

# DIN EN ISO 14155

## Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen

GRUPPE 1:

CAROLINE ALBERS  
JOHANNES GEHRON  
URSULA MARIA HEIDEN  
ISABELLE MAFOPPA FOMAT  
JURIJ KIESNER

# Planung der klinischen Prüfung

*Begrifflichkeiten* – Besonderheit klinische Prüfung



Klinische Studie/Prüfung Synonyme?

## Klinische Studie

Nach BMBF

Kontrollierte, systematische, vorab festgelegte Untersuchung

→ neue Erkenntnisse Diagnostik/Therapie

Nach Studienprotokoll

Nach AMG, MPG möglich

Beispiel: Therapie 1 vs. Therapie 2

**Klinische Prüfung (KP)** im MPG nicht

hinterlegt

DIN ISO 14155:2012-01

= geplante systematische Studie an

Versuchspersonen auf **Sicherheit** und

**Leistungsfähigkeit**

= Daten f. klin. Bewertung

KP erfüllt regulatorische Anforderungen für Inverkehrbringung (danach evtl. bei invasiver Anwendungsbeobachtung ,§ 23b MPG)

!! Ø med. Wirksamkeit

## Allgemeine Anforderung an Studien

Votum Ethikkommission (EC) + Probandenversicherung (Institution oder Sponsor)

Ressourcen + Infrastruktur nach GCP bzw. DIN ISO 14155 (Unterstützung durch KKS)

Grundlage. Sichtung Literatur (Übersichtsarbeiten usw.) + Fragestellung

Evtl. Registrierung in Studienregistern (NIH - clinical trial register; DRKS Freiburg)

Publikationsstandards beachten !! CONSORT,TREND, STROBE, STARD

Studie mit Medizinprodukten

- Neue Funktion überprüfen
- Klinischen Nutzen bewerten
- Marktakzeptanz gegenüber Vergleichsprodukt bewerten/verändern

# Planung der klinischen Prüfung

## 5.1 Allgemeines



Alle beteiligte Parteien in Ausbildung, Schulung, Erfahrung für Ausführung KP qualifiziert

**Dokumentation** vor Beginn KP durch Sponsor festgelegt

### 8.2.1 Auswahl klinisches Personal

- a) Aufgaben + Verantwortung in Vereinbarung definieren, festlegen, einführen, zuweisen
- b) qualifizierte Prüfleiter auswählen
- c) koordinierenden Prüfer bei multizentrischen Studien
- d) Angaben von Interessenkonflikten
- e) Autorisierung Teammitglieder am Prüfort bei Erstbesuch
- f) Auswahl Monitore
- g) Dokumentation über Schulung + Kenntnisse Team; Schulung über Produkt + KP
- h) Einheitliche Laborbewertung bei multizentrischen Studien (Referenzbereich !!)
- i) Arbeitsweise Beauftragte / Vertreter Sponsor KP konform
- j) Notwendigkeit DMC, DMSB, DMSC

## 8.2.2 Dokumente und Materialvorbereitung

- a) Erstellung: Ethikantrag, Einverständniserklärung, KP Info, CIP, IB, CRF, Monitoringplan  
incl. Unterschriften usw.
- b) Evtl. Übersetzungen sicherstellen
- c) Lieferung Prüfprodukte sicherstellen
- d) Versicherung abschließen
- e) finanzielle Vereinbarungen Sponsor/Prüfer dokumentieren
- f) Anträge vorlegen
- g) Zustimmende Bewertung EC sicherstellen
- h) Anforderungen EC und/oder Behörde umsetzen

## 5.2 Risikobeurteilung



- Risiken in Verbindung mit dem Prüfprodukt müssen **vor** der Durchführung der klinischen Prüfung und in Übereinstimmung mit ISO 14971\* bewertet werden. Die Risikoanalyse muss eine objektive Überprüfung der **publizierten** und **verfügbaren nicht-publizierten medizinischen und wissenschaftlichen Daten** enthalten oder darauf verweisen. Eine Zusammenfassung der Risikoanalyse, einschließlich der Identifizierung des **Restrisikos**, muss in der IB (Prüferbroschüre) enthalten sein.

