DIN EN ISO 12417-1

ICS 11.040.40

Einsprüche bis 2021-12-01
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 12417-1:2016-02

Entwurf

Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme – Vaskuläre Medizinprodukt-Arzneimittel-Kombinationsprodukte – Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 12417-1:2021); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 12417-1:2021

Cardiovascular implants and extracorporeal systems –
Vascular device-drug combination products –
Part 1: General requirements (ISO/DIS 12417-1:2021);
German and English version prEN ISO 12417-1:2021

Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels –
Produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire –
Partie 1: Exigences générales (ISO/DIS 12417-1:2021);
Version allemande et anglaise prEN ISO 12417-1:2021

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2021-10-01 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

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

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe 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/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) oder 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 123 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

AVA Documents Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 12417-1:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 285 „Nichtaktive chirurgische Implantate“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN (Deutschland)gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-05-06 AA „Herz- und Gefäßimplantate“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigefügt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

IEC 62366-1:2015	siehe	DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1):2017-07
ISO 5832 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 5832 (alle Teile)
ISO 7198	siehe	DIN EN ISO 7198
ISO 7199	siehe	DIN EN ISO 7199
ISO 10555-1	siehe	DIN EN ISO 10555-1
ISO 10555-3	siehe	DIN EN ISO 10555-3
ISO 10555-4	siehe	DIN EN ISO 10555-4
ISO 10993 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 10993 (alle Teile)
ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-7	siehe	DIN EN ISO 10993-7
ISO 11070	siehe	DIN EN ISO 11070
ISO 11607-1	siehe	DIN EN ISO 11607-1
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14630:2012	siehe	DIN EN ISO 14630:2013-03
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971:2019	siehe	DIN EN ISO 14971:2020-07
ISO 16054	siehe	DIN EN ISO 16054
ISO 17475	siehe	DIN EN ISO 17475
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 25539-1	siehe	DIN EN ISO 25539-1
ISO 25539-2	siehe	DIN EN ISO 25539-2
ISO 25539-3	siehe	DIN EN ISO 25539-3
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

AVA Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 12417-1:2016-02 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

a) Abschnitt 5 „Konstruktionsmerkmale“ wurde überarbeitet;

b) Abschnitt 6 „Werkstoffe“ wurde überarbeitet;

c) das Dokument wurde redaktionell überarbeitet.

Nationaler Anhang NA
(informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1):2017-07, *Medizinprodukte — Teil 1: Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte (IEC 62366-1:2015 + COR1:2016); Deutsche Fassung EN 62366-1:2015 + AC:2015*

DIN EN ISO 5832 (alle Teile), *Chirurgische Implantate — Metallische Werkstoffe*

DIN EN ISO 7198, *Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Prothesen — Tubulare vaskuläre Transplantate und Gefäßpatches*

DIN EN ISO 7199, *Kardiovaskuläre Implantate und künstliche Organe — Blut-Gas-Austauscher (Oxygenatoren)*

DIN EN ISO 10555-1, *Intravaskuläre Katheter — Sterile Katheter zur einmaligen Verwendung — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 10555-3, *Intravaskuläre Katheter — Sterile Katheter zur einmaligen Verwendung — Teil 3: Zentrale venöse Katheter*

DIN EN ISO 10555-4, *Intravaskuläre Katheter — Sterile Katheter zur einmaligen Verwendung — Teil 4: Ballondilatationskatheter*

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

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzbestimmungen*

DIN EN ISO 10993-7, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände*

DIN EN ISO 11070, *Sterile intravaskuläre Einführungsinstrumente, Dilatatoren und Führungsdrähte zur einmaligen Verwendung*

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

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

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

DIN EN ISO 14630:2013-03, *Nichtaktive chirurgische Implantate — Allgemeine Anforderungen (ISO 14630:2012); Deutsche Fassung EN ISO 14630:2012*

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 14971:2020-07, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 16054, *Chirurgische Implantate — Mindestdatensätze für chirurgische Implantate*

DIN EN ISO 17475, *Korrosion von Metallen und Legierungen — Elektrochemische Prüfverfahren — Leitfaden für die Durchführung potentiostatischer und potentiodynamischer Polarisationsmessungen*

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*

DIN EN ISO 25539-1, *Kardiovaskuläre Implantate — Endovaskuläre Implantate — Teil 1: Endovaskuläre Prothesen*

DIN EN ISO 25539-2, *Kardiovaskuläre Implantate — Endovaskuläre Implantate — Teil 2: Gefäßstents*

DIN EN ISO 25539-3, *Kardiovaskuläre Implantate — Endovaskuläre Implantate — Teil 3: Hohlvenenfilter*

DIN EN ISO/IEC 17025, *Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

2021-10

prEN ISO 12417-1:2021

Titel de:	Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme — Vaskuläre Medizinprodukt-Arzneimittel-Kombinationsprodukte — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 12417-1:2021)
Titel en:	Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products — Part 1: General requirements (ISO/DIS 12417-1:2021)
Titel fr:	Implants cardiovasculaires et circuits extra-corporels — Produits de combinaison médicament-dispositif vasculaire — Partie 1: Exigences générales (ISO/DIS 12417-1:2021)

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: Annahme
Dokumentsprache: D

STD Version 2.7g

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort **4**

Vorwort **5**

Einleitung **6**

1 Anwendungsbereich **7**

2 Normative Verweisungen **8**

3 Begriffe **8**

4 Vorgesehene Funktion **12**
4.1 Allgemeines **12**
4.2 Klassifizierung **12**
4.3 Vorgesehene klinische Position **13**

5 Konstruktionsmerkmale **13**
5.1 Allgemeines **13**
5.2 Wirkstoffhaltiger Teil des VDDCP (DCP) **14**
5.2.1 Allgemeines **14**
5.2.2 Matrix **14**
5.2.3 Arzneilich wirksamer Bestandteil (API) **15**

6 Werkstoffe **15**

7 Designprüfung **16**
7.1 Allgemeines **16**
7.2 Vorklinische Bewertung **17**
7.2.1 Stichprobenahme **17**
7.2.2 Vorbehandlung der Untersuchungsproben **17**
7.2.3 Berichte zu vorklinischen *in vitro*-Prüfungen und zusätzliche Informationen **18**
7.2.4 Vorklinische *in vitro*-Bewertung **19**
7.2.5 Vorklinische *in vivo*-Bewertung **25**
7.3 Klinische Bewertung **31**
7.3.1 Zweck **31**
7.3.2 Spezifische Ziele **31**
7.3.3 Klinischer Prüfplan **32**
7.3.4 Datenerfassung **33**
7.3.5 Abschlussbericht **35**
7.4 Überwachung nach der Markteinführung **36**

8 Herstellung **36**
8.1 Allgemeines **36**
8.2 Angabe der Rohstoffe und Analyse des API **37**
8.3 Analyse und Angabe der Rohstoffe für Hilfsstoffe **38**
8.4 VDDCP-Chargenfreigabeprüfung **38**

9 Sterilisation **39**
9.1 Steril gelieferte Produkte **39**
9.1.1 Überprüfung der Sterilität **39**
9.2 Nicht steril gelieferte Produkte **39**
9.3 Sterilisationsrückstände **39**

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

10 Verpackung 39
10.1 Allgemeines 39
10.2 Überlegungen für VDDCPs 39
10.3 Auswirkungen von Änderungen der Lagerungs- und Transporttemperaturen auf VDDCP 40

11 Vom Hersteller anzugebende Informationen 40
11.1 Allgemeines 40
11.2 Kennzeichnung 40
11.2.1 VDDCP-Kennzeichnung(en) 40
11.2.2 Datensatzkennung 41
11.3 Gebrauchsanweisungen (IFU) 41

Anhang A (informativ) Definitionen möglicher klinischer und technischer Ereignisse 43

Anhang B (informativ) Örtliche Informationen zu Problemen bei der Beantragung der Zulassung von VDDCPs 50
B.1 Kontaktinformationen lokaler Regulierungsbehörden 50
B.2 Geschichte der Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände 51
B.3 Für lokale Anwendung geltende Leitliniendokumente 55
B.3.1 Gemeinsames Technisches Dokument (CTD) 55
B.3.2 ICH 55
B.3.3 ASMF/DMF 55
B.3.4 Beispiel für eine Tabelle zur Zusammenfassung der Prüfergebnisse 57

Literaturhinweise 58

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 12417-1:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 150 „Implants for surgery“ 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.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 12417-1:2021 wurde vom CEN als prEN ISO 12417-1:2021 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der WTO-Grundsätze zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: Foreword - Supplementary information.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 150, *Implants for surgery*,Unterkomitee SC 2, *Cardiovascular implants and extracorporeal systems*.

Die Normenreihe ISO 12417 besteht aus folgenden Teilen unter dem allgemeinen Titel *Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Vascular device-drug combination products*:

— *Part 1: General requirements*

— *Part 2: Local regulatory guidance*

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Einleitung

Dieser Teil von ISO 12417 wurde erstellt, um Mindestanforderungen an vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte (en: vascular device-drug combination products, VDDCPs) zur Verfügung zu stellen.

In diesem Teil von ISO 12417 werden nur Aspekte von in Kombination mit Arzneimitteln zu verwendenden vaskulären Medizinprodukten behandelt, bei denen das Arzneimittel einer ergänzenden Funktion des VDDCP dient.

Viele vaskuläre Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukte haben sich in der klinischen Anwendung als sicher und wirksam erwiesen. Diese Überarbeitung ist nicht vorgesehen, um zusätzliche Bewertungen dieser Produkte zu erfordern, da die Prüfung keine nützlichen Informationen hinsichtlich der erwarteten klinischen Leistung des Produkts erbringen würde. Hersteller können auf historische Daten zurückgreifen, die unter den Festlegungen der vorherigen Fassung gesammelt wurden. In ähnlicher Weise ist diese Überarbeitung nicht vorgesehen, um bei Produktänderungen oder Änderungen der vorgesehenen klinischen Anwendung zusätzliche Bewertungen von irgendwelchen Aspekten des Produkts zu erfordern, für die nicht erwartet wird, dass sie die klinische Leistung ändern.

