

Team II

DIN EN ISO 14155:2012-01
Klinische Prüfung von Medizinprodukten

6 Durchführung der Prüfung

6.1. Allgemein

Klinische Prüfung (= „klinischer Versuch“ oder „klinische Studie“)

systematische Prüfung an einer oder mehreren Versuchsperson(en), die vorgenommen wird, um die Sicherheit oder Leistungsfähigkeit eines Medizinprodukts zu bewerten

Voraussetzung für die Durchführung:

- schriftliche Genehmigung bzw. Befreiung (Bundesoberbehörde)/ zustimmenden Stellungnahme der Ethikkommission und ggf. Genehmigung der Aufsichtsbehörde der Länder
- Allgemeine und besonderen Vorraussetzungen müssen erfüllt werden

6.1. Allgemein

Die klinische Prüfung sollte...

- nachvollziehbar, konsequent und reproduzierbar sein
- in Übereinstimmung mit dem „clinical investigation plan“ (CIP)
 - Abweichung nur zum Schutz der Versuchspersonen
- Vor der CE-Kennzeichnung (nach Inverkehrbringen als Marktbeobachtung)

Und dient der...

- Generierung klinischer Daten zur Konformitätsbewertung
- Ermittlung und Beurteilung unerwünschter Nebenwirkungen (Vertretbarkeit)
- Schutz der öffentlichen Gesundheit und Ordnung
- Schutz der Rechte, Sicherheit und Wohl des Prüfungsteilnehmers
- Vermeidung der Beeinflussung von Prüfteilnehmer, Prüfer, Monitor

6 Durchführung der Prüfung

Ablauf:

- Rekrutierung, Aufklärung, Einverständniserklärung (offizieller Beginn)
- Registrierung, Randomisierung (Überwachung)
- Behandlung nach Prüfplan und GCP
- Erstellung und Eingabe in Datenbank: Dokumentation
Umgang Medizinprodukt, Daten, unerwünschte Ereignisse
- Monitoring und Plausibilitätskontrollen
- Auswertung und Archivierung
- Nach Inverkehrbringen: aktiv neuester Stand der klinischen Daten aus
Vigilanzsystem, Risikomanagement, Literatur oder weitere Prüfungen

Allgemeine Voraussetzungen für die klinische Prüfung (I)

- Risiko für Versuchspersonen ärztlich vertretbar
- Versuchsperson wird nicht in Anstalt verwahrt, in Ausnahmefällen minderjährig, schwanger oder stillend
- Sponsor (oder Vertreter) hat Sitz in EU (oder Vertragsstaat)
- Geeigneter Prüfort
- Angemessen qualifizierter und ausreichend informierter Prüfer (Sicherheit, Unbedenklichkeit, Risiken)
- Leiter muss mind. zwei Jahre Erfahrung mit klin. Prüfungen haben und Arzt, Zahnarzt oder entsprechend qualifiziert und befugte Person sein

Allgemeine Voraussetzungen für die klinische Prüfung (II)

- Prüfprodukt muss biologisch, technisch und für die Zweckbestimmung sicherheitsgeprüft und unbedenklich sein
- Ausreichende Versicherung

Besondere Voraussetzungen für die klinische Prüfung

Durchführung an kranker Versuchsperson nur, wenn

- allg. Voraussetzungen für klin. Prüfung erfüllt
- Anwendung des Medizinproduktes angezeigt
- lebensrettend, gesundheitswiederherstellend oder Leiden lindernd
- Einwilligung des gesetzl. Vertreters bei beschränkter Geschäftsfähigkeit

6.2 Erstbesuch der Prüfortes

Zu Beginn der klinischen Prüfung

Ein Erstbesuch jedes teilnehmenden Prüfortes oder alternativ ein Treffen der Prüfer durch den Sponsor oder die Beobachter

- Dokumentation
- Protokoll mit Namen, Abzeichnungsinitialen, Unterschriften, Funktionen

Und die für den Prüfleiter vorgesehenen Autorisierungen sowie die Mitglieder des Teams am Prüfort festlegt

6.3. Monitoring des Prüfortes

- Durchführung einer klinischen Prüfung muss mit Hilfe eines Monitorplans überwacht werden
 - Vor-Ort-Überwachung notwendig
 - während
 - nach der klinischen Prüfung
 - Ausnahmefälle → Fernmonitoring (Überprüfung der Quelldaten entfallen)
 - zusammen mit Verfahren wie:
 - Dokumentierte Prüferschulungen
 - Treffen
 - Umfassende schriftliche Anleitungen
 - Telefongespräche
- **Wichtig:** eine angemessene Durchführung der klinischen Prüfung muss dennoch sichergestellt sein

6.4. Unerwünschte Ereignisse und Produktmängel

6.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse sind während der Prüfung

- zeitnah zu dokumentieren
- müssen entsprechend 8.2.5 ([Bewertung der Sicherheit](#)) und 9.8 ([Berichterstattung über die Sicherheit](#)) gemeldet werden.