\*DIN EN ISO 14971:2013-04, Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte

## 5.2 Risikobeurteilung



- Die Entscheidung, mit der klinischen Prüfung eines Medizinprodukts anzufangen erfordert die **Abwägung des Restrisikos/der Restrisiken**, wie in der Risikoanalyse identifiziert sowie das **Risiko/die Risiken** die mit den im CIP (Klinischer Prüfplan) geforderten klinischen Maßnahmen für die Versuchsperson verknüpft sind, abgewogen gegen die **erwarteten Vorteile** für die Versuchspersonen.

# 5.2 Risikobeurteilung



- Die Risikoanalyse muss auch als Grundlage dienen für die Identifizierung von **erwarteten (vorhersehbaren) unerwünschten Wirkungen** des Produkts, charakterisiert nach ihrer Art, Häufigkeit, Schwere und Folgen. Die erwarteten unerwünschten Wirkungen des Produkts müssen im CIP (Prüfplan), in der IB (Prüferbroschüre) und in der Einverständniserklärung dokumentiert werden.
- ANMERKUNG: Dies ermöglicht die Übereinstimmung mit den Anforderungen zur Angabe erwarteter und unerwarteter schwerwiegender unerwünschter Wirkungen (ASADE und USADE) des Produkts.

# Resümee



- Voraussichtliche/vorhersehbare klinische Nutzen
- Voraussichtliche/vorhersehbare unerwünschte Wirkung(en) des Produkts
- Risiken, die vom Prüfprodukt ausgehen, müssen in Übereinstimmung mit **DIN EN ISO 14971** vor der klin. Prüfung bewertet werden
- Risikoanalyse erfolgt auf Grundlage aller verfügbaren medizin. und wissenschaftl. Daten
- Risikoanalyse einschließlich Identifizierung des Restrisikos → muss in Prüferbroschüre
- Risikoanalyse dient Identifizierung erwarteter unerwünschter Wirkungen des Prüfprodukts (nach Art, Häufigkeit, Schwere und Folgen); müssen im Prüfplan, Prüferbroschüre und in Einverständniserklärung aufgenommen werden.

# Resümee



- Alle nicht vorher erkannten und damit unerwarteten unerwünschten Wirkungen sind später als unerwartete unerwünschte Ereignisse zu erfassen.
- Bei einer klinischen Prüfung sind neben dem sich aus der Risikobeurteilung des Prüfprodukts ergebenden Restrisikos auch die Risiken zu betrachten, die sich aus den nach dem Prüfplan geforderten medizinischen Maßnahmen ergeben. Nur wenn alle Risiken (Prüfprodukt und medizinische Maßnahmen) für die Versuchsperson, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinproduktes für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind, darf die klinische Prüfung durchgeführt werden  
**(§ 20 Abs. 1 Nr. 1 MPG).**
- die Norm fordert die Abwägung der Risiken gegenüber dem Vorteil für die einzelne Versuchsperson.
- Nutzen-Risiko-Bewertung **§3 Abs.2 Nr. 5 MPKPV**  
*„eine Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken, Nachteile und Belastungen gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des MPs für die Heilkunde und gegen den erwarteten Nutzen für die Probanden“*
- Risikoanalyse und –bewertung einschließlich Beschreibung der bekannten Restrisiken **§ 3 Abs. 4 Nr. 4 MPKPV**

“die Risikoanalyse und –bewertung einschließlich Beschreibung der bekannten Restrisiken“

## 5.3 Begründung für den Durchführungsplan der klinischen Prüfung



- Der Begründung für den Durchführungsplan der klinischen Prüfung muss, basierend auf der **Beurteilung der vorklinischen Daten** und dem **Ergebnis der klinischen Bewertung** begründet sein.
- Die klinische Bewertung beinhaltet eine **Bewertung** und eine **Analyse der Sicherheit oder Leistungsfähigkeit der klinischen Daten** hinsichtlich des Prüfprodukts oder ähnlichen Produkten oder Therapien. Die Bewertung muss für die vorgesehene Verwendung des **Prüfprodukts und für das vorgeschlagene Anwendungsverfahren** relevant sein. Dabei handelt es sich um eine wissenschaftliche Arbeit, die mit Sorgfalt und Objektivität in Übereinstimmung mit wissenschaftlichen Standards entsprechend den Grundsätzen der GHTF Gruppe Klinische Prüfung durchzuführen ist (siehe Verweisung [6]).