Bei der Ausarbeitung dieses Teils von ISO 12417 konnten unmöglich alle zukünftigen und neu entstehenden Technologien 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 zukünftigen und neu entstehenden Medizinproduktsysteme zu charakterisieren, können auch Prüfungen über den Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 12417 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).

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 12417 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 Blutsystem. 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 ergänzend ist und dessen primären Wirkmechanismus (PMOA) unterstützt. Im Hinblick auf die Sicherheit umreißt dieser Teil von ISO 12417 Anforderungen an die vorgesehene 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 im vorliegenden Teil von ISO 12417 aufgeführten Anforderungen gelten auch für VDDCPs, bei denen es sich nicht um dauerhafte Implantate handelt.

ANMERKUNG Aufgrund von Abweichungen im Design der vom vorliegenden Teil von ISO 12417 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 dieses Teils von ISO 12417 erforderlich werden.

Einführsysteme oder Teile des Einführsystems fallen in den Anwendungsbereich dieses Teils von ISO 12417, sofern sie einen integralen Bestandteil des vaskulären Medizinproduktes bilden und wirkstoffbeschichtet sind (z. B. wirkstoffbeschichtete Ballonkatheter und wirkstoffbeschichtete Führungsdrähte).

Medizinprodukte, deren PMOA darin besteht, eine Leitung für die Zufuhr eines Arzneimittels bereitzustellen (wie z. B. Infusionskatheter) sind nicht Gegenstand des vorliegenden Teils von ISO 12417, 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).

Die vor und nach Einsetzen des VDDCP angewendeten Verfahren und Medizinprodukte (z. B. angioplastische Ballons) sind nicht Gegenstand des vorliegenden Teils von ISO 12417, es sei denn, sie haben Einfluss auf die arzneimittelbezogenen Aspekte des Medizinproduktes.

Der vorliegende Teil von ISO 12417 behandelt die pharmakologische Bewertung von VDDCPs nicht erschöpfend. Einige Informationen zu den Anforderungen unterschiedlicher nationaler und regionaler Behörden finden sich in Anhang B.

Absorbierbare Bestandteile von VDDCPs (z. B. Beschichtungen) werden von diesem Teil von ISO 12417 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 vollständig behandelt.

ANMERKUNG Siehe auch ISO/TS 17137 und ASTM F3036-13.

Der vorliegende Teil von ISO 12417 befasst sich nicht mit Aspekten im Zusammenhang mit lebensfähigen oder nicht-lebensfähigen biologischen Materialien, wie z. B. Gewebe, Zellen oder Proteinen.

Dieser Teil von ISO 12417 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).

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

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 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Animal welfare requirements*

ISO 10993-7:2008, *Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*

ISO 11070, *Sterile single-use intravascular introducers, dilators and guidewires*

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 14630:2012, *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 14971:2019, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 15223-1:2021, *Medical devices — Symbols to be used with information to be supplied by the manufacturer — Part 1: General requirements*

ISO 25539-2, *Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 2: Vascular stents*

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 pharmceutical 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

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

3.3
Wechsel
Änderung einer Tätigkeit oder des VDDCP, um die Zusammensetzung oder Leistung des VDDCP zu verbessern oder erhalten

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies beinhaltet kleine Änderungen an einem VDDCP, einem Herstellungsprozess oder einem Prüfverfahren, selbst wenn diese nicht notwendigerweise durch ein Korrekturmaß-nahme/Präventionsmaßnahme-System (en: Corrective Action/Preventative Action (CAPA) system) erfasst werden, und kann Berichterstattung an lokale regulatorische Behörden erfordern.

3.4
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.

3.5
monographiertes pharmazeutisches Bezugsnormal
allgemeiner Ausdruck, der Referenzsubstanzen, Referenzpräparate und Referenzspektren abdeckt, die von einer nationalen Pharmakopöe anerkannt werden

3.6
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

3.7
Assay
biologisches oder chemisches Verfahren zur Bestimmung der Aktivität oder Potenz einer Substanz

3.8
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

3.9
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 nicht vorgesehene Wirkungen verringern oder verbessern sollen

Anmerkung 1 zum Begriff: Einige VDDCP können eine inkorporierte medizinisch wirksame Substanz enthalten, die in erster Linie dazu vorgesehen sind, die DP-Eigenschaften des VDDCP zu optimieren.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

3.10
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 demAPI.

3.11
Einführsystem
Transportvorrichtung, die das VDDCP und/oder das DCP physikalisch oder mechanisch an den beabsichtigten anatomischen Ort positioniert

BEISPIEL Das Einführsystem eines mit Arzneimitteln beschichteten Ballons würde den Ballon im Lumen der zu behandelnden Läsion positionieren.

3.12
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.

3.13
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

3.14
arzneimittelbezogene Verunreinigung
jede Substanz im DCP eines VDDCP, bei der es sich nicht um den API oder einen Hilfsstoff handelt

Anmerkung 1 zum Begriff: Arzneimittelbezogene Verunreinigungen können Arzneimittelabbau- oder -zerfallsprodukte, mit der Arzneimittelsynthese verbundene Verunreinigungen, Isomere des Arzneimittels, Arzneilösemittelrückstände oder biologische Kontaminationsstoffe (z. B. auftretend bei Arzneimitteln, die aus biologischen Systemen stammen) beinhalten.

3.15
Wirkstofffreisetzungsprofil
in vitro-Charakterisierung des vom DCP eines VDDCP freigesetzten API über der Zeit

BEISPIEL Die Freisetzung kann durch eine Wirkstoffeluierungsprüfung ermittelt werden und kann eine Kurvenform (oder –Profil), eine Arzneimittelfreisetzungsrate oder beides enthalten.

3.16
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

3.17
medizinische Wirksamkeit
Fähigkeit des VDDCP, das geplante und gewünschte physiologische Ergebnis zu erreichen

AVA Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

3.18
bewerten
qualitativ abschätzen oder analysieren

3.19
Hilfsstoff
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.

3.20
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.

3.21
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 Hilfsstoffen und/oder mehreren APIs bestehen.

3.22
Partikel
bewegliches Material, außer Gasblasen, das sich auf dem VDDCP befindet oder durch deren Gebrauch entsteht

3.23
Pharmakokinetik
Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung eines Arzneimittels *in vivo*

3.24
intraoperative Flüssigkeiten
Blut und Serum, Salzlösung, Kontrastmittel, die mit einem VDDCP in Kontakt kommen

3.25
Stabilitätsstudien
Prüfungen, 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.

3.26
Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts
Vergleich der Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts zwischen einzelnen VDDCPs innerhalb jeder Charge in Bezug auf den in der Kennzeichnung angegebenen Anspruch

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

3.27
vaskuläres Medizinprodukt/Arzneimittel-Kombinationsprodukt
VDDCP, en: vascular device-drug combination product
vaskuläres Medizinprodukt, das als integralen Bestandteil einen oder mehrere APIs enthält (ergänzender Wirkmechanismus) zu dem des Produkts, aber nicht notwendigerweise zu dem des VDDCP PMOA

Anmerkung 1 zum Begriff: Das VDDCP kann dauerhaft kann dauerhaft (d. h. es kann ein Implantate wie ein wirkstoffeluierender Stent sein) oder zeitweise eingesetzt werden (d. h. es kann ein wirkstoffeluierender Ballon sein).

3.28
VDDCP-Einsatz
physikalische oder mechanische Positionierung des VDDCPs, so dass der wirkstoffhaltige Teil in Kontakt mit der beabsichtigten anatomischen Behandlungsstelle ist

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).

3.29
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.

3.30
primärer Wirkmechanismus
einzelner Wirkmechanismus eines Kombinationsprodukts, der die wichtigste therapeutische Wirkung des Kombinationsprodukts stellt. Die wichtigste therapeutische Wirkung ist der Wirkmechanismus, von dem erwartet wird, dass er den größten Anteil an den insgesamt vorgesehenen therapeutischen Wirkungen des Kombinationsprodukts hat

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.

4 Vorgesehene 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 ergänzend 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.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

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 vorgesehenen Funktion des VDDCP erforderlichen Konstruktionsmerkmale müssen mindestens nachfolgende Faktoren in Betracht ziehen:

a) 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) Fähigkeit des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP, die arzneimittelspezifische Funktion und die Anforderungen an das VDDCP nach den Festlegungen in 5.2 zu erfüllen;

c) Fähigkeit des VDDCP die festgelegten chemischen, physikalischen, mechanischen oder Kompatibilitätsspezifikationen nach Wechselwirkung mit dem DCP/der Matrix und dem Produkt oder dem Herstellungsprozess einzuhalten;

d) Fähigkeit des VDDCP die zutreffenden interaktionellen (ergonomisch, Verbindungen, Kopplung) Anforderungen einzuhalten, sofern nicht begründet.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

5.2 Wirkstoffhaltiger Teil des VDDCP (DCP)

5.2.1 Allgemeines

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

a) Fähigkeit des DCP, in gleich bleibender Weise, genau und sicher in Kontakt mit der beabsichtigten anatomischen Behandlungsstelle gebracht zu werden;

b) angemessene 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) angemessen begründete/durchgeführte Biokompatibilität des DCP;

d) Übereinstimmung des DCP mit den VDDCP-Spezifikationen sowohl zum Zeitpunkt der Herstellung als auch nach Lagerung;

e) Fähigkeit des DCP, 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) entsprechende Wechselwirkung zwischen dem VDDCP und den intraoperativen Flüssigkeiten.

