

Vortrag 6

Abschluss einer klinischen Studie

Tagesseminar

Klinische Prüfung und klinische Bewertung von Medizinprodukten

ausgearbeitet von

Dr. Reinhard Vonthein

Zentrum für Klinische Studien Lübeck

Institut für Medizinische Biometrie und Statistik

Universität zu Lübeck

Abschluss einer klinischen Prüfung

↪ Prüfung beenden

↪ Rückgabe der MP

↪ Meldungen

↪ Abschlussbericht

↪ Auswertung

↪ Kritische Bewertung aller klinischen Daten

↪ „Abschluss“ klinische Bewertung

↪ Post Market Clinical Follow-UP


↪ Risikomanagement

- ↪ Entweder gemäß Plan nach Zwischenauswertung
- ↪ Oder ungeplant wegen Risiken oder SAE

- ↪ In der Regel nach Beratung
 - ↪ des Sicherheitsbeirats DSMB (*independent Data and Safety Monitoring Board, auch: DMC*)
 - ↪ oder der Ethikkommission

- ↪ Immer Meldung mit Gründen vom Sponsor an
 - ↪ Ethikkommission,
 - ↪ Behörde (MPG § 23a in **15** statt **90** Tagen, DIMDI) und an
 - ↪ Prüfer etc.
- ↪ und von Prüfern an Teilnehmer (ISO 14155:2011-02 7.)

- ↪ Keine Verwendung der MP bis zur Rücknahme
- ↪ Auswertung einschließlich inzwischen erhobener Daten (*overrun*)

- 
- ↪ **Rekrutierung** (*last patient in*): geplante Fallzahl erreicht
 - ↪ **Behandlung** (des letzten Falls): MP etc. zurückgeben
 - ↪ **Versicherung** (*last patient out*): Ende der systematischen Beobachtung; leere Prüfbögen zurückgeben
 - ↪ **Nachbeobachtung** (*last patient out*): Vollständige Prüfbögen aller Fälle zurückgeben
 - ↪ **Datenerfassung** (*data lock*): letzte Queries beantwortet, Datenbank geschlossen, zur Auswertung übergeben



Rückgabe des MP

Rückgabe, Rückholung von MP, Zubehör in Originalverpackung

Lückenloser Verwendungsnachweis

ISO 14155:2011-02 6.9

Sponsor-Aufzeichnungen: materieller Standort aller Prüfprodukte von Lieferung bis zur Rückkehr oder Entsorgung

Prüfleiter-Aufzeichnungen: Empfang, Verwendung, Rückführung, Entsorgung mit Datum, Nr., Verfallsdatum, Pat.-Id.

Alle wichtigen Dokumente vollständig und auf neuestem Stand

Alle Prüfbögen vollständig, eingesammelt

Alle ausstehenden Fragen (Queries) entschieden

Aktueller Zustand aller anhaltenden AE, SAE dokumentiert

Verbleib dokumentiert von Prüfprodukten, Proben, Prüfmaterial

Aufzeichnungen (Investigator Site File, Trial Master File) werden archiviert

Benachrichtigung der Ethikkommission, BOB, Prüfer

Wissenschaftlich (MPG § 20 (1) 8.):

↳ Durch qualifizierten Biostatistiker

Planvoll (MPG § 20 (1) 8., E DIN EN ISO 14155 A.6):

↳ Auswertungsplan vor Einschluss des letzten Patienten

Nachvollziehbar (MPKPV § 10 (2), ISO 14155 6.8.3, A.6):

↳ Programm-Code

Validiert (MPKPV § 10 (2), ISO 14155 6.8.3):

↳ Tests von Installation und Code nach SOPs dafür

Abschluss einer klinischen Prüfung

↪ Prüfung beenden

↪ Rückgabe der MP

↪ Meldungen

↪ Abschlussbericht

↪ Auswertung

↪ Kritische Bewertung aller klinischen Daten

↪ „Abschluss“ klinische Bewertung

↪ Post Market Clinical Follow-UP

↪ Risikomanagement

MPG § 23a (3)

Schlussbericht innerhalb von 12 Monaten von Sponsor an BOB

MPG § 19 (3)

klinische Bewertung anhand von klinischen Daten nach def., methodisch einwandfreiem Verfahren

ISO 14155:2011-02

7.3 Klinischer Prüfbericht ist Pflicht, ggf. an EK, BOB, Veröffentlichung empfohlen

Deklaration von Helsinki (2008)

