

Vortrag 3

## Entscheidung zur klinischen Prüfung und Verantwortlichkeiten

---

Tagesseminar

Klinische Prüfung und klinische Bewertung von Medizinprodukten

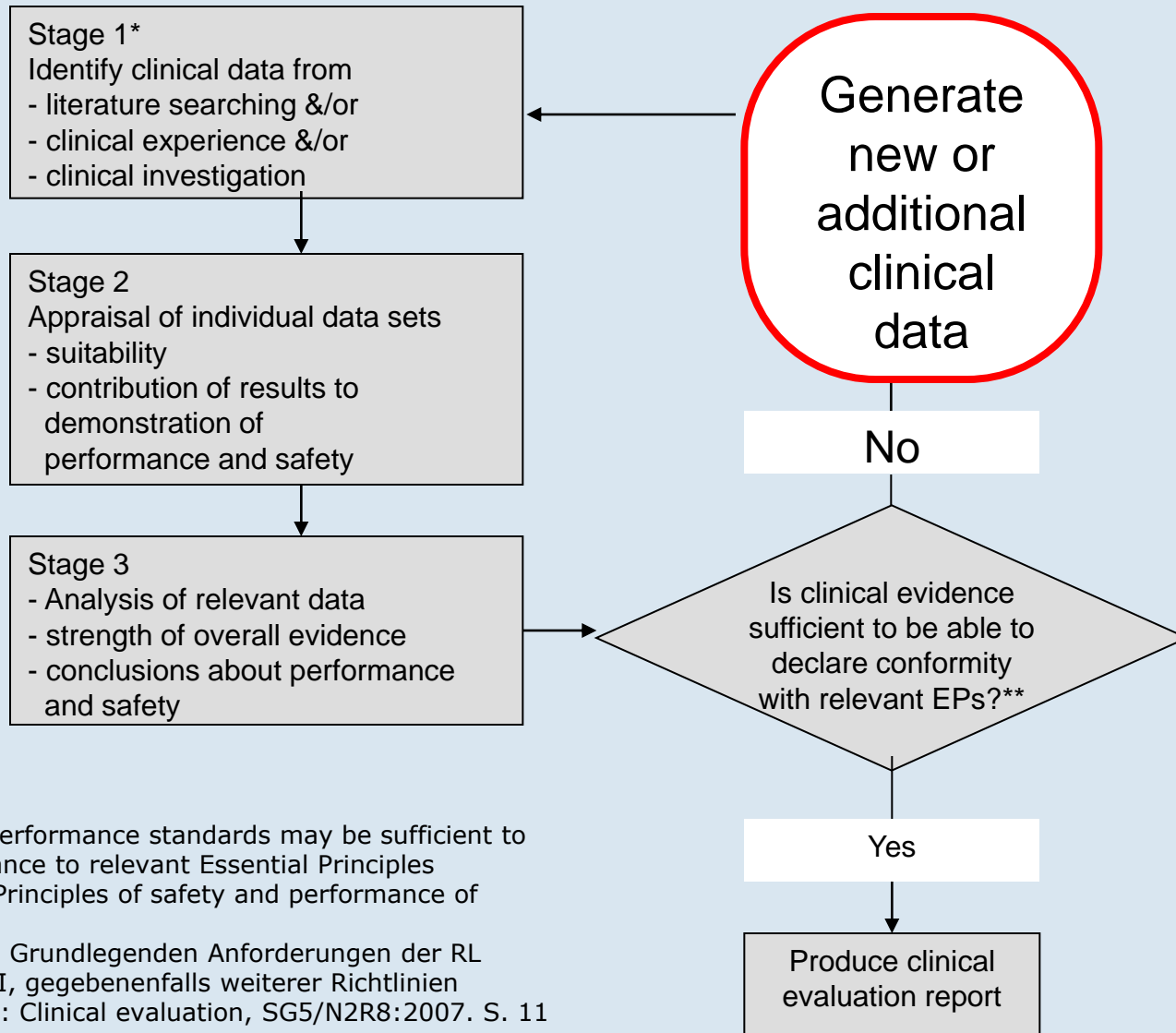
ausgearbeitet von

**Anja Malenke & Annika Ranke**

UniTransferKlinik GmbH Lübeck

## Entscheidung zur klinischen Prüfung

- ↪ Festlegung der fehlenden klinischen Daten zu dem verwendungsfähigen Medizinprodukt
- ↪ Verantwortlichkeiten des Sponsors
- ↪ Aufgaben des Herstellers/Produzenten



\*) Conformance to performance standards may be sufficient to demonstrate compliance to relevant Essential Principles  
 \*\*) EPs = Essential Principles of safety and performance of medical devices.