5.2.2 Matrix

Die Konstruktionsmerkmale des VDDCP, die zur Realisation der vorgesehenen Funktion der Matrix erforderlich sind, müssen außerdem mindestens die nachfolgenden Faktoren in Betracht ziehen:

a) Fähigkeit der Matrix, ihre Integrität während der prozeduralen Verwendung den Designspezifikationen entsprechend in angemessener Weise aufrechtzuerhalten (z. B. keine wesentliche Schichtablösung, Lappen und blanken Stellen); und über die vorgesehene Zeit wie für das VDDCP zutreffend;

b) Dauerhaftigkeit der Beständigkeit der Matrix gegen nicht vorgesehene Teilchenbildung;

c) Übereinstimmung der Matrix mit den VDDCP-Spezifikationen sowohl zum Zeitpunkt der Herstellung als auch nach Lagerung;

d) 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 Fähigkeit der Matrix, die Freigabe von Arzneimittel und jegliche Wechselwirkung der Lösungs- oder Abbauprodukte mit dem Körper (d. h. die Biokompatibilität der Matrix sowie der Abbauprodukte) zu kontrollieren;

f) Auswirkungen von Bildgebungsverfahren (z. B. von durch Kernspintomographie (MRT) verursachter Erwärmung) auf die Matrix.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

5.2.3 Arzneilich wirksamer Bestandteil (API)

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

a) Übereinstimmung von Wirkstoffgehalt, Verunreinigungen und Abbauprodukten mit der API-Spezifikation sowohl bei Eingang als auch nach Lagerung und bei der Handhabung des API vor der Einbringung in den VDDCP-Herstellungsprozess;

b) Fähigkeit, den gewünschten 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) Fähigkeit, den Wirkstoff in Übereinstimmung mit der VDDCP-Spezifikationen wie für Produkte, die zur Freisetzung von Wirkstoffen vorgesehen sind, zutreffend freizusetzen;

d) Übereinstimmung von Wirkstoffgehalt, Arzneimittelverunreinigungen und Arzneimittelabbauprodukten mit VDDCP-Spezifikationen für fertige Produkte nach der Herstellung (z. B. Chargenfreigabe) 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) 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) korrekte Wechselwirkung zwischen dem oder den Arzneimittel(n) und dem Gewebe, auf das das oder die Arzneimittel angewendet wird (werden);

g) 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.

a) Einschluss von Werkstoffen im VDDCP kann eine Analyse und/oder eine Abschätzung von potentieller Exposition des Patienten, eine Analyse von möglichen alternativen Substanzen, Werkstoffen oder Konstruktionen und/oder eine Beurteilung von Nutzen und Risiken für fortgesetzte Anwendung des Werkstoffs erfordern;

b) in VDDCPs gefundene Werkstoffe können eine Begründung für die fortgesetzte Anwendung der Substanzen im VDDCP (z. B. falls diese Substanzen als besorgniserregend identifiziert wurden) erfordern;

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

c) Einschluss von in Umweltregularien gelisteten Substanzen kann zusätzliche Prüfungen erfordern, um eine sachgerechte Entsorgung zu ermöglichen, oder kann die Aufnahme von zusätzlichen Informationen in der Gebrauchsanweisung erfordern, um eine sichere Entsorgung zu ermöglichen.

ANMERKUNG Einige zuständige Behörden verhängen zusätzliche Anforderungen für die Identifikation, Kennzeichnung und Dokumentation eines Medizinprodukt oder Zubehörs. (Anmerkung im Anwendungsbereich)

7 Designprüfung

7.1 Allgemeines

Es gelten die Anforderungen von ISO 14630:2012, Abschnitt 7, insofern für den Typ des DP (z. B. Stent gegenüber Ballon) zutreffend und angemessen.

In Bezug auf die in diesem Abschnitt 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 Risikoanalyse der möglichen Auswirkungen dieser Änderung auf die Versagensarten und die Leistung des VDDCP durchgeführt werden. Je nach Bedarf sind entsprechende Prüfungen durchzuführen.

ANMERKUNG Jegliche Änderungen, einschließlich derjenigen, die als geringfügige Änderungen an einem VDDCP, an einem Herstellungsprozess oder an einem Prüfverfahren betrachtet werden könnten, erfordern möglicherweise einen Bericht an lokale regulatorische Behörden.

Für die Bewertung der für die Leistung des VDDCP maßgeblichen Konstruktionsmerkmale kann die Verwendung eines Kontrollprodukts zu Vergleichszwecken informativ sein.

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.

ANMERKUNG 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 Langzeitstabilitätsprüfungen von VDDCPs sollten die die Stabilität indizierenden Arzneimittelattribute festgelegt werden. 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, Annex 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.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

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. Die DCP-Designeigenschaften des VDDCP müssen für die in den Vertrieb zu gebenden Produkte, einschließlich aller Größen, Konfigurationen und Komponenten repräsentativ sind.

Die Stichprobenahme muss für jede Prüfung die jeweils ungünstigste(n) Bedingung(en) der betreffenden VDDCP-Parameter (z. B. Wirkstoffgehalt, arzneimittelbezogene Verunreinigungen, Dauerhaftigkeit) darstellen und sollte die gesamte Bandbreite der Produktdesigns repräsentieren. Die getroffene Probenauswahl ist zu begründen. Möglicherweise ist eine Untersuchung erforderlich, um die Design(s) des VDDCP mit der höchsten Versagenswahrscheinlichkeit zu identifizieren.

ANMERKUNG Weitere Hinweise zum Gebrauch eines gemischten Klammerungs-/Matrixdesign zur Stabilitätsprüfung (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.

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

Die Stichprobenpläne für die Eigenschaftsbestimmungs-, Freigabe- und Stabilitätsprüfungen können sich unterscheiden.

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 sollten die Auswirkungen von Änderungen der Sterilisation (z. B. Anzahl der Zyklen, Arten der Sterilisation oder die Prozessparameter während eines Zyklus) auf die Eigenschaften des VDDCP berücksichtigt werden.

Die Proben sind den üblicherweise vor Gebrauch 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.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

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 Einführsystems 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 dieses Teils von ISO 12417 bezieht sich die Benennung Berichtswesen auf Anträge einer regionalen 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 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 darf. 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 des vorliegenden Teils von ISO 12417 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.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

7.2.4 Vorklinische *in vitro*-Bewertung

7.2.4.1 Prüfung der dem Implantatteil zugehörigen Eigenschaften des VDDCP

Die dem Implantatteil (DP) zugehörigen Eigenschaften des VDDCP müssen geprüft werden, um, je nach Anwendbarkeit, die in Abschnitt 5 beschriebenen Konstruktionsmerkmale zu bewerten. Die Prüfung jedes dieser Konstruktionsmerkmale muss bewerten, ob die Konstruktionskomponenten die vorgesehene Leistung erbringen, und sollte mögliche Versagensarten berücksichtigen.

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 B.3.4 findet sich ein Beispiel für ein empfohlenes Format für die Darstellung einer Zusammenfassung der Prüfinformationen für die örtlichen Regulierungsbehörden.

7.2.4.2 Prüfung der dem wirkstoffhaltigen Teil zugehörigen Eigenschaften des VDDCP

Die dem wirkstoffhaltigen Teil (DCP) zugehörigen Eigenschaften des VDDCP müssen geprüft werden, um, je nach Anwendbarkeit, die in Abschnitt 5 beschriebenen Konstruktionsmerkmale zu bewerten. Im Rahmen der Prüfung jedes dieser Konstruktionsmerkmale muss bewertet werden, ob die Konstruktionskomponente die vorgesehene Leistung erbringt, und sollten die möglichen Versagensarten berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Für regionale regulatorische Behörden kann es nützlich sein, die Bewertung der arzneimittelbezogenen Aspekte im Common Technical Document (CTD)-Format zu dokumentieren. Das CTD beinhaltet ein für die Berichterstattung zu Arzneimitteln international anerkanntes Format. Für weitere Informationen zu CTDs siehe B.3.1.

7.2.4.3 Anforderungen an das VDDCP, die das DCP betreffen

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);

b) nicht vorgesehener Mangel an mechanischer (struktureller) Integrität des DCP während der Beförderung zum Einsatzort/Gewebe (d. h. Partikelverlust durch API/Matrix);

c) nicht vorgesehener Mangel an chemischer Stabilität des DCP (d. h. fehlende Stabilität von API- oder Matrix-Material und Auswirkungen der Freisetzung von Abbauprodukten);

d) nicht vorgesehene Auswirkungen von API außerhalb des vorgesehenen Einsatzortes/Gewebes aufgrund von Materialverlust, bevor der API den vorgesehenen Einsatzort/das vorgesehene Gewebe erreicht;

e) intraoperative Blutung aufgrund nicht vorgesehener, durch den API verursachter Antikoagulationswirkungen;

f) chemische Unverträglichkeit des DCP mit intraoperativen Flüssigkeiten.

AVA Documents Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Diese Gefahren können klinische Ereignisse zur Folge haben.

ANMERKUNG In Anhang A sind mögliche klinische Ereignisse angegeben, die bewertet werden könnten.

7.2.4.3.2 Maßliche Kompatibilität von Komponenten

Die Maße des DCP sind in Bezug auf ihre Kompatibilität mit den Maßen der empfohlenen Zubehörteile zu beurteilen. Alle Komponenten müssen maßlich miteinander kompatibel sein.

7.2.4.3.3 Einsetzbarkeit und Fähigkeit des VDDCP, den API aus dem DCP abzugeben

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Fähigkeit des VDDCP, die vorgesehene Menge an API sicher einzusetzen und innerhalb des vorgesehenen Zeitraums am Zielort abzugeben.