## 5.3 Begründung für den Durchführungsplan der klinischen Prüfung



- Die Ergebnisse der klinischen Bewertung werden verwendet, um den optimalen Aufbau der klinischen Prüfung zu ermitteln und zu begründen. Sie muss auch herangezogen werden bei der **Ermittlung relevanter Endpunkte** und beeinflussender Faktoren, sowie bei der **Auswahl und Begründung von Vergleichsprodukten**. Die klinische Prüfung ist so anzulegen, dass bewertet werden kann, ob das Produkt **für den Zweck/die Zwecke und die Population(en)** geeignet ist, für die es vorgesehen ist. Sie muss so angelegt sein, dass sichergestellt ist, dass die gewonnenen Ergebnisse **klinisch relevant** und **wissenschaftlich valide** sind und die **Ziele** der klinischen Prüfung betreffen.
- ANMERKUNG: Die Notwendigkeit eine klinische Prüfung durchzuführen, um die nationalen Anforderungen zu erfüllen, wird durch die anwendbaren nationalen Vorschriften bestimmt.

# Ziel der klinischen Bewertung



- Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit des beanspruchten MPs
- Eignung des MPs für vorgesehene Zweckbestimmung, Indikation und Verwendung belegen
- Bewertung der Risikoanalyse bzw Belegen der Annehmbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Durchführung der klinischen Bewertung ausführlich in europäischer Leitlinie **„MEDDEV 2.7.1 Clinical evaluation: A Guide for Manufactures and notified bodies“**
- Bewertung ist anhand von klin. Daten zu erfolgen
  - 1) aus Literatur zu gleichartigen MPn (z.B. Konkurrenzprodukte, Vorläuferprodukte; hier Nachweis der Vergleichbarkeit bzw. Äquivalenz!)
  - 2) aus klinischen Prüfungen

## Schritte der Klinischen Bewertung

Festlegung, welche regulatorischen Anforderungen durch klinische Daten zu belegen sind

Recherche bzgl. verfügbarer klinischer Daten zu dem zu bewertenden Produkt und dem aktuellen Stand der Technik bei der vorgegebenen Zweckbestimmung

Bewertung, ob die verfügbaren Daten für den Nachweis der Produktsicherheit und -leistung ausreichend sind

Bei Bedarf Generierung weiterer klinischer Daten, um alle eventuell offenen Punkte hinsichtlich Sicherheit und Leistung abzudecken

Bestimmung der klinischen Sicherheit, der Leistung und des Risiko-Nutzen-Verhältnisses des Produkts basierend auf der Bewertung der erhobenen klinischen Daten

Die klinische Bewertung muss alle im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens von Medizinprodukten in der EU erforderlichen klinischen Nachweise umfassen. Die Hersteller von bereits am Markt befindlichen Medizinprodukten müssen die klinische Bewertung ferner regelmäßig aktualisieren und dabei, gemäß einem definierten Prozess, die klinischen Daten aus der Marktüberwachung berücksichtigen.

# Regulatorischer Hintergrund



**Anhang 1.1.5a der Richtlinie 90/385/EWG (AIMDD) und**  
*„der Nachweis der Übereinstimmung mit den Grundlegenden Anforderungen muss eine klinische Bewertung gemäß Anhang 7 umfassen“*

**Anhang I.1.6a der Richtlinie 93/42/EWG (MDD) fordern**  
*„der Nachweis der Übereinstimmung mit den Grundlegenden Anforderungen muss eine klinische Bewertung gemäß Anhang X umfassen“*

Man geht ferner davon aus, dass die EU-Mitgliedsstaaten die europäische Leitlinie "**MEDDEV 2.7.1 Revision 3 Clinical evaluation: A Guide for Manufactures and notified bodies**" befolgen. Diese Leitlinie wurde von der EU als praktische Hilfe zur Umsetzung der EU-Richtlinien für Medizinprodukte herausgegeben, ist aber rechtlich nicht verbindlich (klin. Bewertung detailliert beschrieben).