EPs entsprechen den Grundlegenden Anforderungen der RL 93/42/EWG Anhang I, gegebenenfalls weiterer Richtlinien  
 Quelle: GHTF (2007): Clinical evaluation, SG5/N2R8:2007. S. 11

Eine klinische Prüfung eines Medizinprodukts ohne CE-Kennzeichnung ist durchzuführen, wenn für die klinische Bewertung dieses MP klinische Daten fehlen, die nicht durch

- ↪ Literaturrecherche
  - ↪ Erhebung klinischer Daten von äquivalenten Medizinprodukten oder
  - ↪ klinischen Daten aus sonstigen klinischen Erfahrungen (zum Beispiel präklinische Tests, Laboruntersuchungen, etc.)
- gewonnen werden konnten.

RL 93/42/EWG Anhang X Absatz 1.1a.:

*„Bei implantierbaren Produkten und bei Produkten der Klasse III sind klinische Prüfungen durchzuführen, es sei denn die Verwendung bereits bestehender klinischer Daten ist ausreichend und gerechtfertigt.“*

## Entscheidung zur klinischen Prüfung

- ↪ Festlegung der fehlenden klinischen Daten zu dem verwendungsfähigen Medizinprodukt
- ↪ Verantwortlichkeiten des Sponsors
- ↪ Aufgaben des Herstellers/Produzenten

**Sponsor** klinischer Prüfungen (DIN EN ISO 14155:2011):

*„individual or organization taking responsibility and liability for the initiation or implementation of a clinical investigation .“*

Ist der Sponsor eine juristische Person, sollte eine natürliche Person als Vertreter bestimmt werden.

- ↪ Finanzierung
- ↪ **Auswahl der an der klinischen Prüfung beteiligten Personen**
- ↪ Festlegung der Verantwortlichkeiten
- ↪ Verträge
- ↪ **Versicherung**
- ↪ **Zusammenstellung der studienrelevanten Dokumentation**
- ↪ Informationspflicht
- ↪ **Genehmigung vom BfArM**
- ↪ **Bewertung durch Ethikkommission**
- ↪ Umgang mit Abweichungen, UE und SUE, Abbruch der klin. Prüfung
- ↪ **Bereitstellung des Prüfproduktes und Einweisung**
- ↪ Datenmanagement
- ↪ Monitoring
- ↪ Prozessbeschreibung zur klinische Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle

- ↪ **Sponsor**
- ↪ **Leiter der klinischen Prüfung**
- ↪ **Hauptprüfer** (bei mehreren Prüfzentren und mehreren Prüfern in einem Prüfzentrum)
- ↪ **Prüfer**
- ↪ **Monitor(e)**
- ↪ ggf. koordinierenden Monitor
- ↪ **Auditor(en)**
- ↪ ggf. koordinierender Auditor
- ↪ qualifiziertes Personal (zum Beispiel Biometriker, med. Prüfpersonal, studynurse)
- ↪ verantwortlicher Entwickler des klinisch zu prüfenden Medizinprodukts
- ↪ ggf. koordinierender Entwickler
- ↪ Verantwortliche Person für die klinische Bewertung
- ↪ Probanden



### MPG §3 Nr.24:

„... Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als **Leiter der klinischen Prüfung** benannt.“

- ↪ verantwortlich für die laufende Durchführung der klinischen Prüfung
- ↪ verantwortlich für Sicherheit und Wohlbefinden der teilnehmenden Probanden (Patientenaufklärung, -einwilligung)
- ↪ bestimmt in Absprache mit dem Sponsor die weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Personen



### **Hauptprüfer:**

Verantwortlicher Leiter einer Gruppe von klinischen Prüfern in einem Prüfzentrum, die an der selben klinischen Prüfung beteiligt sind.

Dieser benennt in Absprache mit dem LKP die Prüfärzte des jeweiligen Prüfzentrums.