Publikationspflicht

Univ., U.klinikum
Krebshilfe

Publikationsfreiheit

DFG F&E-Vertrag

Publikationspflicht

Ethikkommission

Publikationsfreiheit

CONSORT-Statement

<http://CONSORT-Statement.org>

PRISMA Statement

<http://www.prisma-statement.org>

STARD Statement

<http://www.stard-statement.org/>

STROBE Statement

<http://www.strobe-statement.org/>

TREND Statement

<http://www.cdc.gov/trendstatement/>

Equator-Network: systematische Sammlung von „Statements“

<http://www.equator-network.org/>

Randomisierte kontrollierte Prüfungen

Systematische Übersichten (HTA)

Teil klinischer Bewertungen, definiertes Verfahren

Leistungsbewertungsprüfungen

Fall-Kontroll- und Kohortenstudien

Post-Marketing-Follow-Up

Anwendungsbeobachtungen

Post-Marketing-Follow-Up

Deckblatt

1 Zusammenfassung

2 Inhaltsverzeichnis

3 Einleitung

4 Prüfprodukt und Prüfverfahren

Beschreibung des Medizinprodukts

Klinischer Prüfplan

5 Ergebnisse

6 Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen

7 Abkürzungen und Definitionen

8 Ethische Gesichtspunkte

9 Prüfer und Verwaltungsstruktur der Prüfung

Unterschriftenblatt

Anhang zum Bericht

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik

„Klinischer Prüfbericht“

Titel der klinischen Prüfung
(Design, Endpunkt,
Behandlung, Patienten)

„randomisiert“ im Titel

Prüfprodukt

Sponsor

CIP-Nr.

Koordinierende Prüfer,
Biostatistiker, Labore

Anwendbare Richtlinien

Datum

Verfasser

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik

Titel	Design
Einleitung	Autoren
Zweck der Prüfung	
Verfahren der Prüfung	Methoden: Teilnehmer, Behandlung, Endpunkt, Randomisierung, Verblindung
Ergebnisse der Prüfung	Ergebnisse: Zahlen, Abschluss, Wirksamkeit, Sicherheit
Schlussfolgerung	Schlussfolgerungen
Datum des Prüfungsbeginns	Registrierungsnummer
Datum des Prüfungsabschlusses oder wenn die Prüfung unterbrochen wird, das Datum der Unterbrechung	Geldgeber

Organisation des Dokuments
 Organisation der klinischen Prüfung
 Bericht
 Ethik



Produktentwicklung

Ziele und Hypothesen

Zielpopulation

Behandlung und Dauer der
Nachsorge

Befolgte Richtlinien

Vereinbarungen mit Behörden

Hintergrund

Begründung der Prüfung

Ziele und Hypothesen

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik



4 Prüfprodukt und Prüfverfahren

ISO 14155:2011-02 Anhang D

CONSORT2010-Statement **Methoden**

Beschreibung MP

Vorgesehene Verwendung

Ggf. alte Zweckbestimmung

Änderungen an MP während
der klinischen Prüfung oder
Abweichungen von der IB,
einschließlich

- 1) Ausgangsmaterialien,
- 2) Software,
- 3) Bestandteile,
- 4) Gebrauchsfähigkeitsdauer,
- 5) Lagerbedingungen,
- 6) Gebrauchsanweisungen,
- 7) sonstige Änderungen.

Präzise Angaben zur Behandlung
Einschließlich wann und wie
Hinreichend zur Durchführung

In jeder Gruppe

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik

Änderungen mit Begründung

Ziele

Design

Endpunkte

Dauer der Nachsorge

Ethik

Qualitätssicherung der Daten

Population, Einschluss- und
Ausschlusskriterien

Behandlung und Zuordnung

Gleichzeitige Behandlungen

Statistik: Hypothese, Kriterien für
Zurückweisung, Berechnung der
Stichprobengröße, Verfahren
der statistischen Analyse

Design

Definition primäre und sekundäre
Zielkriterien und Methoden für
deren Qualität

Verblindung

Teilnehmer: Kriterien, Ort und Umfeld

Behandlung und Randomisierung:
Methode, Einschränkung,
Geheimhaltung, Durchführung