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

Norm: *“Dokument, in dem Begründung, Ziele, Anlage und vorgesehene Analysen, Methodik, Monitoring, Durchführung und Berichtsführung der klinischen Prüfung festgelegt ist“*

Funktion: beschreibt bei klinischen Prüfungen

- » Design
- » Durchführung

muss Angaben zur Bestätigung oder Widerlegung von Leistung und Sicherheit des MP ermöglichen

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

- Aufbau und Inhalt eines Prüfplans ist in der ISO 14155-2 geregelt
- §20 Abs.1 Nr.8 MPG,  
MDD 93/42 EWG  
Anhang VIII und Anhang X

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

Prüfplan enthält

### 1. Rationale (Begründung) für die Durchführung der klinischen Prüfung eines MP

- Beschreibung des wissenschaftlichen Hintergrunds (Literaturzusammenfassung)
- Ergebnisse der biolog.Sicherheitsprüfung, sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit und bereits durchgeführter kl. Prüfungen
- Produkteigenschaften >>ZWECKBESTIMMUNG!!!
- Funktionsweisen u.Leistungscharakteristika, sowie Gebrauchsanweisung
- Anwendungs-und Einsatzmöglichkeiten einschließlich NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG
- Einzuhaltende Sicherheitsmaßnahmen zum Schutz des Patienten

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

### 2. Fragestellung(en) bzw. Studienhypothese(n)

- Nachweis der Erfüllung der grundlegenden Anforderungen, die nicht durch wissenschaftliche Bewertung erbracht werden können (MDD93/42/EWG, Anhang1 und AIMDD 90/385/EWG, Anhang1)
- Erfassung evtl. Bei normalen Einsatzbedingungen auftretender unerwünschter NW und Beurteilung der Risiken
- Überlegenheit der Intervention zu alternativen Interventionen  
>> Festlegung des kl. relevanten Unterschieds hinsichtlich Wirksamkeit od. Verträglichkeit
- Gleichwertigkeit zweier oder mehrerer Interventionen

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

### 3. Indikation(en)

- Festlegung und Definition(en) der zu behandelnden Patienten-Population
- >>unter Verwendung intern. anerkannter Definitionen u. Klassifikationen der Erkrankungen/ Behinderungen
- Möglichst auch Angabe der ICD-10-GM 2010 (German modification)

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

### 4. Zielkriterien

- Auswahl von primären u. sekundären Zielkriterien und Messzeitpunkte unter Berücksichtigung:
  - International gültiger Leitlinien
  - Zutreffende, allgemeine, indikationsspezifische Guidelines, Guidance Memoranda und Documents
  - Europäische harmonisierte Normen (wenn Krankheitsbild/ Zustand zutreffend)

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

### 4. Zielkriterien

- Therapie von Symptomen, Erkrankungen, Verletzungen, Behinderungen, Körperschäden, Veränderungen des anatom.Aufbaus oder der Empfängnisregelung
- Primäre Prophylaxe bei Gesunden und Patienten, bei denen das Wiederauftreten einer Erkrankung zu erwarten ist
- Diagnostik einer Erkrankung

## 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP=clinical investigation plan)

### 4. Zielkriterien

- Sicherheit und Verträglichkeit einer therapeutischen, prophylaktischen od. diagnostischen Intervention mit einem MP
- Erfassung Kosten-Nutzenverhältnis od. Ökonomischer Nutzen eines MPs; Erfassung möglicher Interferenzen (Umwelt; AM)
- Wiederherstellung/ Verbesserung der persönlichen Bewegungsfähigkeit, Unabhängigkeit u.Arbeitsfähigkeit
- Parameter zur Lebensqualität

## 5.5 Prüferbroschüre (IB= Investigator's brochure)

- hat die Aufgabe, jeden an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer zu informieren über:
1. Namen und Anschrift des Sponsors
  2. das Prüfprodukt mit der allgemeinen Beschreibung, Zubehör, Gebrauchsanweisung, Wirk- u. Funktionsweise des MPs
  3. bereits vorliegende Daten zum Prüfprodukt

## 5.5 Prüferbroschüre (IB= Investigator's brochure)

➤ hat die Aufgabe, jeden an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer zu informieren über:

4. Ergebnisse von

- Risikoanalyse, -bewertung, -beherrschung
- Gebrauchstauglichkeitsuntersuchungen
- Präklinische Tests (Biokompatibilität, Validierung von Software, Prüfungen zur elektr. u. mechan. Sicherheit)

## 5.5 Prüferbroschüre (IB= Investigator's brochure)

- Sollte sich nach Aufbau und Reihenfolge der Inhalte an folgende Vorgaben halten:
1. ICH-GCP-Leitlinie (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) >>harmonisierte Normen!
  2. EN ISO 14155-2011 (Abschnitt 7.2)
  3. Informationen nach §20 Abs.1 Nr.7 MPG

## 5.6 Prüfbogen (CRF=Case Report Form)

„Satz eines gedruckten, optischen oder elektronisch gespeicherten Dokuments für jede Prüfperson, in dem Informationen enthalten sind, die an den Sponsor zu berichten sind, wie vom klinischen Prüfplan (CIP) gefordert“.