### **Prüfer/klinischer Prüfer:**

*„individual member of the investigation site team designated and supervised by the principal investigator at an investigation site to perform critical clinical-investigation-related procedures or to make important clinical-investigation-related decisions .“ (ISO 14155:2011)*

### Anforderungen an die Prüfer (MPKPV §9):

- ↪ Geeignet qualifizierter praktisch tätiger Arzt, der zur Ausübung der ärztlichen Tätigkeit approbiert ist;
- ↪ Erfahrungen im Anwendungsbereich des zu prüfenden Produktes in dessen Gebrauch ausgebildet und eingewiesen
- ↪ mit den Grundzügen des Medizinprodukterechts, den rechtlichen und wissenschaftlichen Grundlagen von klinischen Prüfungen vertraut
- ↪ mit dem Prüfplan oder dem Evaluierungsplan und dem Handbuch des klinischen Prüfers vertraut
- ↪ in die sich daraus ergebenden Pflichten eingewiesen

### Verantwortlichkeiten:

→ DIN EN ISO 14155:2011, ICH-GCP (E6) Abs. 4



## Monitoring:

*„act of overseeing the progress of a clinical investigation and to ensure that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the CIP, written procedures, this International Standard, and the applicable regulatory requirements .“ ISO 14155:2011*

↪ unabhängig

↪ kontinuierlich

## Qualifikation des Monitors

- ↪ Naturwissenschaftliche, medizinische oder technische Ausbildung
- ↪ Kenntnisse
  - ↪ des/der Prüfprodukts/Prüfprodukte
  - ↪ von regulatorischen Anforderungen
  - ↪ der die Prüfung betreffenden Dokumentation
  - ↪ aller für die Qualitätssicherung notwendigen Maßnahmen

### **Auditor (DIN EN ISO 19011:2002):**

*„Person mit der Qualifikation, ein Audit durchzuführen.“*

Ein Audit ist zweckmäßig (DIN EN ISO 14155:2011):

- ↪ *als ein Routinebestandteil des Qualitätssicherungsprogramms des Sponsors;*
  - ↪ *um die Effektivität der Monitoringaktivitäten zu beurteilen;*
  - ↪ *beim Auftreten von mehrfachen Abweichungen vom CIP oder bei dem Verdacht des Betrugs;*
  - ↪ *um einen Prüfort „prüfbereit“ zu machen, d. h. den Prüfort für eine mögliche reguläre Inspektion vorzubereiten;*
  - ↪ *wenn es von der Aufsichtsbehörde angefordert oder empfohlen wird.*
- ↪ unabhängig
  - ↪ nicht kontinuierlich



## Vorgeschriebene Versicherungen:

- ↪ Probandenversicherung
- ↪ Wegeunfallversicherung
- ↪ Strahlenhaftpflichtversicherung
- ↪ Berufshaftpflichtversicherung

MPG §20 Absatz 1 Nr. 9:

*„für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt oder beeinträchtigt wird, eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes 3 besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet.“*

↪ MPG §20 Absatz 3:

*Die Versicherung nach Absatz 1 Nr. 9 muss zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person **bei einem in Deutschland zum Geschäftsbetrieb befugten Versicherer** genommen werden. Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden, dass **für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit** einer von der klinischen Prüfung betroffenen Person **mindestens 500 000 Euro zur Verfügung stehen**. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadensersatz.*



- ↪ Nachweis der Erfüllung der **Grundlegenden Anforderungen**
- ↪ Informationen zur sicheren Anwendung des MP
- ↪ Risikoanalyse und -bewertung
- ↪ Risiko-Nutzen-Abwägung
- ↪ Verträge/Finanzierung zwischen Sponsor und Prüfzentrum
- ↪ **Qualifikation der Prüfer und sonstiger Personen**
- ↪ Patientenaufklärung und -einwilligung
- ↪ Beschreibung der Verfahren zur Dokumentation, Bewertung und Meldung von SUE an die zuständige BOB
- ↪ Prüfplan
- ↪ Prüfbögen
- ↪ **Handbuch des klinischen Prüfers**
- ↪ Monitoring Manual
- ↪ und weitere

- ↪ Literaturzusammenfassung
- ↪ Zusammenfassung und Bewertung der in-vitro und/oder ex-vivo und/oder in-vivo Daten, die für das Produkt relevant sind, einschließlich präklinischer Daten wie biologischer Studien, biologischer Sicherheitsprüfungen, nichtklinischer Laborstudien und etwaiger Tierversuche
- ↪ allgemeine Beschreibung des Produkts und seiner Bestandteile, Zubehör und des verwendeten Materials
- ↪ Beschreibung des Wirkungsmechanismus und der klinischen Leistungsfähigkeit
- ↪ Anweisungen des Herstellers zur Anwendung und Errichtung inklusive möglicher Risiken, Kontraindikationen, Warnhinweise, Verzeichnis der Normen usw.
- ↪ Zusammenfassung früherer klinischer Erfahrungen mit dem Produkt und mit anderen nachweislich ähnlichen Produkten
- ↪ die Ergebnisse der Risikoanalyse.