Bestimmung des Stichprobenumfangs
ggf. Zwischenauswertungen

Statistische Methoden für primäre,
sekundäre und weiter Analysen

Prüfungsbeginn,-abschluss

Verfügbarkeit von

Versuchspersonen und
Prüfprodukten

Demografische Angaben

Einhaltung des Prüfplans (CIP)

Vorgesehene Leistungsanalyse

Sicherheitsbericht: AE, ADE nach
Schweregrad, Behandlung,
Ausgang, Kausalität

Beanstandungen und
Korrekturmaßnahmen

Analysen nach Geschlecht, Ethnie

Behandlung fehlender Daten,
Abweichungen, Ausschlüsse mit
Begründung

Zeitraum der Rekrutierung,
Nachbeobachtung

Ein- und Ausschlüsse, Anzahl
randomisiert (Flussdiagramm)

Demografie und Klinik zu Beginn

Grund des Studienendes

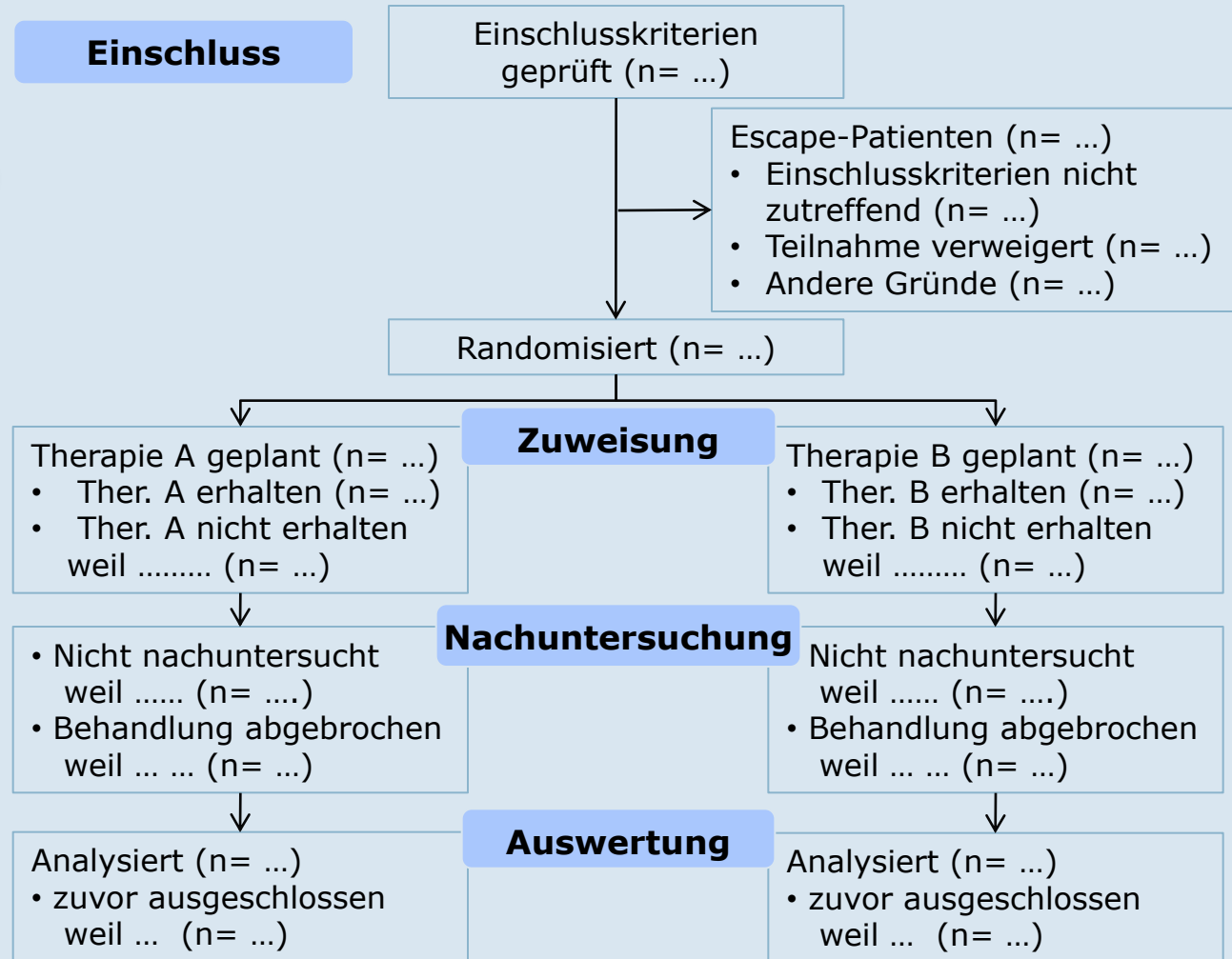
Primäre und sekundäre Effektstärke
mit Präzision

