, das als Medizinprodukt gilt, aber als integralen Bestandteil Substanzen enthält, die bei getrennter Verwendung als Arzneimittel angesehen werden können. Es wird als Medizinprodukt eingestuft, sofern die Wirkung der Arzneimittelsubstanz zusätzlich zu der des eigentlichen Medizinproduktes gegeben ist, was sich in der Produktdeklaration widerspiegeln und durch vom Hersteller des Produktes zur Verfügung zu stellende wissenschaftliche Daten unterstützt werden muss.

4.3 Vorgesehene klinische Position

Die vorgesehene klinische Position ist als eine der folgenden zu bezeichnen:

- a) Bauchaorta;
- b) arteriovenöser Shunt für vaskulären Zugang;
- c) Halsschlagader;
- d) koronar;
- e) Oberschenkel;
- f) iliakal;
- g) popliteal;
- h) intracerebral;
- i) renal;
- j) Brustaorta;
- k) Brustbauch-Aorta;
- l) tibial;
- m) sonstige anzugebende arterielle oder venöse Gefäße.

5 Konstruktionsmerkmale

5.1 Allgemeines

Die zur Realisation der beabsichtigten Funktion des VDDCP erforderlichen Konstruktionsmerkmale müssen mindestens nachfolgende Faktoren in Betracht ziehen:

- a) die Fähigkeit des Implantatteils des VDDCP (d. h. des Medizinprodukts ohne den API und die Matrix), alle produktspezifischen Anforderungen an das PMOA (z.B. die mechanische Funktion), die in den produktbezogenen Normen festgelegt sind, zu erfüllen;
- b) die Fähigkeit des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP, die arzneimittelspezifische Funktion und die Anforderungen an das VDDCP nach den Festlegungen in 5.2 zu erfüllen.

5.2 Wirkstoffhaltiger Teil des VDDCP (DCP)

5.2.1 Allgemeines

Die zur Realisation der beabsichtigten Funktion des DCP erforderlichen Konstruktionsmerkmale müssen mindestens nachfolgende Faktoren in Betracht ziehen:

- a) die Fähigkeit des DCP, in gleich bleibender Weise, genau und sicher eingesetzt zu werden;
- b) die erforderliche physikalische und chemische Kompatibilität der DCP-Grenzflächen (d. h. des Medizinprodukts, des Arzneimittels, der Matrix und aller Verpackungen in direktem Kontakt mit dem DCP);
- c) die erforderliche Biokompatibilität des DCP;
- d) die Übereinstimmung des DCP mit den VDDCP-Spezifikationen sowohl zum Zeitpunkt der Herstellung als auch nach Lagerung;
- e) die Fähigkeit, die vorgesehene Dosis des Arzneimittels in Übereinstimmung mit der Spezifikation des VDDCP bei der Produktfreigabe und für die angegebene Lagerfähigkeitsdauer sicher am Zielort abzugeben oder dessen Pegel zu halten;
- f) die entsprechende Wechselwirkung zwischen dem VDDCP und den intraoperativen Flüssigkeiten.

5.2.2 Matrix

Die Konstruktionsmerkmale, die zur Realisation der beabsichtigten Funktion der für die dauerhafte oder temporäre Speicherung und/oder Freisetzung des Arzneimittels verwendeten Matrix erforderlich sind, müssen außerdem mindestens die nachfolgenden Faktoren in Betracht ziehen:

- a) die Fähigkeit der Matrix, ihre Integrität während der prozeduralen Verwendung und über die vorgesehene Zeit den Designspezifikationen entsprechend in angemessener Weise aufrechtzuerhalten (z. B. keine wesentliche Schichtablösung, Lappen und blanken Stellen);
- b) die Dauerhaftigkeit der Beständigkeit der Matrix gegen unabsichtliche Teilchenbildung;
- c) die Übereinstimmung der Matrix mit den VDDCP-Spezifikationen sowohl zum Zeitpunkt der Herstellung als auch nach Lagerung;
- d) die Übereinstimmung der Maße, der physikalischen und chemischen Eigenschaften und anderer Parameter der Matrix (z. B. Porosität, Masse, Dichte, Verteilung, Glasübergangstemperatur, Schmelztemperatur, Fragmentationspunkt) mit den Designanforderungen;
- e) sofern die Matrix löslich oder abbaufähig ist, die Möglichkeit, das Löslichkeits- oder Abbauverhalten und die Wechselwirkung der Lösungs- oder Abbauprodukte mit dem Körper (Art und Ablauf des Lösungs- oder Abbauprozesses, Biokompatibilität der Matrix sowie der Abbauprodukte) zu steuern;
- f) die Auswirkungen von Bildgebungsverfahren (z. B. von durch Kernspintomographie [MRT] verursachter Erwärmung) auf die Matrix.