Alle unerwünschten Ereignisse sind in jedem Zwischenbericht oder Abschlussbericht der klinischen Prüfung anzugeben.

6.4.2 Produktmängel

Alle Produktmängel in Bezug auf

- Identität (Chargennummer, Seriennummer, eindeutiger Code)
- Qualität
- Haltbarkeit
- Zuverlässigkeit
- Sicherheit
- Leistungsfähigkeit

müssen während der gesamten klinischen Prüfung dokumentiert werden.

Sponsor muss angemessen auf Produktmängel reagieren.

- Produktmängel, die nicht zu einem unerwünschten Ereignis geführt haben, aber zu einem medizinischen Vorfall geführt haben könnten, müssen nach
8.2.5 (Bewertung der Sicherheit) und
9.8 (Berichterstattung über die Sicherheit) gemeldet werden

Der medizinische Vorfall hätte sich ereignen können, wenn:

- eine angemessene Aktion nicht durchgeführt worden wäre
- nicht eingegriffen worden wäre
- die Umstände weniger glücklich gewesen wären

6.5. Dokumente zur klinischen Prüfung und Dokumentation

6.5.1 Änderungen

- **Falls erforderlich sind Änderungen während der gesamten KP zu jedem Abschnitt zu dokumentieren:**
 - Prüferbroschüre
 - CIP
 - Prüfbogen
 - Einverständniserklärung sowie weitere Informationen zu Versuchsperson

- **Beabsichtigte Änderungen an CIP sind zwischen Sponsor und Prüfleiter / koordinierendem Prüfer zu vereinbaren**

- **Änderung des CIP und Einverständniserklärung sind ggf. von EC oder Aufsichtsbehörde zu bestätigen, mindestens zur Notiz zu nehmen entsprechend 4.5.4:**
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Anfragen & Berichte bez. Abweichungen
 - Fortschrittsberichte / Zusammenfassung der Sicherheit und Abweichungen
 - Änderungen an Dokumenten
 - Benachrichtigung über Unterbrechung / Beendigung
 - Begründung / Anfrage zur Wiederaufnahme der klinischer Prüfung
 - Klinischer Prüfbericht oder Zusammenfassung

6.5.2 Liste zur Identifizierung der Versuchspersonen

- An jedem Prüfort muss Liste mit Versuchspersonen der KP geführt werden und enthalten:

- Identifizierungscode verlinkt mit Namen
- Alternative Identifizierung der Versuchsperson oder Kontaktinformation

Anmerkung: Abhängig von Aufbau der KP kann Liste mit vorausgewählten geführt werden

6.5.3 Quelldokumente

- **Quelldokumente müssen während der gesamten KP vom Team am Prüfort:**
 - erstellt werden
 - geführt werden

6.6. Zusätzliche Mitglieder des Teams am Prüfort

Neue Teammitglieder an bestehenden oder neuen Orten dürfen hinzugefügt werden

- Nach erforderlicher Einweisung und Training
- Angabe und Festlegung von Name, Kürzel, Unterschrift, Funktion und Autorisierung
- Komplette Dokumentation

6.7 Privatsphäre der Versuchsperson und Vertraulichkeit der Daten

- Während der klinischen Prüfung

- Vertraulichkeit der Daten durch alle beteiligten Parteien
- Alle Daten sind gegen unberechtigten Zugriff zu schützen
- Der Schutz der Privatsphäre und die Vertraulichkeit der Angaben sind in den Berichten und in jeder Veröffentlichung sicherzustellen
- Direkte Zugang zu den Quelldaten für das Monitoring, Audits, eine Überprüfung durch das EC und Einsichtnahme
- Erlaubnis für den direkten Zugang zu Quelldokumenten von der Versuchsperson, der Krankenhausverwaltung und den nationalen Aufsichtsbehörden.