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

ja

ja

nein

Antragstellung gemäß §7 MPKPV auf Befreiung der Genehmigungspflicht bei BOB

Antragstellung gemäß §3 MPKPV auf Genehmigung der Prüfung bei BOB

Antragstellung gemäß §3 MPKPV auf zustimmende Bewertung der Ethikkommission

Quelle: nach Lehmann, Neumann, Reischl, Tolle, MPJ Heft 3 2010, Seite 177

- ↪ über das DIMDI Medizinprodukte Informationssystem
- ↪ Anzeigepflichtige/Sponsoren müssen einen Usercode beantragen

Willkommen in Ihrem persönlichen Bereich des Medizinprodukte Informationssystems. Nähere Informationen können Sie den Servicelinks entnehmen.

## Medizinprodukte

Anzeigen zum erstmaligen Inverkehrbringen, Bearbeiten, Ändern oder Widerrufen von Medizinprodukten.

[Einstieg Medizinprodukte >](#)

## In-vitro-Diagnostika

Anzeigen zum erstmaligen Inverkehrbringen, Bearbeiten, Ändern oder Widerrufen von In-vitro-Diagnostika.

[Einstieg In-vitro-Diagnostika >](#)

## Klinische Prüfungen/Leistungsbewertungsprüfungen

Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung/Leistungsbewertungsprüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde und auf zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission, sowie Ändern von Anträgen.

Hier können Sie auch die vor dem 21.03.2010 getätigten Anzeigen bearbeiten und ändern.

[Einstieg klinische Prüfungen >](#)

## Adressanzeigen

Erfassen und verwalten Sie Ihre Adresse, Ihre zuständigen Behörden und den Sicherheitsbeauftragten.

[Einstieg Adresse >](#)

Quelle: <http://www.dimdi.de/>

Es müssen zwei Anträge gestellt werden:

↳ Antrag auf Genehmigung an die BOB

↳ Antrag auf zustimmende Bewertung an die Ethik-Kommission

Bitte füllen Sie alle Felder aus, die mit einem Punkt (•) gekennzeichnet sind.

## – Typ des Sponsors und Art der Weiterleitung bestimmen

Sponsor-Code

Beantragt von

Sponsor

Antrags- bzw. Anzeigentyp

Antrag auf Genehmigung

Typ des Sponsors •

Produzent

Bevollmächtigter

Anderer

Weiterleitung als •

Antrag auf Genehmigung an die Bundesoberbehörde

Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht für Medizinprodukte mit geringem Sicherheitsrisiko an die Bundesoberbehörde

Antrag auf zustimmende Bewertung an die Ethik-Kommission

**Hinweis zur Kopiervorlage:** Um inhaltlich gleiche Anträge für die Bundesoberbehörde und die Ethik-Kommission zu erstellen, erfassen Sie zunächst einen Antrag. Danach nutzen Sie auf diesen Antrag die Kopiervorlage mittels "Vorhandenen Antrag als Kopiervorlage verwenden", um den jeweils anderen Antrag auszufüllen.

Kopiervorlage •

neuer Antrag

vorhandenen Antrag als Kopiervorlage verwenden

Quelle: <http://www.dimdi.de/>

Hilfestellung durch das DIMDI:

**„Wegweiser Sponsoren:  
Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung (KP)  
oder Leistungsbewertungsprüfung (LP)“**

<http://www.dimdi.de/static/de/mpg/ismp/wegweiser/anzeige/pflichtige/kplp/erstantrag-kplp.htm>

Generell einzureichen sind nach MPKPV §3 :

- ↪ Prüfplan
- ↪ Zusammenfassung des Prüfplans
- ↪ Handbuch des klinischen Prüfers
- ↪ Beschreibung der Prozedur / Untersuchungsmethoden
- ↪ Präklinische Bewertung
- ↪ Information zur sicheren Anwendung des MP
- ↪ Bewertung der Risiken
- ↪ Versicherung über die Erfüllung der Grundlegenden Anforderungen
- ↪ Plan zur Weiterbehandlung der Probanden
- ↪ ggf. Ablehnende Bewertung der Ethikkommission
- ↪ ggf. Vollmacht Vertreter