5.2.3 Arzneilich wirksamer Bestandteil (API)

Die zur Realisation der beabsichtigten Funktion des API erforderlichen Konstruktionsmerkmale müssen außerdem mindestens nachfolgende Faktoren in Betracht ziehen:

- a) die Übereinstimmung von Wirkstoffgehalt, Verunreinigungen und Abbauprodukten mit der API-Spezifikation sowohl bei Eingang als auch nach Lagerung und bei der Handhabung des API während des VDDCP-Herstellungsprozesses;

- b) die Fähigkeit, das gewünschte Wirkstoff in reproduzierbarer Art und Weise, was durch die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts nachzuweisen ist, und in der vorgesehenen Menge in den VDDCP zu integrieren;
- c) die Fähigkeit, das Wirkstoff in Übereinstimmung mit der VDDCP-Spezifikationen an der vorgesehenen Stelle anzuwenden;
- d) die Übereinstimmung von Wirkstoffgehalt, Arzneimittelverunreinigungen und Arzneimittelabbauprodukten mit VDDCP-Spezifikationen zum Zeitpunkt der Herstellung und nach Lagerung;

ANMERKUNG Es können andere Verunreinigungen vorhanden sein, die getrennt von den arzneimittelbezogenen Verunreinigungen zu beurteilen sind und durch die Herstellung der Matrix oder anderer Komponenten des VDDCP oder von Sterilisations- oder Verarbeitungshilfsmitteln, wie z. B. Monomeren, Katalysatoren, Rückständen der für die Herstellung der Matrix oder die Verarbeitung verwendeten Lösemittel oder matrixbezogenen Abbau- oder Zerfallsprodukten, verursacht werden können. Darüber hinaus können weitere biologische Verunreinigungen wie z. B. Endotoxine vorhanden sein, die getrennt von den arzneimittelbezogenen Verunreinigungen zu beurteilen sind.

- e) die korrekte Wechselwirkung zwischen dem oder den Arzneimittel(n) und der Matrix und/oder dem Medizinprodukt, in Verbindung mit dem das oder die Arzneimittel verwendet wird (werden);
- f) die korrekte Wechselwirkung zwischen dem oder den Arzneimittel(n) und dem Gewebe, auf das das oder die Arzneimittel angewendet wird (werden);
- g) der Einfluss von Bildgebungsverfahren (z. B. MRT) auf das Arzneimittel eines VDDCP (z. B. durch Erwärmung).

ANMERKUNG Weitere Hinweise zu den arzneimittelbezogenen Spezifikationen finden sich in ICH Q6A sowie in allgemeinen und individuellen Monographien zu den Pharmakopöen der verschiedenen Regionen (z. B. die United States Pharmacopeia (USP), das japanische Arzneibuch (en: Japanese Pharmacopoeia, JP) und das Europäische Arzneibuch (EP)).

6 Werkstoffe

Für die Auswahl der Werkstoffe der für den VDDCP zu verwendenden API, Matrix und DP (z. B. Metalle, Polymere, Arzneimittel) gelten die Anforderungen von ISO 14630:2012, Abschnitt 6.

7 Designprüfung

7.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen von ISO 14630:2012, Abschnitt 7.

In Bezug auf die im Designprüfungsabschnitt der vorliegenden Norm beschriebenen Eigenschaften muss eine Begründung für die nicht in die Beurteilung einbezogenen Eigenschaften gegeben werden.

Jedes Mal wenn Änderungen an Werkstoffen, Bauweise, Konfiguration, Anwendung oder Verarbeitungsverfahren vorgenommen werden, muss eine entsprechende Analyse der möglichen Auswirkungen dieser Änderung auf die Versagensarten und die Leistung des VDDCP durchgeführt werden. Je nach Bedarf sind entsprechende Prüfungen durchzuführen.

Für die Bewertung der für die Leistung des VDDCP maßgeblichen Konstruktionsmerkmale sollte die Verwendung eines Kontrollprodukts zu Vergleichszwecken erwogen werden.

Zum Nachweis der in der Kennzeichnung angegebenen Haltbarkeitsdauer sind die entsprechenden Produkt- und Arzneimittelprüfungen am fertigen und gealterten VDDCP zu wiederholen. Die aus den möglichen Prüfungen getroffene Auswahl ist zu begründen.