Die Wirkstoffabgabe wird unter Umständen durch den Eingriff oder die Operation nicht begrenzt. Die Wirkstoffabgabezeit kann kurz (wie im Falle der plötzlichen Freisetzung aus einem wirkstoffbeschichteten Ballon) oder länger andauernd (wie im Falle der andauernden Wirkstofffreisetzung mit Hilfe eines implantierten wirkstoffeluierenden Stents) oder kontinuierlich mit örtlicher Wechselwirkung sein (wie im Falle eines Transplantats mit gebundenem Wirkstoff wie z. B. kovalent gebundenem Heparin).

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

a) nicht vorgesehener Mangel an mechanischer (struktureller) Integrität des DCP aufgrund eines unerwünschten Werkstoffabbaus (Partikelbildung durch API/Matrix) (siehe 7.2.4.3.9);

b) nicht vorgesehener Mangel an chemischer Stabilität des DCP (d. h. fehlende Stabilität von API- oder Matrix-Material und Auswirkungen der Freisetzung von Abbauprodukten);

c) intraoperative Blutung aufgrund nicht vorgesehene, durch den API verursachter Antikoagulationswirkungen;

d) übermäßige Abgabe von API;

e) unzureichende Abgabe von API;

f) nicht vorgesehene Schwankungen der örtlichen API-Abgabe;

g) chemische Unverträglichkeit des DCP mit intraoperativen Flüssigkeiten;

h) Mangel an angemessen begründeter/durchgeführter Biokompatibilität.

Diese Gefahren können klinische Ereignisse zur Folge haben.

ANMERKUNG In Anhang A sind mögliche klinische Ereignissen angegeben, die bewertet werden könnten.

In die Prüfung sind je nach Bauart des DCP die nachstehend aufgelisteten Aspekte einzubeziehen.

7.2.4.3.4 Wirkstoffgehalt

Zu bestimmen ist die Wirkstoffmenge am DCP (Assay und Prüfung der Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehaltes).

ANMERKUNG Weitere Hinweise zur Bestimmung der Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehaltes (oder der Gleichverteilung der Dosierungseinheiten innerhalb einer Charge) finden sich in EP 2.9.5, EP 2.9.6 und USP <905>.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

7.2.4.3.5 Wirkstoffverteilung

Zu beurteilen ist wie jeweils anwendbar die Wirkstoffverteilung im Verlauf der DCP-Oberflächen oder innerhalb der DCP-Matrix.

ANMERKUNG Diese Prüfung wird häufig zur Bestimmung der Eigenschaften des Produktes durchgeführt.

7.2.4.3.6 Wirkstofffreisetzungseigenschaft

Zu bestimmen ist die über den gewünschten Zeitraum eluierende Wirkstoffmenge, sofern zutreffend.

Bei *in vitro*-Prüfungen des Wirkstofffreisetzungsprofils können folgende Aspekte in Betracht gezogen werden:

a) die Charakterisierung der Wirkstofffreisetzungsrate und die Menge des zu einem gegebenen Zeitpunkt beim VDDCP verbleibenden Wirkstoffes;

b) die relative Löslichkeit des Wirkstoffs (eher lipophile Wirkstoffe können z. B. eine längere Eluierungszeit haben);

c) Optimierung des *in vitro*-Elutionsverfahrens und der Entwicklungsparameter (d. h. Ausrüstung/Apparate, *in vitro*-Freisetzungsmedien, Erregung/Geschwindigkeit, Temperatur, pH-Wert, Assay);

d) Verfahrensvalidierungsinformationen, die zeigen, dass das gewählte Verfahren (anhand sinnvoller Prüfungen) in der Lage ist, Produktionsänderungen zu erkennen, die Auswirkungen auf die Freisetzung des Wirkstoffes haben könnten;

ANMERKUNG 1 Diese Information könnte während eines Audits durch einige regionale Regulierungsbehörden angefordert werden.

ANMERKUNG 2 Der Leitlinienentwurf (Draft Guidance) der US Food and Drug Administration *Coronary drug-eluting stents — Nonclinical and clinical studies* empfiehlt, ein vollständiges Elutionsprofil zu erstellen, das die Freisetzung der in der Kennzeichnung angegebenen Wirkstoffmenge bis zu einem Wert von mindestens 80 % oder bis zum Erreichen eines Plateaus abdeckt. [FDA. Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of in vitro/in vivo Correlations. US. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 1997.]

ANMERKUNG 3 Weitere Hinweise zu Löseverfahren, Löseprofilen und Freisetzungsprüfungen finden sich in USP 711, USP 724, USP 1092, JP 6.09, JP 6.10, EP 2.9.1, EP 2.9.3 und EP 2.9.4.

Validierungsstudien zur Ermittlung wesentlicher Rezeptur- und Herstellungsvariablen in der Entwicklungsphase zur Einführung maßgeblicher Steuerinstrumente für die Herstellung und Entwicklung eines sinnvollen stabilitätsanzeigenden Prüfverfahrens für die Endkontrolle des Produktes. Die Kenntnis des Wirkstofffreisetzungsprozesses kann die Entwicklung einer geeigneten *in vitro*-Freisetzungsprüfung erleichtern. In ähnlicher Weise ist die Kompatibilität zwischen Wirkstoff und Produkt eine Erwägung unter Lagerungsbedingungen über die Zeit (z. B. Herauslösung von unerwünschten Verunreinigungen aus den Produktkomponenten).

ANMERKUNG 4 Für Produktfreigabeprüfungen empfehlen die US Food and Drug Administration und die National Medical Products Administration (NMPA) gegenwärtig die Festlegung von Annahmekriterien für die *in vitro*-Wirkstofffreisetzung/-eluierung (oder den Übergang des Wirkstoffs aus dem DP), die folgende Anforderungen umfassen:

— es wird empfohlen, dass *in vitro*-Wirkstofffreisetzungsspezifikationen den Zeitraum umfassen innerhalb dessen mindestens 80 % des beabsichtigten Arzneimittels freigesetzt werden (falls planmäßig nicht die gesamte Wirkstoffmenge freigesetzt werden soll, sollte in den *in vitro*-Wirkstofffreisetzungsspezifikationen der Zeitraum bis

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

zu dem Punkt angegeben sein, bei dem das Plateau der Wirkstofffreisetzung erreicht wird, was dadurch nachzuweisen ist, dass keine Wirkstofffreisetzung mehr stattfindet);

— für die Datenerhebung sollten sowohl Chargen, die in den klinischen Studien und Stabilitätsstudien verwendet wurden, als auch Chargen, die für den Vertrieb vorgesehen sind, verwendet werden;

— es sollten mindestens drei Probenahmezeiten ausgewählt werden, die die Anfangsphase, eine mittlere Phase und die Endphase der gesamten *In vitro*-Wirkstofffreisetzungscharakterisierung repräsentieren (die Bereiche der Annahmekriterien sollten auf den zu diesen Zeiten erhobenen Gesamt-*in vitro*-Wirkstofffreisetzungsdaten basieren);

— Annahmekriterien sollten so festgelegt werden, dass sie eine von Charge zu Charge gleich bleibende Leistung sicherstellen.

— Annahmekriterien sollten so gewählt werden, dass keine Chargen freigegeben werden, deren Eluierungsraten oder -profile außerhalb der klinisch geprüften liegen.

Um die klinische Bedeutung einer *in vitro*-Wirkstofffreisetzungsprüfung zu bewerten, die bei der Festlegung einer Wirkstofffreisetzungsspezifikation von Nutzen sein und zur Begründung von nach der Zulassung vorgenommenen Änderungen am Produktionsprozess oder dem Herstellungsort verwendet werden könnte, kann die Feststellung einer *in vitro-/in vivo*-Korrelation hilfreich sein (siehe auch 7.2.5.2).

Die zur Entwicklung von Stabilitäts- und Chargenfreigabeprüfungen des Endproduktes verwendeten Prüfungen der *in vitro*-Wirkstofffreisetzungscharakterisierung dürfen Parameter einbeziehen, die helfen, das Verfahren im Verhältnis zu den Eigenschaftsbestimmungsprüfungen in Echtzeit zu beschleunigen.

7.2.4.3.7 Wirkstoffidentität und -reinheit

Identität und Reinheit des betreffenden API sind durch Charakterisierung der Arten und Mengen von arzneimittelbezogenen Verunreinigungen und Abbauprodukten zu ermitteln. Sofern verfügbar, sind bei der Identifizierung und der Reinheitsprüfung (API und VDDCP) entsprechende monographierte pharmazeutische Bezugsnormale anzuwenden. Stehen solche nicht zur Verfügung, so sind die im gegebenen Fall angewendeten nicht monographierten Bezugsnormale zu validieren und zu begründen.

ANMERKUNG Weitere Hinweise zu solchen arzneimittelbezogenen Aspekten finden sich in nationalen und regionalen Pharmakopöen, wie z. B. der USP und dem Europäischen Arzneibuch (siehe auch ICH Q3B(R2) und ICH Q6A).

7.2.4.3.8 Entnahmeeignung

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Fähigkeit des VDDCP, die sichere Entnahme/Entfernung etwaiger Produktbestandteile, die nicht im Körper verbleiben sollen, zu ermöglichen.

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

a) nicht vorgesehener Mangel an mechanischer (struktureller) Integrität aufgrund des Austretens von Materialrückständen (d. h. Partikelbildung durch API/Matrix);

b) nicht vorgesehene Auswirkungen des API außerhalb des vorgesehenen Einsatzortes/Gewebes aufgrund des Austretens von Materialrückständen;

c) intraoperative Blutung aufgrund nicht vorgesehener, durch den API verursachter Antikoagulationswirkungen;

d) chemische Unverträglichkeit mit intraoperativen Flüssigkeiten.