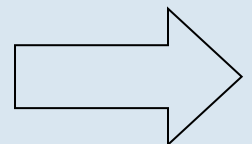
dazu zusätzlich für die BOB einzureichen sind:

- ↪ Funktionsweise MP
- ↪ Risikoanalyse und –bewertung einschließlich Restrisiken
- ↪ Ergebnisse der biologischen Sicherheitsprüfung
- ↪ Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit
- ↪ Liste über die Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen
- ↪ Verfahren bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
- ↪ ggf. Nachweis über geeignete Sterilisationsverfahren



dazu zusätzlich für die EK einzureichen sind :

- ↪ Angaben zur Eignung der Prüfstelle
- ↪ die Nachweise der Qualifikation der Prüfer gemäß MPKPV § 9
- ↪ die Angaben zur notwendigen Qualifikation von sonstigen Personen
- ↪ die Probandeninformation und die vorgesehene Einverständniserklärung
- ↪ ggf. eine Rechtfertigung für die Einbeziehung von Minderjährigen, Schwangeren und Geschäftsunfähigen
- ↪ der Nachweis einer Versicherung



- ↪ eine Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen in die klinische Prüfung,
- ↪ eine Erklärung und Verfahrensbeschreibung zur Einhaltung des Datenschutzes,
- ↪ alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüf stelle vorgesehenen Verträge einschließlich Angaben zur Vergütung und Finanzierung,
- ↪ Kriterien für das Unterbrechen oder den vorzeitigen Abbruch der klinischen Prüfung.

## Entscheidung zur klinischen Prüfung

- ↪ Festlegung der fehlenden klinischen Daten zu dem verwendungsfähigen Medizinprodukt
- ↪ Verantwortlichkeiten des Sponsors
- ↪ Aufgaben des Herstellers/Produzenten

## ↪ Definition **Hersteller** MPG §3 Nr. 15

*„Hersteller ist die natürliche oder juristische Person, die für die Auslegung, Herstellung, Verpackung und Kennzeichnung eines Medizinprodukts im Hinblick auf das erstmalige Inverkehrbringen im eigenen Namen verantwortlich ist. ...“*

↪ **Produzent** keine Definition, Begriff eingeführt in der MPKPV  
Erläuterung:

*„Produzent ist hier als Hersteller im herkömmlichen Sinne, nicht jedoch als Hersteller im (engeren) Sinne der Legaldefinition des § 3 Nummer 15 MPG zu verstehen.“*

## ↪ **Erstellen der technischen Dokumentation (Produkthauptakte)**

↪ klinische Bewertung

## ↪ **Erklärung nach Anhang VIII**

↪ Bereitstellung des MP + Zubehör

## ↪ **Einweisung/ Schulung**

↪ technische Betreuung während der klin. Prüfung

↪ Ggf. Wartung

## ↪ **Außerbetriebnahme**

↪ Ggf. Bewertung von UE, SUE

↪ und weiteres

1. Allgemeines
2. Anschrift des Herstellers
3. Konformitätserklärung
4. Nachweis, dass ein Medizinprodukt vorliegt
5. Beschreibung des Produktes, einschließlich seiner geplanten Varianten und Zubehör
- 6. Grundlegende Anforderungen**
7. Risikomanagement nach ISO 14971
8. Gebrauchstauglichkeit nach EN 62366
9. Liste der angewendeten Normen
10. Prüfungen
11. Klinische Bewertung
12. und weiteres

**Grundlegende Anforderungen**  
an Qualität und Sicherheit sowie der  
Leistungsfähigkeit gemäß  
Zweckbestimmung

- I. Allgemeine Anforderungen (Nr. 1-6a)
- II. Anforderungen an die Auslegung und Konstruktion (Nr. 7-13)

Nr.	Grundlegende Anforderung	Zutreffend? (Ausschluss begründen!)	Verwendete Norm(en)	Nachweis- dokument	Referenz
-----	-----------------------------	---	------------------------	-----------------------	----------

Erklärung zu Produkten für besondere Zwecke (RL 93/42/EWG Anhang VIII):

*„Der Hersteller oder sein Bevollmächtigter stellt bei Sonderanfertigungen oder bei für klinische Prüfungen bestimmten Produkten eine Erklärung aus, die die in Abschnitt 2 aufgeführten Angaben enthält.“*

- ↪ Daten zum Medizinprodukt
- ↪ Angaben zur klinischen Prüfung
- ↪ Versicherungsschutz und Aufklärung/Einwilligung
- ↪ Stellungnahme Ethikkommission
- ↪ die Versicherung, dass das betreffende Produkt mit Ausnahme der Punkte, die Gegenstand der Prüfung sind, den grundlegenden Anforderungen entspricht und das hinsichtlich dieser Punkte alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit des Patienten getroffen wurden



## Bereitstellung und Einweisung:

- ↪ Spätestens zum Initiierungsbesuch der Monitore muss das Medizinprodukt inkl. Zubehör dem Prüfzentrum verwendungsfertig zur Verfügung stehen.
- ↪ Die Einweisung in das zu prüfende Medizinprodukt muss vor dem Antrag auf zustimmende Bewertung bei der Ethikkommission erfolgen.