6.8. Kontrolle der Dokumente und Daten

6.8.1 Nachverfolgbarkeit von Dokumenten und Daten

- Erarbeitung und Aufbewahrung aller Dokumente und Daten
- Kontrolle und Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit
- Sicherstellung der Genauigkeit der Übersetzung und deren Dokumentation
- Angemessene Lagerung aller Dokumente, Daten und nachfolgenden Fassungen
- Identifizierbarkeit und Rückverfolgbarkeit
 - Darstellung eines vollständigen Ablaufes der Prüfung
- Sicherstellung aller angeforderten Berichte
- Berichterstattung der Zuverlässigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität der Daten der CRF vom Prüfer an den Sponsor

- Kopien des ursprünglichen Quelldokumentes müssen durch ein Mitglied des Teams am Prüfort unterschrieben und datiert werden
- Sicherstellung der Verblindung/Ausblendung von Zuweisungen zu Behandlungsgruppen
- sichere Verwahrung der Dateneingabe und Verarbeitung der gesamten Prüfung
- Befolgung von Verfahren zur Decodierung

6.8.2 Aufzeichnung von Daten

Übereinstimmung von Daten in der CRF und des Quelldokuments

- Abweichungen sind schriftlich zu begründen
- CIP legt fest, welche Daten direkt in der CRF aufgezeichnet werden
- Unterzeichnung und Datierung der CRF durch den Prüfleiter oder den Vertreter

Änderungen oder Korrekturen der Daten zu deinem Prüfbogen müssen

- datiert werden
- mit dem Abzeichnungskürzel versehen werden
- den ursprünglichen Eintrag nicht verdecken

→ damit eine Nachverfolgung gewährleistet werden kann

6.8.3 Elektronische klinische Datensysteme

Bei der Anwendung von klinischen Datenbanken oder externe elektronische klinische Datensystemen, sind schriftliche Anweisungen einzuführen, um

- Anforderungen zum Erfassen und Verarbeiten der Daten sind zu erstellen und zu dokumentieren
- zu validieren und zu verifizieren
- zur Sicherstellung der Vollständigkeit, Zuverlässigkeit, Beschaffenheit und Logik der eingegangenen Daten
- Genauigkeit der Berichte sicherzustellen
- Sicherstellung über Dokumentationsänderung der Daten
- Verhinderung von unbegrenzten Zugriff auf die Daten
- Aufstellung der Einzelpersonen, die Zugriff auf das elektronische klinische Datensystem haben
- Angemessene Sicherung, Aufrechterhaltung und Rückholbarkeit der Daten
- Benutzerschulungen

6.9 Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt

- Zugang zu den Prüfprodukten ist zu kontrollieren.
- Die Prüfprodukte dürfen nur in der klinischen Prüfung und in Übereinstimmung mit dem klinischen Prüfplan verwendet werden.

Sponsor muss Aufzeichnungen verwahren, die den materiellen Standort aller Prüfprodukte

- aus einer Lieferung von Prüfprodukten an die Prüforte
- die Rücksendung
- die Entsorgung

dokumentieren.

Prüfleiter oder ein autorisierter Vertreter muss Aufzeichnungen verwahren, die

- Empfang
- die Verwendung
- Rücklieferung und Entsorgung der Prüfprodukte

dokumentieren.

Diese Aufzeichnungen müssen folgendes enthalten:

- Aufnahmedatum
- Identifizierung jedes Prüfprodukts (Chargennummer, Seriennummer, eindeutiger Code)
- Verfallsdatum (sofern zutreffend)
- Datum der Anwendung
- Identifizierung der Versuchsperson
- Datum der Rückführung nicht verwendeter, verfallener oder nicht funktionstüchtiger Prüfprodukte (sofern zutreffend)

Hinweis: Schriftliche Verfahren können durch nationale Bestimmungen gefordert sein

6.10 Berichterstattung über die Versuchspersonen

- **Dokumentierte Berichterstattung über:**
 - die in der klinischer Studie einbezogen Versuchspersonen:
 - Aus der Prüfung zurückgezogene Versuchsperson
 - Im Überwachungszeitraum nicht mehr erfassbare Versuchsperson
 - Gründe für Ausscheiden einer Versuchsperson aus KP

- **Ist Ausscheiden Folge eines Sicherheits- oder Leistungsproblems im Zusammenhang mit Prüfprodukt:**
- Muss Prüfer Versuchsperson um Erlaubnis bitten, das Befinden außerhalb der KP nachverfolgen zu dürfen

6.11. Auditierung

Audit:

Systematische, unabhängige* Überprüfung, ob die Aktivitäten der klinischen Prüfung nach der Norm, dem klinischen Prüfplan und Standardarbeitsanweisungen ordnungsgemäß durchgeführt, dokumentiert, ausgewertet und berichtet wurden.