Diese Gefahren können klinische Ereignisse zur Folge haben.

ANMERKUNG In Anhang A sind mögliche klinische Ereignissen angegeben, die bewertet werden könnten.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

7.2.4.3.9 Funktionalität

Die Fähigkeit des DCP, seine Funktion am vorgesehenen Einsatzort bestimmungsgemäß, sicher und in Übereinstimmung mit den Spezifikationen zu erfüllen, muss nach dem Positionieren des VDDCP am vorgesehenen Ort bewertet werden.

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

a) nicht vorgesehener Mangel an mechanischer (struktureller) Integrität aufgrund des Materialabbaus (d. h. Partikelbildung durch API/Matrix);

b) nicht vorgesehener Mangel an chemischer Stabilität des DCP (d. h. fehlende Stabilität von API- oder Matrix-Material und Auswirkungen der Freisetzung von Abbauprodukten);

c) übermäßige Abgabe von API;

d) unzureichende Abgabe von API;

e) nicht vorgesehene Schwankungen der örtlichen API-Abgabe;

f) Verschiebung oder Verlagerung des VDDCP aus dem vorgesehenen Einsatzort;

g) intraoperative Blutung aufgrund nicht vorgesehener, durch den API verursachter Antikoagulationswirkungen.

Diese Gefahren können klinische Ereignisse zur Folge haben.

ANMERKUNG In Anhang A sind mögliche klinische Ereignisse angegeben, die bewertet werden könnten.

In die Prüfung sind je nach Bauart des DCP die nachstehend aufgelisteten Aspekte einzubeziehen.

7.2.4.3.10 Dauerhaftigkeit

Die Dauerhaftigkeit des VDDCP während der operativen Nutzung (d. h. bei Zugangsverschaffung, Einsetzen, Entnahme/Entfernung), der postoperativen Nutzung und, sofern anwendbar, der Nutzung über seine erwartete Lebensdauer ist zu bewerten, weil Änderungen der Leistung des Produktes nachteilige Auswirkungen auf die Sicherheit des Patienten haben können.

Auch für den Implantatteil des VDDCP muss die Leistung des Produktes in Übereinstimmung mit produktspezifischen Normen, wie z. B. ISO 10555-4 für den Fall, dass das betreffende VDDCP einen Ballonkatheter enthält, oder ISO 25539-2 für den Fall, dass das VDDCP einen Stent enthält, bewertet werden (zu anderen produktspezifischen Normen siehe auch die Literaturhinweise).

Für den wirkstoffhaltigen Teil des VDDCP muss auch dessen Beständigkeit gegen nicht vorgesehenen Integritätsverlust (z. B. Schichtablösungen, Lappen oder blanke Stellen) in zuvor festgelegten zeitlichen Abständen bewertet werden. Die erwartete Lebensdauer des DCP muss beschrieben werden (z. B. 5 min oder 5 Jahre). Eine entsprechende Begründung vorausgesetzt, dürfen auch beschleunigte Prüfbedingungen anwendet werden.

Die Ergebnisse müssen in Bezug auf die verfügbaren vorklinischen *in vivo*-Daten und die klinischen Daten analysiert werden.

7.2.4.3.11 Partikel

Alle vom VDDCP freigesetzten und/oder erzeugten Partikel sind zu untersuchen, um das Risiko potentieller Embolien für den Patienten je nach Bedarf während der Operation, während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes und nach der Entlassung zu beurteilen. Die Prüfzeiträume hängen vom Typ des VDDCP und dem damit verbundenen klinischen Einsatz ab.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Zu bestimmen sind auch die Größen und Mengen der Partikeln, die erzeugt werden, wenn das VDDCP den Prüfbedingungen einer Einsatzsimulation ausgesetzt wird. Die Ergebnisse sollten in Bezug auf die verfügbaren vorklinischen *in vivo*-Daten und die klinischen Daten analysiert werden, um Spezifikationen zu entwickeln.

Eine nähere Bestimmung der Partikeleigenschaften, z. B. ihrer Identität und Löslichkeit, kann hilfreich sein, wenn das Level der Partikeln die Spezifikationen überschritten hat und um, falls notwendig, besser die Quelle der Partikeln und ihre potentielle klinische Relevanz herzuleiten.

ANMERKUNG Weitere Hinweise zur Partikelprüfung finden sich in ASTM F3320-18 Standard Guide for Coating Characterization of Drug Coated Balloons und AAMI TIR42 Evaluation of Particulate Associated with Vascular Medical Devices.

7.2.4.3.12 Abbaubare Matrix

Falls die Matrix abbaubar sein soll, muss ihr Abbauverhalten (z. B. Zerfalls-, Zersetzungs- und/oder Auflösungsprozess) einschließlich der Zwischenprodukte und der Abbauendprodukte beschrieben und bewertet werden.

ANMERKUNG Weitere Hinweise zur Prüfung des Abbauverhaltens finden sich in ISO 15814 und ISO 13781. Weitere Hinweise zum Abbau und zu anderen zeitabhängigen Aspekten von kardiovaskulären absorbierbaren Implantaten finden sich in ISO/TS 17137.

7.2.4.3.13 Verträglichkeit mit intraoperativen Flüssigkeiten

Die Fähigkeit des VDDCP, nicht vorgesehenen Änderungen aufgrund der Einwirkung von intraoperativen Flüssigkeiten, wie z. B. Kontrastmitteln oder Salzlösungen, zu widerstehen (z. B. API-Zersetzung, Matrixabbau oder Abbau absorbierbarer Medizinprodukte), ist zu bewerten. Für die Beurteilung der Verträglichkeit mit intraoperativen Flüssigkeiten können Prüfstandversuche wie z. B. API-Stabilitäts- und Wirkstoff-freisetzungsprüfungen oder vorklinische *in vivo*-Prüfungen geeignet sein.

7.2.4.3.14 Korrosion

Die Korrosionsanfälligkeit des VDDCP in einer realen oder simulierten Umgebung ist zu bewerten. Zu den möglichen Korrosionsprozessen gehören Lochfraß, Passflächenkorrosion, Spaltkorrosion und galvanische Korrosion.

ANMERKUNG Weitere Hinweise zu Korrosionsprüfungen finden sich in ISO 16428, ISO 16429, ISO 17475, ASTM F746, ASTM F2129, ASTM G5, ASTM G15, ASTM G61 und ASTM G102.

Falls das DCP absorbierbar ist, sollten zusätzliche Korrosionsprüfungen jeglicher metallhaltiger, implantierbarer DP in Betracht gezogen werden.

7.2.4.3.15 Sicherheit von bildgebender Kernspintomographie (MRT)

Die Fähigkeit des DCP die Sicherheit und Leistung, während und nachdem es einer MRT-Umgebung ausgesetzt wurde, zu erhalten, ist zu bewerten.

In die Bewertung bezüglich der mit dem VDDCP verbundenen Aspekte sind u. a. folgende Gefahren einzubeziehen, diese Liste ist jedoch nicht erschöpfend:

a) magnetisch induzierte Verschiebungskraft und Drehmoment;

b) hochfrequenzinduzierte Erwärmung, die zu Gewebeschäden und/oder API/Matrix-Abbau führt;

Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass Bildartefakte die Sicherheit oder Leistung des VDDCP ändern, sollten Bildartefakte des VDDCP in der MRT-Umgebung auch charakterisiert werden.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Diese Gefahren können klinische Ereignisse zur Folge haben.

ANMERKUNG 1 In Anhang A sind mögliche klinische Ereignissen angegeben, die bewertet werden könnten.

ANMERKUNG 2 Weitere Hinweise zur Bewertung von magnetisch induzierter Verschiebung, magnetisch induziertem Drehmoment, Hochfrequenzerwärmung und Bildgebungsartefakten finden sich in ASTM F2052, ASTM F2213, ASTM F2182 und ASTM F2119.

ANMERKUNG 3 Weitere Hinweise zur Bewertung der Kennzeichnung von Medizinprodukten bezüglich der Sicherheit in Magnetresonanzumgebungen finden sich in ASTM F2503.

7.2.4.3.16 Biokompatibilität

Die Biokompatibilität des hergestellten VDDCP ist nach ISO 10993-1 und anderen einschlägigen Teilen von ISO 10993 zu bewerten. Falls im Laufe der Zeit unterschiedliche Teilkomponenten des VDDCP, wie die Matrix oder der DP, mit dem Körper in Kontakt kommen, können weitere Prüfungen zur Biokompatibilität dieser Teilkomponenten erforderlich sein.

Falls Biokompatibilitätsprüfungen am VDDCP durchgeführt werden und dabei toxische Wirkungen festgestellt werden, die sich auf eine bestimmte bedenkliche chemische Substanz, wie das Arzneimittel oder einen Fertigungshilfsstoff zurückführen lassen, kann auch die Prüfung von Teilen des VDDCP ohne diese Substanz erforderlich sein. Diese Daten zusammen mit Daten aus Literatur zur Toxizität können verwendet werden, um zu bestätigen, dass die Toxizität eine Folge dieser chemischen Substanz ist.

ANMERKUNG 1 Für den Fall, dass gewünscht wird, bestimmte Arten von Biokompatibilitätsprüfungen zu unterlassen, enthalten ISO 10993-12 (Extraktion) und ISO 10993-18 (Charakterisierung) Informationen, auf welche Art und Weise die betreffenden chemischen Stoffe, die in Auszügen des VDDCP enthalten sein können, zu identifizieren sind. Die Beurteilung von Auszügen kann in Verbindung mit aus der Literatur entnommenen Toxizitätsdaten bei der Begründung der Unterlassung empfohlener Prüfungen hilfreich sein.