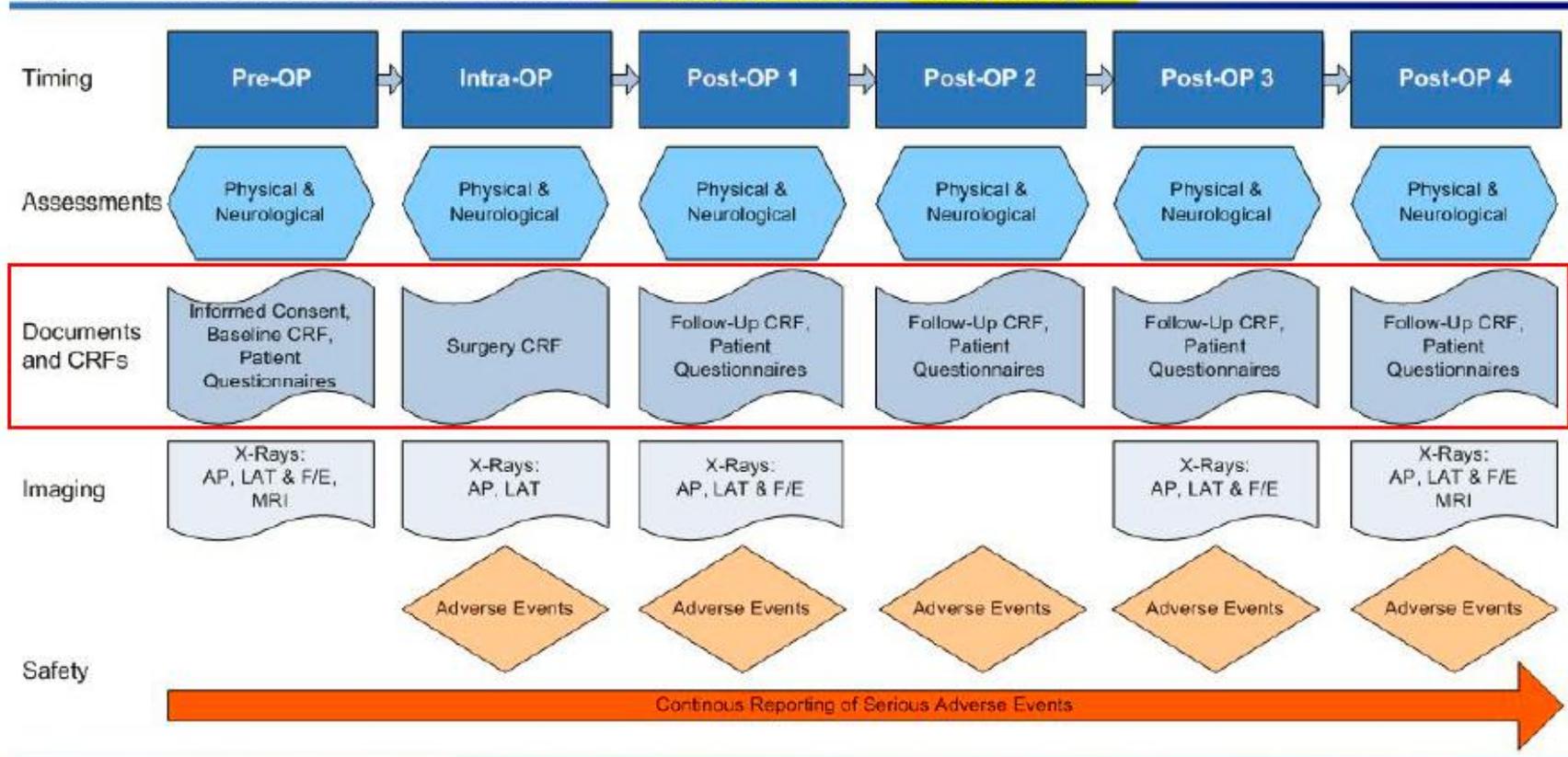
**Zweck:** CRFs werden erarbeitet, um die Beobachtung der Versuchsperson zu erleichtern und die Daten zu dieser Person und dem Medizinprodukt während der klinischen Prüfung aufzuzeichnen.