Für den Fall, dass die Herstellung des Endproduktes an unterschiedlichen Orten stattfindet, können einige Regulierungsbehörden (z. B. die US-FDA) die Erhebung entsprechender Chargenfreigabe-/Stabilitätsdaten verlangen, um die gleich bleibende Qualität und Wertigkeit des Endproduktes von einem Herstellungsort zum anderen sicherzustellen.

Für VDDCPs müssen die Ergebnisse von Langzeitstabilitätsprüfungen verwendet werden, um Arzneimittelattribute für die Lagerfähigkeit des Produktes festzulegen. Vor Abschluss dieser Langzeitstabilitätsprüfungen sollte eine beschleunigte Stabilitätsprüfung erwogen werden. Weitere Hinweise zur Stabilitätsprüfung von VDDCPs finden sich in ICH Q1A(R2), ICH Q1B(R2), ICH Q1D und ICH Q1E. Darüber hinaus enthalten ICH Q3B(R2) und ISO 10993 Angaben zu den Prüfungen zur Identifizierung von Verunreinigungen und/oder Abbauprodukten. Die ICH-Richtlinien enthalten spezifische Prüfdauern und Umweltbedingungen, die aber unter Umständen nicht für alle Produktdesigns, Lagerungsbedingungen und Klimazonen geeignet sind. Die Prüfzeiträume für die Identifizierung von Abbauprodukten hängen von den möglichen Qualitätsminderungseigenschaften des API und/oder der Matrix sowie von der Lagerfähigkeit des VDDCP ab. Anhand des Ergebnisses der Stabilitätsprüfung kann die endgültige Freigabespezifikation für ein bestimmtes VDDCP-Attribut modifiziert werden, um sicherzustellen, dass die Leistung des Produktes über seine gesamte Lebensdauer erhalten bleibt.

Je nachdem, wo das VDDCP auf den Markt gebracht werden soll, sollten der betreffenden Klimazone entsprechende Prüfungen erwogen werden. Der Fachbericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) „Technical Report 953, 2009“ enthält in Annex 2, Appendix 1, Table 1 Klimazonen für jeden Mitgliedstaat, die geeignete Bedingungen für die Stabilitätsprüfung bieten. Darüber hinaus sollten die in den örtlichen Normen und Richtlinien (z. B. ASEAN, USP, EMA) angegebenen Klimazonendefinitionen berücksichtigt werden.

7.2 Vorklinische Bewertung

7.2.1 Stichprobenahme

Bei allen Prüfungen muss ein Stichprobenplan zur Anwendung kommen, mit dessen Hilfe sicherzustellen ist, dass für jeden gemessenen Parameter angemessen repräsentative Daten erhoben wurden. Es ist nachzuweisen, dass die arzneimittel- und/oder matrixbezogenen Designeigenschaften des VDDCP für die in den Vertrieb zu gebenden Produkte, einschließlich aller Größen, Konfigurationen und Komponenten repräsentativ sind. Die Stichprobenahme sollte die gesamte Bandbreite der Produktentwürfe repräsentieren und erfordert möglicherweise nicht, alle Größen einer Stabilitätsprüfung zu unterziehen (z. B. durch geeignete Klammerung oder Matrixierung, um die ungünstigsten Entwurfsbedingungen einzubeziehen). Die für die Prüfung ausgewählten VDDCP-Größen müssen für jede Prüfung die jeweils ungünstigste(n) Bedingung(en) der betreffenden VDDCP-Parameter (z. B. Wirkstoffgehalt, arzneimittelbezogene Verunreinigungen) darstellen. Die getroffene Probenauswahl ist zu begründen. Möglicherweise ist eine Untersuchung erforderlich, um die Größe(n) des VDDCP mit der höchsten Versagenswahrscheinlichkeit zu identifizieren.

ANMERKUNG 1 Weitere Hinweise zu einem gemischten Klammerungs-/Matrixdesign (z. B. kleinste, mittlere [z. B. Worst-Case-Design] und größte Größen des VDDCP] finden sich in ICH Q1D.

Die Stichprobenahme muss eine angemessene Darstellung der für die Herstellung der Medizinprodukte erwarteten Schwankungen sicherstellen. Für arzneimittelbezogene Aspekte des VDDCP müssen mindestens drei Chargen jeder der repräsentativen Stichproben des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP über die gesamte Haltbarkeitsdauer geprüft werden.