ANMERKUNG 2 Im Falle von arzneilich wirksamen Substanzen, Matrixmaterialien oder Medizinproduktwerkstoffen können zusätzliche Biokompatibilitätsprüfungen des VDDCP oder den einzelnen Materialien notwendig sein. Weitere Hinweise zu absorbierbaren VDDCPs finden sich in ISO/TR 37137 Cardiovascular biological evaluation of medical devices — Guidance for absorbable implants.

ANMERKUNG 3 Falls bestimmte Komponenten des VDDCP absorbierbar sind, können für die Probenvorbereitung zur Biokompatibilitätsprüfung einige nicht-genormte Techniken erforderlich sein.

ANMERKUNG 4 Weitere Hinweise zu mit der Toxizität von Arzneimitteln verbundenen Aspekten finden sich in ICH M3(R2), ICH S1A, ICH S1B, ICH S1C(R2), ICH S2(R1), ICH S3A, ICH S3B PK, ICH S4, ICH S5(R2), ICH S6, ICH S6(R1), ICH S7A, ICH S7B und ICH S8.

7.2.4.3.17 Zusätzliche Überlegungen bezüglich Zubehör

Die spezifischen Überlegungen hinsichtlich der Kompatibilität mit Zubehörprodukten, die in ISO 25539-1 und ISO 25539-2 gelistet sind, treffen auch auf VDDCPs mit einer Produktkomponente zu, die aus einer endovaskulären Prothese oder entsprechend aus einem Gefäßstent besteht.

7.2.5 Vorklinische *in vivo*-Bewertung

7.2.5.1 Zweck

Der Zweck von vorklinischen *in vivo*-Prüfungen liegt in der Bewertung von Bereitstellung, Einsatz und Entnahme/Entfernung von VDDCP und der entsprechenden Nachsorge in Übereinstimmung mit den Anwendungsvorschriften und der Ermittlung der Reaktion von sowohl Wirt als auch VDDCP. Im Besonderen müssen die vorklinischen *in vivo*-Prüfungen sicherheitsrelevante Daten liefern. Mit Hilfe dieser Prüfungen ist die Eignung des VDDCP für den vorgesehenen Verwendungszweck in klinischen Prüfungen zu beurteilen.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

7.2.5.2 Spezifische Ziele

Die spezifischen Ziele der Studie sind anzugeben und können je nach Anwendbarkeit Folgendes umfassen:

a) Bewertung der Fähigkeit, den wirkstoffhaltigen Teil am vorgesehenen Einsatzort zu positionieren;

b) Nachweis der Fähigkeit des wirkstoffhaltigen Teils in gleich bleibender Weise, genau und sicher in Kontakt mit der beabsichtigten anatomischen Behandlungsstelle gebracht zu werden;

c) Bewertung der Position des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP während der prozeduralen Verwendung und mit der Zeit nach den Konstruktionsspezifikationen, sofern zutreffend;

d) Bewertung der Fähigkeit des VDDCP während der prozeduralen Verwendung und mit der Zeit eine nach den Konstruktionsspezifikationen angemessene Integrität zu erhalten;

e) Bewertung der Nachweisbarkeit des Arzneimittels im Blut, im behandelten Gewebe und in anderen relevanten Geweben über der Zeit;

f) Bewertung von entsprechenden hämatologischen und biochemischen Laborparametern;

g) Beurteilung örtlich auftretender biologischer Reaktionen (wie z. B. vaskuläres Trauma, Thrombusabscheidung, Entzündung, Endothelialisierung, Nekrose, neointimale Proliferation oder Aneurysmenbildung) sowie nachgelagerter und systemischer Wirkungen (z. B. Embolie oder Infarkt) durch eine Bewertung der Histologie und Pathologie von Explantaten und relevanten Gewebe-/ Organproben;

h) Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse und möglicher beitragender Faktoren (z. B. um besser zu verstehen, ob das VDDCP oder das Einführsystem ein unerwünschtes Ereignis ausgelöst hat).

Um den oben stehenden Zielen im Einzelnen zu entsprechen, dürfen auch mehrere Prüfungen durchgeführt werden.

Für eine *in vitro-/in vivo*-Korrelation (IVIVC) ist die Korrelation zwischen einer *in vitro*-Eigenschaft einer für die zeitlich gestreckte Freisetzung vorgesehenen Dosierungsform (sofern zutreffend) und der *in vivo*-Reaktion zu betrachten. Die Korrelation sollte die *in vitro*-Rate oder das Ausmaß der Wirkstoffauflösung oder -freisetzung und die gemessenen *in vivo*-Auswirkungen (z. B. das Wirkstoff-Gewebe-Level) beschreiben. Aufgrund der örtlichen Anwendung, niedriger Arzneimitteldosen und der Möglichkeit der Wirkstoffaufnahme im Gewebe kann sich eine IVIVC-Bewertung mit systemischen Blutplasmapegelmessungen als praktisch nicht durchführbar darstellen. Außerdem lassen sich örtliche Gewebemessungen wegen der Messvariabilität (d. h. veränderlicher Quantifizierungs- und/oder Probenvorbereitungsbedingungen) häufig nicht erhalten oder validieren. Solange keine geeigneten Verfahren für die systemische Entnahme von Blut- oder örtlichen Gewebeproben vorliegen, kann zur Schätzung der *in vivo*-Freisetzungsrate die Bewertung der am VDDCP verbleibenden Wirkstoffmenge verwendet werden.

Tierversuche sind in erster Linie darauf angelegt, die Sicherheit nachzuweisen. Jedoch sollten, wenn möglich, auch Endpunkte einbezogen werden, die sich auf den relativen Nutzen des VDDCP beziehen können. Falls die Tierversuche einen Hinweis auf die relative Wirksamkeit geben, kann dies helfen, eine Risiko-Nutzen-Analyse zu unterstützen, wie im Hinblick darauf, ob mit einer klinischen Studie fortzufahren ist. Dies kann besonders dann wichtig sein, wenn die Tierversuche auch eine verzögerte Heilung oder andere geringfügige Auswirkungen der Arzneimittelabgabe mit Hilfe eines VDDCP zeigen.

7.2.5.3 Protokoll

Jedes VDDCP muss am vorgesehenen vaskulären Einsatzort oder, sofern sich dies begründen lässt, einer anatomisch entsprechenden Position geprüft werden. Wenn irgend möglich, müssen Tiermodelle gewählt werden, um den klinischen Einsatzort, die vaskuläre Anatomie, die Physiologie (z. B. das Koagulationssystem) und den Arzneimittelstoffwechsel so genau wie möglich an den des Menschen anzugleichen. Auch die Anzahl der für die Prüfung verwendeten Tiere muss begründet werden.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Bei der Ermittlung von Studienfolgezeitpunkten muss berücksichtigt werden, für wie lange das Medizinprodukt und die wirkstoffhaltigen Teile des VDDCP im Körper verbleiben sollen (z. B. für einen begrenzten Zeitraum [≤ 24 h], einen längeren Zeitraum [> 24 h bis 30 d] oder dauerhaft [> 30 d]). VDDCPs für lange Verweildauern oder VDDCPs mit absorbierbaren Komponenten können zusätzliche Studienfolgezeitpunkte erfordern.

Langzeitstudien für VDDCP-Implantate erfordern eine Verweildauer von mindestens 26 Wochen in jedem Tier, es sei denn, es kann eine Begründung für eine Studie geringerer Dauer gegeben werden. Die Art der Zwischenbeurteilung und die zeitlichen Abstände zwischen den Beurteilungen sind festzulegen und zu begründen. Für neue Technologien können übergangsweise Opfer und längere Implantatdauern angezeigt sein.

Für VDDCP-Studien an sowohl implantierten als auch nicht-implantierten Produkten sollte mindestens eine Studie (an mehreren Tieren) die Freisetzung, Retention, Verteilung und Absorption des Arzneimittels charakterisieren. Diese Daten können Wirkstoff-Plasma-Levels, Wirkstoff-Gewebe-Levels und die Menge des auf dem VDDCP verbleibenden Arzneimittels über der Zeit umfassen. Alternativ hierzu können für die Lösung dieser Probleme qualitative Verfahren (z. B. Fluoreszenzmarkierung) geeignet sein.

Sofern dies aufgrund der Begrenzungen des Tiermodells möglich ist, müssen alle verwendeten VDDCPs von klinischer Güte und Größe und dem zum klinischen Gebrauch bestimmten Design sein.

Mindestens eine der zum VDDCP durchgeführten Sicherheitsstudien muss die Beurteilung von dosisabhängigen Wirkungen, einschließlich der Auswirkungen von Überdosierung (ohne Wirkstoff, mit der Nenndosis des Wirkstoffs und einer Überdosis) umfassen, es sei denn, die Auslassung dieser Art der Prüfung lässt sich begründen. Örtliche, regionale (nachgelagerte) und systemische Toxizitäten müssen beurteilt werden.

Falls Patienten klinisch mit mehreren VDDCPs zu behandeln sind, kann es zu additiven Dosis- und/oder Produktverträglichkeitsproblemen kommen, die bei der Planung des Tierversuchs gegebenenfalls berücksichtigt werden müssen.

Falls das betreffende VDDCP für den Einsatz mit einem bereits implantierten VDDCP (d. h. einem anderen Produkt) vorgesehen ist, kann es zu Problemen mit der Produktkompatibilität kommen, die bei der Planung des Tierversuchs gegebenenfalls berücksichtigt werden müssen.

Die Auswertung der Ergebnisse von Tierversuchen lässt sich durch die Verwendung von mindestens einer geringen Anzahl von Kontrollprodukten für Vergleichszwecke erweitern. Falls in der Studie keine Kontrollprodukte verwendet werden, muss dies begründet werden. Sowohl Kontrollprodukte als auch VDDCPs ohne Arzneimittel (z. B. Matrix ohne das Arzneimittel) sollten, sofern anwendbar, als Kontrollgegenstände verwendet werden. Für implantierte Produkte muss, falls davon ausgegangen wird, dass die Matrix nicht über die gesamte Lebensdauer des Implantats erhalten bleibt, eine zusätzliche Prüfung der zugrunde liegenden Materialien nötig sein.