Der Prüfbogen soll für jede Versuchsperson vorhanden sein und jede Phase der klinischen Prüfung abdecken

## 5.6 Prüfbogen (CRF=Case Report Form)

- ist in klinischen Studien der Erhebungsbogen (Papiervordruck oder elektronisch) zur Dokumentation von Patientendaten (anonymisiert bzw. pseudonymisiert) unter Berücksichtigung der Fragestellung
- enthält entsprechend dem Prüfplan Daten über die Anamnese, klinische Daten, Untersuchungsbefunde, Labordaten, Angaben zur Wirkung und Nebenwirkungen von Medizinprodukten, Serious Adverse Events (SAE) etc.
- die Dokumentation darf nur vom Hauptprüfer eines Studienzentrums autorisierte Personen erfolgen (Prüfarzt oder Study Nurse)

**Figure 1 Clinical Investigation Schedule** <<Sample. Adapt to study design>>



# Arten von Prüfbögen (CRF=Case Report Form)/ Design

Einschluss PID    Zentrums ID  Datum       2 0 1 1 Seite 1 von 1

## Ein- und Ausschlusskriterien

**Angaben zur Meldung**

Name des Prüfortes: .....

**Demographische Angaben**

Geburtsdatum:        
Monat Jahr

Geschlecht: männlich  weiblich   
Falls weiblich, Ausschlusskriterien beachten

Körpergewicht:      
in kg Körpergröße:      
in cm

Aufnahmedatum:       2 0 1 1 Aufnahmezeit:      
Tag Monat Jahr Stunde Minuten

Einschlusskriterien	Ja	Nein
Männliche oder weibliche Patienten, die für eine onkologische Leberteilresektion vorgesehen sind	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten, bei denen ein präoperatives MRT der Leber nicht älter als 4 Wochen vorliegt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patientenalter über 50 Jahre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten, die ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patient ist Bürger eines EU-Mitgliedstaates	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ausschlusskriterien	Ja	Nein
Patienten, die bereits an der Leber operiert worden sind (eine Cholecystektomie ist kein Ausschlusskriterium)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit einer schweren Infektionskrankheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin im Serum erhöht)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit Kontrastmittel-Unverträglichkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit latenter bzw. manifester Hyperthyreose (TSH basal erniedrigt)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jegliche Faktoren, die die Fähigkeit des Patienten einschränken, während der Studie zu kooperieren (z.B. mentale Funktion oder Drogenmissbrauch)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwangere und stillende Patientinnen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patient hat Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Patient wurde am ZKS Lübeck registriert: Ja  Nein  am       2 0 1 1

- Studie, Patient ID, Prüfort, Prüfer, Datum, Unterschrift, ...

## Übliche Prüfbögen:

- Pre-Screening
- Ein und Ausschlusskriterien
- Befunde/Befinden vor Beginn und am Ende der Studie
- Unerwünschte Ereignisse (AE)
- SAE-Meldebogen
- Abbruch
- Tagebuch,....

## 5.7 Monitoring Plan

Der Sponsor muss in einem Monitoringplan festlegen, wie und wie oft das Monitoring durchgeführt werden soll.

Bei der Festlegung sollten folgende Aspekte beachtet werden:

- Die Art der klinischen Prüfung (z.B. randomisiert, verblindet, vergleichend) und die Größe (monozentrisch, multizentrisch, national oder international)
- Die Art des Prüfprodukts (CE-gekennzeichnet oder nicht CE-gekennzeichnet)

## 5.7 Monitoring Plan

Bei der Festlegung sollten folgende Aspekte beachtet werden:

- Die Population der Versuchspersonen (insbesondere Minderjährige, Geschäftsunfähige, Schwangere und Stillende)
- Die Komplexität der Fragestellungen einschließlich der kritischen Datenpunkte sowie die Endpunkte der klinischen Prüfung

Hinweis: Der Monitoring plan ist neben weiteren Verfahrensanweisungen des Sponsors für den Monitor bindend. Dies muss zwischen Sponsor und externem Monitor vertraglich festgelegt werden

## 5.7 Monitoring Plan

Die Einhaltung vom vereinbarten Ablauf wird mit regelmäßigen Besuchen des Sponsors oder seines Vertreters sichergestellt. Die Frequenz ist stark vom Umfang der Studie und den Abweichungen im Ablauf abhängig. Jedoch muss mit mindestens einem Besuch pro Quartal gerechnet werden. Verstärkter Telefonkontakt, sowie schriftliche Kommunikation ist die Regel.