Personen:

Sponsor oder eine von ihm beauftragte Person, durch Schulung qualifiziert und erfahren in der Durchführung

Inhalt, Form und Häufigkeit:

- Legt der Sponsor im Auditplan fest (was, wie und wie häufig richtet sich nach Studiendesign, Anzahl der Versuchspersonen und Gefährdungsgrad)
- Es dürfen alle Parteien, Systeme und Einrichtungen beurteilt werden

*getrennt vom routinemäßigen Monitoring oder Qualitätskontrollen

6.11. Auditierung

Gründe:

- Qualitätssicherung
- Beurteilung des Monitorings (ebenfalls Art der Qualitätssicherung)
- Nach schweren oder wiederholten Abweichungen vom klinischen Prüfplan
- Betrugsverdacht
- Zur Vorbereitung einer behördlichen Inspektion (Prüfort „prüfbereit“ machen)
- Anforderung oder Empfehlung eines Audits von der Aufsichtsbehörde (Landesbehörde)

Die Ergebnisse sind zu dokumentieren und den Parteien mitzuteilen.

Konsequenzen bei Abweichungen:

Sponsor muss Maßnahmen ergreifen, um die Übereinstimmung wiederherzustellen.

7.1 Unterbrechung, Beendigung und Abbruch der klinische Prüfung

7.1.1 Verfahren für die Unterbrechung oder die vorzeitige Beendigung

- Sponsor darf sowohl an einem einzelnen Prüfort als auch die gesamte klinische Prüfung infolge dokumentierter schwerwiegender Gründe vorzeitig beenden oder aussetzen
- Prüfleiter, die EC oder Aufsichtsbehörden dürfen die Beteiligung an einer klinischen Prüfung an den Prüforten vorzeitig aussetzen oder beenden (für die sie verantwortlich sind)
- Wenn während der klinischen Prüfung der Verdacht für ein Risiko entwickelt oder eine entsprechende Anweisung der EC oder der Aufsichtsbehörden vorliegt, muss der Sponsor die klinische Prüfung aussetzen während das Risiko abgeschätzt wird.
- Sponsor muss die klinische Prüfung beenden wenn ein unakzeptables Risiko bestätigt wird
- Sponsor muss das Beenden oder Aussetzen einer Beteiligung eines einzelnen Prüfortes oder Prüfers, wenn das Monitoring oder Auditing schwerwiegende oder wiederholte Abweichungen der Vorgaben aufseiten eines Prüfers feststellt

7.1.1 Verfahren für die Unterbrechung oder die vorzeitige Beendigung

-Zu einer Unterbrechung oder vorzeitigen Beendigung, muss die beendete Partei die Entscheidung schriftlich begründen und die anderen Seiten unverzüglich informieren. Prüfleiter und Sponsor müssen sich über jede Kommunikation informieren

Üblichen Kommunikationswege sind:

Sponsor<->Prüfleiter, Sponsor<->EC, Sponsor<->Aufsichtsbehörde

Wenn eine Unterbrechung oder eine vorzeitige Beendigung eintritt:

- Bleibt der Sponsor verantwortlich für die Bereitstellung von Ressourcen, um die Auflagen des CIP und existierende Vereinbarungen für die Nachsorge der in die klinische Prüfung Aufgenommenen Versuchspersonen, zu erfüllen
- Muss der Prüfleiter oder sein autorisierte Vertreter die an seinem Prüfort aufgenommenen Versuchspersonen umgehend informieren, wenn angebracht

7.1.2 Verfahren der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer Vorübergehenden Unterbrechung

-Wenn der Sponsor eine Analyse der Gründe für die Unterbrechung abschließt, notwendige Korrekturmaßnahmen durchführt und beschließt, die klinische Prüfung nach einer vorübergehenden Unterbrechung wieder aufzunehmen, muss der Sponsor den Prüfleiter, die EC und wenn angebracht, die Aufsichtsbehörde mit einer Begründung informieren, in der die entsprechenden Daten enthalten sind, die zu dieser Entscheidung geführt haben

Üblichen Kommunikationswege sind:

Sponsor<->Prüfleiter, Sponsor<->EC, Sponsor<->Aufsichtsbehörde

7.2. Planmäßige Beendigung

Planmäßige Aktivitäten müssen im Zusammenhang mit der Beendigung durchgeführt werden

- Vollständigkeit aller Aufzeichnungen des Prüfleiters
 - Zusammentragung aller Dokumente für die Ablage des Sponsors
 - Entsorgung der verbleibenden Materialien
 - Löschung identifizierter Probleme und Benachrichtigung aller Parteien
- Der Abschluß der Aufzeichnungen schließt ein
- Vollständigkeit der Daten und Prüfbögen
 - Ausstehende Fragen entschieden sind
 - Aktueller Stand der unerwünschten Ergebnisse und Dokumentation
 - Vorkehrungen über die Archivierung und Aufbewahrung
 - Dokumentation der Entsorgung

Die Benachrichtigung umfasst die Benachrichtigung der EC und der Aufsichtsbehörde

7.3 Klinischer Prüfbericht

Nach Beendigung der klinischen Prüfung, muss ein Bericht über die klinische Prüfung in Übereinstimmung mit anwendbaren Bestimmungen erstellt werden.