Alle in der Studie zum Einsatz kommenden Tiere müssen täglich beobachtet und je nachdem, wie es das zuständige Veterinärpersonal für notwendig erachtet, untersucht werden. Alle Tiere, einschließlich jener, die vor dem geplanten Abschluss der Prüfung sterben, müssen einer Autopsie unterzogen werden. Die Todes- oder Krankheitsursache und das Ausmaß, bis zum dem das VDDCP beteiligt war, müssen untersucht werden, und die Dokumentation der Befunde muss in Verbindung mit dem Studienabschlussbericht zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus sind die histologischen und pathologischen Beurteilungen von Explantaten und entsprechende Gewebe-/Organproben zur Verfügung zu stellen.

Der Versuchsplan der vorklinischen *in vivo*-Prüfung muss einschließlich des Versuchsprotokolls, der Messmethoden, des Umgangs mit Gewebeproben, des Pathologiebewertungsplans und der Datenanalyse festgelegt werden. Darüber hinaus muss die für das Tiermodell getroffene Auswahl in Bezug auf Art(en), Geschlecht, Alter und die Entscheidung, ob eine Läsion zuzufügen ist, begründet werden und den Zielen der Studie entsprechen. Die Nutzung des Medizinprodukts (z. B. Implantation, Ballonanwendung) muss den für die klinische Nutzung empfohlenen Anweisungen entsprechen, soweit dies durch die Begrenzungen des Tiermodells einschließlich Überlappung von Stents zugelassen wird, falls zutreffend.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Wenn ähnliche Produkte auf dem Markt erhältlich sind und von Sicherheitsproblemen berichtet wird, sind diese bei der Planung des Tierversuchs zu berücksichtigen (z. B. späte Stentthrombose, die von unzureichender endothelialer Zelldeckung eines arzneimitteleluierenden Stents hervorgerufen werden könnte).

Bei der Planung des Tierversuchs muss den für den Tierschutz geltenden Anforderungen nach ISO 10993-2 vorschriftsmäßig Rechnung getragen werden.

ANMERKUNG 1 Nachgelagerte histopathologische Beurteilungen können zur Beurteilung der möglichen klinischen Auswirkungen der vom VDDCP freigesetzten Partikeln und/oder der Reaktion auf vom VDDCP freigesetzte chemische Komponenten und/oder Metaboliten herangezogen werden.

ANMERKUNG 2 Quantitative Morphometrie und qualitative morphologische Beurteilungen können bei der histopathologischen Analyse hilfreich sein. Die Verfahren der Raster-Elektronenmikroskopie können hilfreich sein, um die Endothelialisierung über Länge und Umfang des Gefäßes auf Vollständigkeit zu beurteilen. Für die Untersuchung der neointimalen Zusammensetzung, Fibrinabscheidung oder Mineralisierung kann spezielles Anfärben erforderlich sein. Je nach Produkttyp können für die Folgebeobachtungen angiographische Beurteilungen von Nutzen sein.

ANMERKUNG 3 Die folgenden die Tierhaltung betreffenden Punkte können bei vorschriftsmäßiger Berücksichtigung für optimale Bedingungen hinsichtlich des Tierschutzes sorgen und möglicherweise verhindern, dass es aufgrund von Schwankungen innerhalb der Art oder von Art zu Art oder aufgrund nicht vorgesehener physiologischer Reaktionen, die durch extreme physiologische oder geistige Zustände in den üblicherweise für Forschungszwecke genutzten Tieren verursacht werden können, zu Abweichungen der erhaltenen Daten kommt:

— genaue Festlegung und Minimierung von Hintergrund-Pathogenen (wie z. B. durch Bezug von Tieren aus geschlossenen oder pathogen-definierten Populationen);

— Transportverfahren (Transport der Tiere in klimatisierten Fahrzeugen, in Einzelbehältern und unter Einhaltung aller nationalen oder regionalen Richtlinien oder Vorschriften, um den durch den Transport verursachten Stress auf ein Mindestmaß zu reduzieren;

— keine Transporte in der ersten Woche nach der Operation;

— Unterbringung unter Bedingungen, die sicherstellen, dass jedem Tier ausreichend Platz zur Verfügung steht, Verwendung von Doppelböden, Verhütung von wunden Füßen;

— geeignete Temperatur-, Luftfeuchte- und Beleuchtungsbedingungen;

— geeignete Ernährung (z. B. Auswahlsuche nach unannehmbaren Futterzusätzen wie Melamin, Aflatoxin und anderen bekannten Verunreinigungen von Schweinefutter) und Wassergabe;

— ausreichende Akklimatisierungsdauer;

— Sozialisierung oder Vergesellschaftung;

— Vermeidung von Überpopulation, aber auch Isolation in der Forschungseinrichtung;

— Bereitstellung angemessener Schlafplatzmaterialien und angemessene Frequenz deren Austausch.

ANMERKUNG 4 Siehe auch regionsspezifische Leitlinien zur vorklinischen *in vivo*-Bewertung, wie US FDA 21 CFR 58 „Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies“, die Verordnung #37 des Japanischen Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Gemeinwohl “Ministerial Ordinance on Good Laboratory Practice for Nonclinical Safety Studies on Medical Devices” oder die EU-GLP-Richtlinien 2004/10/EG und 2004/9/EG.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

7.2.5.4 Datenerfassung

Für jedes Tier, das einen VDDCP erhält, müssen mindestens die folgenden Daten aufgezeichnet werden:

a) Daten zur Identität:

   1) Bezugsquelle des Tiers;

   2) Bezeichnung des Tiers;

   3) Geschlecht;

   4) Alter;

   5) Gewicht;

b) präoperative Daten:

   1) Überprüfung des Gesundheitszustandes einschließlich entsprechender Untersuchung von Blutproben (hämatologische und biochemische Laborparameter);

   2) Medikationen (z. B. prophylaktische Antibiotika);

c) operative Daten:

   1) Datum der Operation;

   2) Name der Person, die die Operation durchführt;

   3) Beschreibung des Einsetzens des VDDCP einschließlich:

      i) Bezeichnung des VDDCP und der dazugehörigen Medizinprodukte;

      ii) Kennzahl des VDDCP;

      iii) relevante *In-situ*-Maße des VDDCP;

      iv) relevante Maße des vorgesehenen anatomischen Einsatzortes (z. B. Gefäßdurchmesser);

      v) die gesamte angewendete Medikation, z. B. Antithrombosetherapie;

      vi) Beschreibung des Einführungsweges des VDDCP;

      vii) Einsatzort des VDDCP;

      viii) alle die Leistung betreffenden Sachverhalte, die beim Einsetzen des VDDCP und/oder des Zubehörs bemerkt wurden;

   4) Beurteilung der im Protokoll angegebenen Parameter, wie z. B.:

      i) Sicherheit, Genauigkeit und Wirksamkeit der Arzneimittelgabe;

      ii) Sicherheit des VDDCP-Einsatzes und der Entfernung des VDDCP-Enführsystems, sofern zutreffend;

      iii) Angemessenheit von Größe und Bemessungsplan;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

iv) Position, Integrität und Funktionalität des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP;

v) unerwünschte perioperative Ereignisse;

vi) angemessene Werte für die hämodynamischen (z. B. Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrokardiogamm [EKG]) und hämatologischen Parameter (z. B. Glukose, rote Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit);

d) postoperative und Folge- bzw. Nachsorgedaten:

1) Dauer seit der Operation zum Zeitpunkt der Nachsorge;

2) Medikationen einschließlich derer mit Einfluss auf die Koagulation;

3) die für die im Protokoll festgelegten Beurteilungen angewendeten Verfahren und deren Ergebnisse, wie z. B.:

i) Position, Integrität und Funktionalität des wirkstoffhaltigen Teils des VDDCP;

ii) unerwünschte Ereignisse, Datum des Auftretens, Therapie und Ergebnis;

iii) Wert des Wirkstoffgehalts im Blut, sofern vom Protokoll gefordert;

iv) geeignete hämatologische und biochemische Laborparameter;

4) alle wesentlichen Abweichungen vom Protokoll;

e) Daten zum Abbruch:

1) Todestag;

2) Grund für den vorzeitigen Abbruch oder Todesursache, sofern zutreffend;

3) im Protokoll festgelegte Beurteilungen (z. B. Beobachtungen zu Integrität, Funktionalität, Durchgängigkeit und Position des VDDCP);

4) grobe Begutachtung des entfernten oder explantierten VDDCP und des umliegenden Gewebes;

5) sofern vom Protokoll gefordert, der Bericht eines Pathologen, einschließlich einer pathologischen Beurteilung der lokalen vaskulären Reaktion auf das VDDCP und aller anderen betroffenen Gewebe und/oder Organe;

6) Wert des Wirkstoffgehalts im Gewebe, sofern vom Protokoll gefordert.

7.2.5.5 Prüfbericht und zusätzliche Informationen

Die Ergebnisse für alle im Protokoll verzeichneten Tiere müssen aufgezeichnet und im Prüfbericht angegeben werden; dies gilt auch, wenn sie keinen Eingang in die abschließende Analyse finden.