## **5.8 Auswahl des Prüfortes und der Prüfer für klinische Prüfung von Medizinprodukten**

Zur Planung und Vorbereitung der klinischen Prüfung gehört die Auswahl des Prüfortes und der Prüfer.

Wer legt diese fest?

→ Der Sponsor: verantwortlich (Siehe Kap. 8) für die Initiierung und die Durchführung einer klinischen Prüfung...  
Er kann seine Aufgaben an Dritte mit schriftlichem Vertrag übertragen, wobei die letzte Entscheidung bei ihm verbleibt.

Und soll die Finanzierung sicherstellen

### **Verantwortlichkeiten des Sponsors in einer klinischen Prüfung**

→ Er muss vor Beginn der klinischen Prüfung den Koordinierenden Prüfer und geeignete Prüforte mit dem Prüfleitern auswählen....

→ Darüber hinaus sind eine Ausstattung des Prüfortes und die Anzahl von verfügbaren qualifizierten Prüfern erforderlich

## Eignung der Prüfortes für Klinische Prüfung von Medizinprodukten

### Ein Prüfort soll über folgendes verfügen:

- erforderliche Abteilungen oder Organisationseinheiten für die jeweilige klinische Prüfung
- vorgesehene und einsatzfähige Untersuchungs- bzw. Behandlungsgeräte nach dem klinischen Prüfplan
- erforderliches Fachpersonal für die Durchführung von Untersuchungen durch andere Fachrichtungen

- geeignete fachliche Ausrichtung und erforderliche zeitliche Ressourcen für die jeweilige klinische Prüfung
- erforderliche Anzahl von Prüfern und ausreichende Anzahl von geeigneten potenziellen Probanden
- Die zuständige Ethik-Kommission prüft die Qualifikation der einzelnen Prüfer und Qualifikationsanforderungen an sonstige Mitarbeiter sowie die Gegebenheiten am Prüfort.

## Als Anforderungen muss der Prüfleiter:

- in der Lage sein, nachzuweisen, dass der vorgeschlagene Prüfort geeignet ist
- Die Kommunikation mit der EC erstellen
- Die Anforderungen nach 4.7 erfüllen
- Eine Übereinstimmung mit dem CIP geben
- Die Versuchspersonen medizinisch betreuen
- Bericht über die Sicherheit erstatten
- Nicht die Qualifikation eines Prüfers besitzen

## Qualifikationen eines Prüfers: er muss

- In der Lage sein, wissenschaftlich zu arbeiten
- Kann Arzt oder Zahnarzt sein
- In Ausnahmefällen kann er eine nichtärztliche Person sein, deren Beruf sie zur Durchführung einer kP qualifiziert( §3 Nr. 24 MPG i. V. m. §9 Abs. 1 MPKPV)  
z. B. Strahlenphysiker bei der Bestrahlungsgeräten

## Nach §9 Abs. 2 MPKPV muss der Prüfer:



- Erfahrung mit der Anwendung des Prüfprodukts oder vergleichbarer Medizinprodukte besitzen
- Auf die Anwendung des Prüfprodukts oder vergleichbaren Medizinproduktes ausgebildet und in die Anwendung des Prüfprodukts eingewiesen sein
- Mit den Grundzügen des Medizinprodukterechts, den rechtlichen und wissenschaftlichen Grundlagen von kP vertraut sein
- Mit dem Handbuch des klinischen Prüfers vertraut sein
- Den klinischen Prüfplan sowie seine Pflichten im Rahmen der klinischen Prüfung kennen
- Auch bei der zuständigen Ethik-Kommission den Nachweis seiner Qualifikation einreichen

## 5.9 Vereinbarungen



- Der Sponsor schließt mit dem koordinierenden Prüfer, den Prüfleitern bzw. mit dem Prüferten, den Prüfern und jeder anderen Partei eine Vereinbarung ab, in der
  - Verantwortlichkeiten für jede Partei
  - Aufgaben und Verpflichtungen bei der klinische Prüfung festgelegt werden
- Grundsätzlich kann der Sponsor auch per Vertrag nur Aufgaben, nicht aber seine Verpflichtungen delegieren.
- Die Vereinbarungen müssen schriftlich und von den jeweiligen Vertragspartnern unterschrieben sein.