ANMERKUNG 2 Sofern möglich, sollten verschiedene Chargen des API verwendet werden. Siehe ICH Q1A(R2).

Für die Eigenschaftsbestimmungs-, Freigabe- und Stabilitätsprüfungen können unterschiedliche Stichprobenpläne angewendet werden.

Falls für bestimmte Eigenschaften im Verlauf der Haltbarkeitsdauer keine Änderung zu erwarten ist, kann es angemessen sein, diese Eigenschaften nur zum Zeitpunkt der Herstellung zu beurteilen.

Für die Prüfungen mit angegebenen Vertrauens- und Zuverlässigkeitsparametern muss der Stichprobenumfang eine statistische Basis haben. Für alle Prüfungen muss die gewählte Anzahl an Proben begründet werden.

7.2.2 Vorbehandlung der Untersuchungsproben

Da die Sterilisation Einfluss auf die Leistung des VDDCP haben kann, müssen sämtliche Proben sterilisiert werden, es sei denn, es liegen gute und ordnungsgemäß dargelegte Gründe für die Verwendung von nicht-sterilisierten Produkten vor. Falls das VDDCP vor der Freigabe für den Vertrieb mehrfach sterilisiert werden kann, müssen auch die betreffenden Untersuchungsproben mehrfach sterilisiert werden.

Die Höchst- und Kleinstwerte der für die Parameter des Vorbehandlungsprozesses innerhalb eines Zyklus zulässigen Toleranzen können unterschiedliche Eigenschaften des betreffenden VDDCP zur Folge haben. Darüber hinaus können Änderungen der Sterilisationszyklen oder der Prozessparameter innerhalb eines Zyklus Auswirkungen auf die Eigenschaften des VDDCP haben, was berücksichtigt werden sollte.

Die Proben sind den üblicherweise auftretenden Bedingungen auszusetzen, soweit sie Einfluss auf die Prüfergebnisse haben könnten. Die Vorbehandlung kann eine Klimatisierung des VDDCP nach den in den Anwendungsvorschriften enthaltenen Empfehlungen umfassen. Ist das Produkt für die einmalige Verwendung bestimmt, so kann es erforderlich sein abzuwägen, ob in einer den Einsatz simulierenden Prüfung mehrere Versuche (z. B. Verfolgung) mit demselben Produkt durchgeführt werden sollten.

Falls das Produkt als für die Mehrfachnutzung vorgesehen gekennzeichnet ist, muss dieser Aspekt in das Prüfprotokoll der den Einsatz simulierenden Prüfung einbezogen werden.

Bei den Einsatz simulierenden *In-vitro*-Prüfungen müssen die mit dem klinischen Zugang, dem Einsatz und (sofern zutreffend) der Entnahme/Entfernung des VDDCP und/oder des Versorgungssystems im Zusammenhang stehenden Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

Sofern angemessen, muss eine simulierte physiologische Umgebung (z. B. ein temperaturgeregeltes Flüssigkeitsbad) verwendet werden.

7.2.3 Berichte zu vorklinischen In-vitro-Prüfungen und zusätzliche Informationen

Für die Anwendung dieser Norm bezieht sich die Benennung Berichtswesen auf Anträge einer nationalen Regulierungsbehörde.

Im Falle von vorklinischen In-vitro-Prüfungen ist eine Kurzfassung (en: executive summary) des Berichts zur Verfügung zu stellen. Diese Zusammenfassung sollte die Bezeichnungen aller Prüfungen sowie gegebenenfalls eine Begründung für die Auslassung einiger der in Abschnitt 7, *Designprüfung* angegebenen Prüfungen umfassen. Die in den Prüfberichten angegebenen Informationen sollten auf einem vorausschauend festgelegten Prüfprotokoll basieren.

Es sollte eine Zusammenfassung der Ergebnisse mit den Annahmekriterien und gegebenenfalls der möglichen klinischen Signifikanz dieser Ergebnisse enthalten sein, wobei diese tabellarisch dargestellt werden kann. Die Annahmekriterien für die einzelnen Prüfungen sind zu begründen, und ihre klinische Anwendbarkeit ist darzulegen. Außerdem sollte ein Inhaltsverzeichnis vorhanden sein und sollten die Seiten durchnummeriert sein.