## Außerbetriebnahme:

- ↪ Die Medizinprodukte, die Teil der klinischen Prüfung waren, dürfen nach Abschluss der klinischen Prüfung nicht mehr am Menschen angewendet werden, dies gilt auch für das Zubehör.

## Vortrag 3

# Entscheidung zur klinischen Prüfung und Verantwortlichkeiten

---

Dieser Vortrag wurde erarbeitet von

**Anja Malenke & Annika Ranke**

UniTransferKlinik GmbH Lübeck

E-Mail: [malenke@unitransferklinik.de](mailto:malenke@unitransferklinik.de)

[ranke@unitransferklinik.de](mailto:ranke@unitransferklinik.de)



**TMF – Technologie- und Methodenplattform  
für die vernetzte medizinische Forschung e. V.**

Neustädtische Kirchstraße 6  
10117 Berlin

Tel.: +49 (30) 31 01 19 50    [info@tmf-ev.de](mailto:info@tmf-ev.de)

Fax: +49 (03) 31 01 19 99    [www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de)

Die Erstellung des Curriculums, der Vorträge und der Schulungsunterlagen für das Tagesseminar "Klinische Prüfung und klinische Bewertung von Medizinprodukten" wurde von der TMF im Rahmen des Projekts V075-01 gefördert. Die Projektergebnisse werden nach Abschluss des Projekts ab Mitte Juli auf der TMF-Website zum freien Download verfügbar gemacht ([www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de) > Rubrik "Produkte und Services"). Die TMF dankt der TMF-Arbeitsgruppe "Medizintechnik" und ihrem Sprecher Dr. Raimund Milnder, UniTransferKlinik Lübeck GmbH, für die Initiierung und allen Projektmitgliedern für die Durchführung des Projekts: Prof. D. Horst Frankenberger (Lübeck), Dr. Steffen P. Luntz (Heidelberg), Anja Malenke (Lübeck), Annika Ranke (Lübeck), Dr. Reinhard Vonthein (Lübeck), Prof. Dr. Andreas Ziegler (Lübeck).

# Nutzungsbedingungen

---

## Lizenzbedingung und Copyright für Arbeitsmaterialien der TMF:

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die Rechte liegen, sofern nicht anders angegeben, bei der TMF. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Inhalte kann die TMF nicht übernehmen. Eine Vervielfältigung und Weiterleitung ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht. Aus Gründen der Qualitätssicherung und der Transparenz bzgl. Verbreitung und Nutzung der TMF-Ergebnisse erfolgt die weitergehende Verbreitung ausschließlich über die TMF-Website oder die Geschäftsstelle der TMF.

**Dieses Werk wurde als Arbeitsmaterial konzipiert, weshalb Änderungen an Ausdrucken sowie an umbenannten Kopien der Originaldatei vorgenommen werden können, sofern diese angemessen gekennzeichnet werden, um eine Verwechslung mit dem Originaldokument auszuschließen.** Die Nutzungsbedingungen sowie das TMF-Logo dürfen aus den geänderten Kopien entfernt werden. Die TMF empfiehlt, als Referenz stets das gedruckte Originaldokument oder die schreibgeschützte Originaldatei vorzuhalten. Auch die Vervielfältigung und Weiterleitung geänderter Versionen ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht.

Sofern geänderte Kopien oder mit Hilfe dieses Werks von Ihnen erstellten Dokumente in der Praxis zum Einsatz kommen, sollen diese per Email an die TMF Geschäftsstelle ([info@tmf-ev.de](mailto:info@tmf-ev.de)) gesandt werden, sofern dem nicht gesetzliche oder vertragliche Regelungen (auch gegenüber Dritten) entgegenstehen. Diese zugesandten Dokumente werden von der TMF ausschließlich zum Zweck der Weiterentwicklung und Verbesserung der TMF-Ergebnisse genutzt und nicht publiziert.