(Dieses gilt auch wenn die klinische Prüfung vorzeitig beendet wurde.)

Die Verantwortung für die Erstellung obliegt dem Sponsor § 23a Abs.3 MPG)

Für den klinischen Prüfbericht gilt formal und inhaltlich:

1. Er ist in schriftlicher Form vorzulegen.
2. Enthalten sein muss:
 - Identifizierung des Produktes
 - Beschreibung der Methodologie und des Designs der klinischen Prüfung
 - Abweichungen vom klinischen Prüfplan
 - Datenanalyse zusammen mit allen Statistiken
 - Kritische Bewertung der Zielsetzungen der klinischen Prüfung
3. Muss die Daten aller Versuchspersonen jedes Prüfortes enthalten, wobei die persönlichen Daten im klinischen Prüfbericht und in veröffentlichten Ergebnissen anonymisiert sein müssen.

4. Falls anwendbar muss der Bericht zur klinischen Prüfung dem koordinierenden Prüfer und allen anderen Prüfleitern zugänglich gemacht werden. Der Sponsor muss die Bereitstellung des Berichtes dokumentieren und dieses Dokument aufbewahren.

Stimmt ein Prüfer dem Bericht ganz oder teilweise nicht zu, so müssen dessen Kommentare festgehalten und an die anderen Prüfleiter weitergeleitet werden.

5. Sollten nationale Bestimmungen es vorsehen, ist der Bericht zur klinischen Prüfung vom Sponsor und der koordinierenden Prüfer zu unterschreiben, die damit ihr Einverständnis mit dem Bericht dokumentieren. Wurde kein koordinierenden Prüfleiter benannt, muss der Prüfleiter unterzeichnen.
6. Bericht ist der EC und den Aufsichtsbehörden zu Verfügung zu stellen.

Gesetzliche Aufbewahrungsfristen:

- Technische Dokumente zum Prüfbericht
15 Jahre bei Implantaten, 5 Jahre bei allen anderen Medizinprodukten
- Prüfbögen
10 Jahre

Archivierung hat so zu erfolgen, dass eine zufällige und vorzeitige Vernichtung verhindert wird.

Hinweise:

Der Bericht sollte vom Sponsor, den Prüfleitern sowie dem koordinierenden Prüfer unterzeichnet werden, auch wenn dies Norm und MPG nicht explizit fordern.

Klinischer Bericht ist innerhalb von 12 Monaten vom Sponsor bei der zuständigen Bundesbehörde (BfArM) über DIMDI einzureichen § 23a Abs. 3 MPG.

Anmerkungen zum klinischen Prüfbericht

Anmerkung 1

Folgende Anleitungen sind in Anhang D zu finden:

- Deckblatt
- Inhaltsverzeichnis
- Zusammenfassung
- Einleitung
- Prüfprodukt und Prüfverfahren
- Ergebnisse
- Diskussion
- Abkürzungen und Definitionen
- Ethische Gesichtspunkte

Die Veröffentlichung der positiven und negativen Ergebnisse der klinischen Prüfung wird empfohlen, um damit zukünftige Forschungen, Produktentwicklungen und medizinische Behandlungen zu unterstützen.

Anmerkungen zum klinischen Prüfbericht

Anmerkung 2

Absicht und Ergebnisse einer klinischen Prüfung kann in Übereinstimmung der nationalen Regulierungen in eine öffentliche Datenbank eingetragen werden.

7.4 Aufbewahrung von Dokumenten

- **Sponsor und Prüfleiter müssen entsprechend geltenden gesetzlichen Bestimmungen:**
 - Klinische Prüfdokumente aufbewahren
 - Massnahmen ergreifen um zufällige / vorzeitige Vernichtung zu verhindern
 - Prüfleiter oder Sponsor dürfen Aufsicht an dritte Person/Partei übertragen
 - Übertragung an Prüfort bei Sponsor dokumentieren

Anmerkung: Liste der wesentlichen Dokumente in Anhang E

**Vielen Dank für Eure
Aufmerksamkeit!**