Der Prüfbericht muss folgende Angaben enthalten:

a) Studienprotokoll;

b) Begründung für die in Bezug auf Folgendes getroffenen Auswahlen:

1) Tierart;

2) Ort der Operation/Implantation;

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

3) Dauer der Operation/Implantation;

4) bei der Auswertung der Datenanalyse angewendete Verfahren;

5) Art der Zwischenbeurteilung und zeitliche Abstände zwischen den Beurteilungen;

6) Stichprobenumfang (d. h. Anzahl der Tiere und VDDCPs);

7) gegebenenfalls Kontrollgruppe;

c) Begründung, wenn keine Kontrollgruppe verwendet wird, sofern zutreffend;

d) Ergebnisse:

1) Übernahme der Verantwortung für den Tierversuch, einschließlich Begründung für den Ausschluss von Daten;

2) Zusammenfassung von unerwünschten Ereignissen;

3) Zusammenfassung von frühen Todesfällen oder Opferungen unter Angabe des Grundes;

4) signifikante und/oder maßgebliche Abweichungen vom Protokoll;

5) Zusammenfassung der Ergebnisse, Diskussion und Schlussfolgerungen für jedes einzelne Studienziel;

6) pathologische Beurteilung der betreffenden Gewebe und/oder Organe, einschließlich repräsentativer Übersichtsphotographien und Mikrographien, sofern vom Protokoll gefordert;

7) Zusammenfassung der Qualitätssicherungs- und Datenrevisionsverfahren, einschließlich einer Aussage zur Übereinstimmung mit den einschlägigen Normen.

7.3 Klinische Bewertung

7.3.1 Zweck

Der Zweck der klinischen Bewertung ist, eine vertretbare Gewähr für die Sicherheit des VDDCP zu erhalten und seine Leistung zu beurteilen. In die klinischen Prüfungen sind geeigneten Prüfungen aller Konstruktionsmerkmale, die VDDCP umfassen und für die Sicherheit und Wirksamkeit nicht bereits zuvor nachgewiesen wurden, einzuschließen. Die Prüfung muss nach den in ISO 14155 angegebenen Grundsätzen durchgeführt werden. Vor Beginn der klinischen Prüfungen muss das VDDCP alle zutreffenden Anforderungen des vorliegenden Teils von ISO 12417-1 an die vorklinische *in vitro*- und *in vivo*-Prüfung erfüllen.

7.3.2 Spezifische Ziele

Die spezifischen Ziele der Studie sind anzugeben und können je nach Anwendbarkeit Folgendes umfassen:

a) Bewertung der Fähigkeit, den wirkstoffhaltigen Teil am vorgesehenen Einsatzort zu positionieren;

b) Nachweis der Fähigkeit des wirkstoffhalten Teils in gleich bleibender Weise, genau und sicher in Kontakt mit der beabsichtigten anatomischen Behandlungsstelle gebracht zu werden;

c) Bewertung der akuten (weniger als 24 h), subakuten (24 h bis 7 d) und chronischen (mehr als 7 d andauernden) Position des DCP des VDDCP, sofern zutreffend;

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

d) Bewertung der akuten (weniger als 24 h), subakuten (24 h bis 7 d) und chronischen (mehr als 7 d andauernden) strukturellen Integrität und Funktionalität des VDDCP, sofern zutreffend;

e) Überwachung von lokalen und systemischen Arzneimittelwirkungen (über der Zeit);

f) Bewertung aller Explantate;

g) Bewertung der Pathologie aller relevanten Gewebe/Organe;

h) Aufzeichnung von unerwünschten Ereignissen, VDDCP-Versagensarten und VDDCP-Wirkungen.

7.3.3 Klinischer Prüfplan

Es muss eine multizentrische Studie (an mindestens drei Untersuchungsorten) ausgeführt werden. Die Anzahl der Untersuchungsorte muss begründet werden. Für die Anzahl der in die Studie einbezogenen Patienten muss auch eine statistische und auf den klinischen Hypothesen basierende Begründung gegeben werden. Bei der Berechnung der Anzahl der einzubeziehenden Patienten sind auch diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die im Überwachungszeitraum nicht mehr zu erfassen sein werden.

Die Dauer der Patienten betreffenden Nachfolgemaßnahmen ist in Bezug auf die Ziele der klinischen Prüfung zu bestimmen. In die Dauer dieser Nachfolgemaßnahmen sind auch die Auswirkungen von Komorbidität auf die Lebenserwartung der Patientengrundgesamtheit zu berücksichtigen. Alle mit entweder Prüf- oder Kontroll-VDDCPs behandelten Patienten, einschließlich jener, die aus der Abschlussanalyse ausgenommen werden, müssen aufgezeichnet und im Prüfbericht angegeben werden. Der Abschlussbericht muss alle im Prüfplan festgelegten Nachfolgedaten enthalten.

Die zeitlichen Abstände der Patienten betreffenden Nachfolgemaßnahmen müssen mindestens eine Beurteilung des Standes der Entwicklung bei Entlassung und bei Studienende umfassen. Die für die weiteren Intervalle geltenden Festlegungen müssen begründet werden.

Für den Fall, dass keine geeignete Kontrollgruppe ermittelt wird oder werden kann oder keine gleichzeitig arbeitende Kontrollgruppe erforderlich ist, muss vorrausschauend ein Verfahren für die Bewertung der klinischen Ergebnisse festgelegt und begründet werden. Die Kontrollgruppe sollte für die der Studie zugrunde liegenden Fragestellungen geeignet sein.

Vorausschauend ist eine spezielle Frage oder eine spezielle Reihe von Fragen festzulegen. Diese Fragen müssen die entsprechend zu messenden Endpunkte beschreiben. Die Definitionen von Erfolg und Misserfolg sind ebenso vorausschauend für alle primären und sekundären Endpunkte festzulegen, an denen zur Unterstützung der Vertriebszulassung statistische Analysen (ausgenommen die Darstellung beschreibender Statistiken) eingesetzt werden.

Darüber hinaus muss die Art und Weise, wie der Erfolg der gesamten Studie festzustellen ist, vorausschauend festgelegt werden. Die Definitionen von Erfolg und Misserfolg müssen quantitative Werte enthalten, die speziell auf die Bildgebungsmodalitäten oder auf sonstige in der Studie anzuwendende Bewertungsverfahren anwendbar sind. Falls die Daten einer statistischen Analyse unterzogen werden, um den Studienerfolg zu messen, muss vor Initiierung der Studie ein grob strukturierter Plan für die statistische Analyse vorliegen und muss vor der Auswertung der Studiendaten ein detaillierter Plan fertiggestellt werden.

ANMERKUNG 1 Zu statistischen Überlegungen für den klinischen Prüfplan siehe ISO 14155.

ANMERKUNG 2 Für die Beschreibung von Pharmakokinetik und Stoffwechsel des Arzneimittels sowie für den Nachweis seiner Sicherheit für den Einsatz am Menschen können vor Initiierung der VDDCP-Studie Vorstudien erforderlich sein. Bei APIs sind diese Studien möglicherweise nicht erforderlich, sofern bereits eine Zulassung für den Einsatz am Menschen oder einschlägige Informationen aus Studien zur Sicherheit für den Menschen vorliegen. Falls die Nutzung des betreffenden VDDCP jedoch die vaskuläre Abgabe eines für einen anderen Verabreichungsweg zugelassenen Arzneimittels vorsieht, können weitere Studien erforderlich sein.

AVA Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11

Die für die Auswahl und den Ausschluss von Patienten geltenden Kriterien müssen klar und eindeutig festgelegt sein. Diese Kriterien müssen die Zielpopulation (d. h. den Personenkreis, für den das VDDCP vorgesehen ist) und die erreichbare Population (d. h. die Personen, die zugestimmt haben, im vollen Umfang an der Studie teilzunehmen) festlegen. Um die systematische Abweichung auf einen Mindestwert zu verringern, muss bei der Anwerbung von Versuchsteilnehmern ein geeigneter epidemiologischer Ansatz angewendet werden; anderenfalls muss eine entsprechende Begründung gegeben werden.

Falls Patienten klinisch mit mehreren VDDCPs zu behandeln sind, kann es zu additiven Dosis- und/oder Produktverträglichkeitsproblemen kommen, die bei der Planung der klinischen Studie gegebenenfalls berücksichtigt werden müssen.

Vor Initiierung der Studie muss ein entsprechender Monitoringplan grob festgelegt werden. Für die Überprüfung durch ein zuständiges Aufsichtsgremium oder eine Regulierungsbehörde müssen auch detaillierte Prüfbögen und Einverständniserklärungsdokumente erstellt werden. Weitere Überlegungen zur Überwachung derartiger Studien sowie zu Prüfbögen und Einverständniserklärungsdokumenten finden sich in ISO 14155.

7.3.4 Datenerfassung

Für jeden Patienten, der an der Studie teilgenommen hat, müssen mindestens die folgenden Daten aufgezeichnet werden:

a) Daten zur Identität:

   1) Bezeichnung des Patienten;

   2) Geschlecht;

   3) Geburtsdatum;

   4) Name des Prüfers;

   5) Name der Institution;

b) präoperative Daten:

   1) Risikofaktoren, wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, Schlaganfallrisiko, Hyperlipidämie, Tabakkonsum, Fettleibigkeit, chronische Niereninsuffizienz, Anästhesierisiko, Herzinfarkt und sonstige maßgebliche vaskuläre Risikofaktoren;

   2) Zusammenfassung aller früheren vaskulären Eingriffe, einschließlich nicht-chirurgischer Eingriffe und vaskulärer Implantate;

   3) relevante Medikationen;

   4) Dringlichkeit des Eingriffs (d. h. Notfall, dringend oder wahlfrei);

   5) diagnostische Kriterien:

      i) klinische Beurteilung;

      ii) objektive Beurteilung der Läsions- und Zugangsgefäßeigenschaften und anderer maßgeblicher Faktoren (wie z. B. Größen, Verkalkungsgrad, Tortuosität [Gewundenheit] und Winkel der Befestigungsorte);

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 12417-1:2021-11