Die einzelnen Prüfberichte sollten die folgenden Angaben enthalten:

- a) Zweck: Angabe des Zwecks der Prüfung, soweit er der vorliegenden Norm entspricht;
- b) Werkstoffe: Auflistung sämtlicher Werkstoffe und Materialien (z. B. Prüfgegenstände mit Chargen-/Seriennummern oder sonstigen für die Rückverfolgung geeigneten Mitteln, Ausrüstung), die für die Durchführung der Prüfung verwendet wurden, sofern geeignet unter Verwendung von Zahlen und Diagrammen;
- c) Stichprobenahme: Angabe des Stichprobenplans, einschließlich der Basis für die Stichprobenahme und der Anzahl der geprüften Proben und einer Begründung für die Auswahl der Prüfgegenstände (z. B. Auswahl an Größen, Anwendung einer oder mehrerer Vorbehandlung(en));
- d) Annahmekriterien: Angabe der Kriterien für die Annahme der Prüfergebnisse;

- e) Prüfverfahren: detaillierte Beschreibung des bei der Durchführung der Prüfung angewendeten Verfahrens einschließlich aller vorausschauend festgelegten Inspektionsverfahren und einer Begründung für alle kritischen Prüfparameter;
- f) Abweichungen vom Prüfprotokoll: Beschreibung aller Abweichungen und ihrer möglichen Signifikanz für die Auswertung der Ergebnisse;
- g) Darstellung der Ergebnisse: Angabe der Prüfergebnisse in den für das Prüfverfahren verlangten Einheiten;
- h) Schlussfolgerungen: Angabe der Schlussfolgerungen, basierend auf dem Vergleich der Ergebnisse mit den Annahmekriterien und unter Einbeziehung der möglichen klinischen Signifikanz der Ergebnisse.

ANMERKUNG Für einige Prüfungen können auch die Angabe von Rohdaten und eine detaillierte Datenanalyse erforderlich sein.

7.2.4 Vorklinische *In-vitro*-Bewertung

7.2.4.1 Prüfung des Implantatteils des VDDCP

Der Implantatteil (DP) des VDDCP muss geprüft werden, um, je nach Anwendbarkeit, die in Abschnitt 6 beschriebenen Konstruktionsmerkmale beurteilen zu können. Im Rahmen der Prüfung jedes dieser Konstruktionsmerkmale sind die möglichen Versagensarten zu bewerten und ist festzustellen, ob die Konstruktionskomponente die vorgesehene Leistung erbringt.

Handelt es sich bei dem betreffenden DP um ein temporär eingesetztes Produkt, wie z. B. im Falle eines Ballons, so müssen bei der Prüfung auch in den für das betreffende Produkt geltenden Anleitungsdokumenten und Normen angegebene Aspekte berücksichtigt werden.

Handelt es sich bei dem betreffenden DP um ein Implantat, wie z. B. einen Stent, eine Spirale, eine Klappe oder ein Transplantat, so müssen bei der Prüfung auch in den für die betreffenden vaskulären Implantate geltenden Anleitungsdokumenten und Normen angegebene Aspekte berücksichtigt werden.

ANMERKUNG In Anhang B.11 findet sich ein Beispiel für ein empfohlenes Format für die Darstellung einer Zusammenfassung der Prüfinformationen für die örtlichen Regulierungsbehörden.

7.2.4.2 Prüfung des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP

Der wirkstoffhaltige Teil (DCP) des VDDCP muss geprüft werden, um, je nach Anwendbarkeit, die in Abschnitt 6 beschriebenen Konstruktionsmerkmale beurteilen zu können. Im Rahmen der Prüfung jedes dieser Konstruktionsmerkmale sind die möglichen Versagensarten und die damit verbundenen klinischen Auswirkungen zu bewerten und ist festzustellen, ob die Konstruktionskomponente die vorgesehene Leistung erbringt.

ANMERKUNG Aufgrund ihres für Arzneimittel international anerkannten Formats kann sich die allgemeine Dokumentation für die DCP-Aspekte im Common Technical Document (CTD)-Format als nützlich für die Bewertung der arzneimittelbezogenen Aspekte durch eine nationale Regulierungsbehörde erweisen. Für weitere Informationen zu CTDs siehe B.3.1.

7.2.4.3 Anforderungen an den wirkstoffhaltigen Teil des VDDCP

7.2.4.3.1 Zugriffsmöglichkeit

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Fähigkeit des VDDCP, den sicheren Transport des DCP zum vorgesehenen Einsatzort zu ermöglichen.

In die Bewertung sind u. a. folgende Gefahren einzubeziehen, diese Liste ist jedoch nicht erschöpfend:

- a) Einführer (sofern für den Eingriff erforderlich) und DCP, der bzw. das nicht zum Zugangspunkt passt (d. h. nicht zueinander passende Größen);