# Qualifikationen des koordinierenden Prüfers, Prüfleiters und Prüfers



## Der koordinierenden Prüfer muss:

- selbst ein Prüfer in der kP sein
- Höhere Qualifikationsanforderungen des Medizinprodukterechts nachweisen
- eine mindestens zweijährige Erfahrung in der kP von Medizinprodukten haben + die Qualifikation eines Prüfers

## Qualifikationen des Prüfleiters:

- Umsetzung und Leitung der tagtäglichen Durchführung der kP
- Gute Qualifikation durch die Ausbildung, Schulung und Erfahrung
- Im Anwendungsbereich erfahren und in der Anwendung des Prüfprodukts geschult sein
- Jeden potentiellen Interessenskonflikt, sowie des finanziellen, offenlegen, der die Durchführung der kP oder Interpretation der Ergebnisse beeinflusst
- Vertraut sein mit dem Verfahren zum Einholen des Einverständniserklärung

## 5.10 Kennzeichnung

Das Prüfprodukt, die Bedienungsanweisung oder die Verpackung müssen einen Hinweis tragen, dass das Prüfprodukt ausschließlich zur Verwendung in einer klinischen Prüfung bestimmt ist, wenn nationale Regelungen dies fordern

Weitere Informationen zur Kennzeichnung sind der ISO 15223-1 (3), EN 1041 (4) zu entnehmen

## 5.11 Datenmonitoringkomitee (DMC)



### - Hintergrund

Sponsor → klinische Studie

→ unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) - unabhängiges Gremium

→ unterschiedlichen Experten für formalisierte Zwischenanalysen von Sicherheitsdaten und/oder Parametern auf Sicherheit und/oder Wirksamkeit (safety/efficacy)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf)

### - Aufgaben

Wahrung Sicherheitsinteressen durch

Beurteilung                      Sicherheit /Wirksamkeit des Produktes sowie die  
Integrität/Validität von Daten und Durchführung

Empfehlungen für Sponsor wg. Durchführung (z.B. Abbruch oder Modifizierung) anhand  
Zwischenanalysen

### - Entscheidung über die Einbindung des DMC

Abwägung Notwendigkeit

? Studienpopulation + IND (lebensbedrohlichem Krankheitsbild, päd. Studien), Studiendesign  
Studiendauer, klinische Endpunkte, Kenntnisstand (NW)

### **- Zusammensetzung des DMC**

Min. drei Mitglieder (multidisziplinär, Expertise Gebiet, Biometrie, Ethik; Erfahrung Studien + DMC)  
Auswahl: Interessenskonflikte: Mitgliedschaften, Unabhängigkeit, aktive/passive Beteiligung, finanzielle Interessen

### **- Vertragliche Vereinbarungen mit dem DMC**

Geheimhaltungsvereinbarung, Einblick Prüfplan/Studienplan

### **- Festlegung der Informationswege und Zeitplanung**

Datenform (→ SAE-Manual), Monitoringplanung, SAE-Berichterstattung und SAE-Zweitbewertung, Wege + Fristen

### **- Schriftliche Verfahrensregeln für das DMC:**

administrativ:

Aufgaben; Mitglieder; Erklärung Interessenkonflikt, Beschreibung Kommunikation, Datenübertragung, Vorgang Entblindung, Termine Treffen, Verantwortung, Zeitplan Analysen, Protokollierung

methodisch:

Abbruchkriterien, Aspekte des Studiendesigns (Modifikation)

### - **Entblindung durch das DMC**

Der Sponsor sollte dem DMC den Zugriff auf entblindete Daten gewährleisten.  
Einbindung in DMC-Verfahrensregeln beschrieben.

### - **Geschlossene Sitzungen des DMC**

Ausschließlich DMC Mitglieder. Nur hier entblindete Daten!! vertraulichen Ergebnisse

### - **Öffentliche Sitzungen des DMC**

+ Prüfer oder Mitarbeiter des Sponsors/Auftraggebers an den öffentlichen Sitzungen teilnehmen.  
Hier verblindete Daten

### - **Empfehlungen des DMC**

Daten, Empfehlungen zur Weiterführung oder mit Modifikationen, z.B. Veränderung von  
Einschlusskriterien/Teilnehmeranzahl, etc.) oder vorzeitiger Abbruch.