Alle unerwünschten Wirkungen nach
der Behandlung

Geplante und ungeplante adjustierte
und Subgruppen-Analysen

Anzahl der ausgewerteten Daten,
ggf. „Intention-to-treat“

≈ ICH-E3 A.4
„Disposition of Patients“



Schulz et al. BMJ 2010;340:c332

Leistungsfähigkeit, **Sicherheit**
Bewertung von Risiko + Nutzen

Klinischen Relevanz

Andere vorliegende Daten

Besondere Nutzen, besondere
 Vorsicht in Risikogruppen.

Folgerungen für zukünftige
 klinische Prüfungen

Jede Begrenzung

Interpretation der Ergebnisse
 hinsichtlich

Nutzen und Schaden

Ziele

Verfügbare Evidenz

Verallgemeinerbarkeit

**Bewertung der Evidenz nach
 Ursachen für Verzerrung,
 Ungenauigkeit, multiplem
 Testen**

Organisation des Dokuments
 Organisation der klinischen Prüfung
 Bericht
Ethik

Der klinische Prüfplan und alle seine Änderungen wurden durch eine Ethikkommission überprüft.

Die konsultierten unabhängigen Ethikkommissionen – gebildet nach Landesrecht (MPG §22).

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik

Kurze Beschreibung

Prüfer, Institutionen (Anhang)

Namen, Anschriften Hauptlaboratorien, CRO, Berater usw.

Name, Anschrift des Sponsors

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik

Zustimmung zum Bericht

Sponsor

Koordinierender Prüfer, Prüfungsleiter

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik

Möglich:

Prüfplan (CIP), Änderungen des Prüfplans,
Gebrauchsanweisungen

Prüfer, Institutionen, Qualifikationen oder Lebenslauf,
Namen, Anschriften Hauptlaboratorien, CRO, Berater etc.

Monitore

Ethikkommissionen

Tabellarische Aufstellung aller relevanten Datensätze:

Abweichungen vom CIP, die die Sicherheit der
Versuchspersonen oder die Unversehrtheit der Daten
beeinflusst haben können,

alle AE, ADE

Zurückziehungen und
Unterbrechungen

Audit-Zertifikat

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik

Line Listing of Serious Adverse Device Effects (SADEs):

Study / Subject No.	Country Gender Age	Serious ADE(s)	Outcome	Time to Onset	Suspect Device	Dates of Treatment	Comment
Hip Hip / 02	Germany Male 62	Immobility	resolved	2 days	hip Hip	implanted 28 FEB 2011	Patient could not be mobilized within two days. Intensified physiotherapy resulted in unassisted walking with crutches on day 7.
Hip Hip / 03	Germany Female 82	pelvic deformation	sequelae	12 days	hip Hip	implanted 8 MAR 2011	When subject put full stress on new joint (left), osteoporotic tissue gave way. Subsequent bone healing left this joint at another angle than the other, resulting in a hardly perceivable limp.
Hip Hip / 13	Germany Male 72	essential MRT not possible	ongoing	180 days	hip Hip	implanted 18 APR 2011	Subject developed brain cancer best staged by MRT. Cancer treatment may be suboptimal, as the implant precludes such examinations.



Deckblatt, 1 Zusammenfassung, 2 Inhaltsverzeichnis

3 Einleitung

4 Prüfprodukt und Prüfverfahren

Beschreibung des Medizinprodukts

Klinischer Prüfplan

5 Ergebnisse

6 Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen

7 Abkürzungen und Definitionen

8 Ethische Gesichtspunkte

9 Prüfer und Verwaltungsstruktur der Prüfung

Unterschriftenblatt

Anhang zum Bericht

Organisation des Dokuments
Organisation der klinischen Prüfung
Bericht
Ethik



Vorschrift	Gültigkeit	Aufbewahrungszeitraum	Wer
MPG § 12 90/385/EWG 93/42/EWG	National (D) International (Europa)	Erfüllen der Anforderungen an MP mind. 5 Jahre , für implantierbare MP mind. 15 Jahre <i>nach Beendigung der Prüfung</i>	Sponsor
MPKPV § 10	National (D)	Prüfbögen 10 Jahre	Sponsor
RöV	National (D)	Röntgenbilder 10 Jahre oder 28. Lebensjahr, Röntgenbehandlung, Dosis, Einwilligung mind. 30 Jahre	Inhaber der Genehmigung
MBO-Ä (1997)	National (D)	mind. 10 Jahre	Arzt
DFG		Primärdaten zu Veröffentlichungen 10 Jahre	Zuwendungs- empfänger
ICH-GCP Abschnitt 4.9.5	International (USA, Japan, EU u.a.)	mind. 2 Jahre über die letzte Zulassung in einer ICH-Region hinaus	Sponsor und Prüfer
		mind. 2 Jahre nach dem Abbruch der klinischen Entwicklung	
Europäische Arzneimittel- prüfrichtlinie 91/507/EWG	International (Europa)	Wesentliche Unterlagen solange das Arzneimittel zugelassen ist; Abschlussbericht: 5 Jahre über Zulassung hinaus	Sponsor und Prüfer
		mind. 15 Jahre (Quelldokumente + Patientenidentifikationsliste)	
GCPV § 13, AMG § 42	National (D)	wesentliche Unterlagen einschließlich der Prüfbögen mind. 10 Jahre	Sponsor u. Prüfer

Abschluss einer klinischen Prüfung

↪ Prüfung beenden

↪ Rückgabe der MP

↪ Meldungen

↪ Abschlussbericht

↪ Auswertung

↪ Kritische Bewertung aller klinischen Daten

↪ „Abschluss“ klinische Bewertung

↪ Post Market Clinical Follow-UP

↪ Risikomanagement

- ↪ Auswertung und kritische Bewertung aller klinischer Daten (MPG § 19)
 - ↪ mit AE und Nutzen-Risiko-Verhältnis ✓
 - ↪ Literaturübersicht:
 - ↪ Auswahlkriterien für und Bewertung der Literatur ✓
 - ↪ Extraktion der Endpunkte und störender Faktoren ✓
 - ↪ Schlussfolgerungen ✓
 - ↪ Auswertung aus Meldesystem
- ↪ regelmäßige (jährliche) Aktualisierung (MEDDEV 2.12) „periodic safety update report“



Literaturübersicht nach ... für

- | | |
|------------------------------------|-------------------|
| ↪ MEDDEV 2.7.1(R3) & GHTF SG5/N2R8 | Benannte Stelle |
| ↪ PRISMA, Cochrane-Handbuch | Publikation |
| ↪ DIN EN ISO 14155-1 Anhang A | nächsten Prüfplan |
| ↪ IQWiG-Methoden | HTA, G-BA |

↪ Studien

↪ Langzeitbeobachtung

↪ Register

↪ Vergleichsstudien zwecks Kostenerstattung

↪ Meldesystem

(Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung - MPSV)

↪ Jährlich aktualisierte Zusammenfassungen und Bewertungen

93/42/EWG Anhang I, Abschnitt I A Ziff. 1:

↪ Risikoanalyse, -bewertung, -beherrschung
sind grundlegende Anforderungen an Medizinprodukte

DIN EN ISO 14971:2009:

Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte

↪ Teil des Qualitätsmanagements (DIN EN ISO 13485) des Herstellers

↪ Gesamter Lebenszyklus des MP

↪ Risikoanalyse, Rest-Risiken

↪ Risikobewertung

↪ Risiken, Gegenanzeigen, Warnhinweise

↪ Gehören in die Gebrauchsanweisung (EN 1041)

Hersteller (MPG § 5: Verantwortlicher für erstmaliges Inverkehrbringen) hat Sicherheitsbeauftragten (MPG § 30: 2 Jahre Erfahrung, Hochschulausbildung)

↪ zum Sammeln, Bewerten, Melden von Risiken

↪ für korrektive Maßnahmen

↪ systematische Rückrufe

↪ Melden von SAE (in Prüfungen) und Vorkommnisse (sonst)

↪ Risikobewertung für BOB

In Prüfungen: alles oben genanntes in Sponsor-Verantwortung

Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs):

System Organ Class	Study device	Comparator	Code unbroken
Preferred Term			
Atrial disorders	1	0	0
Atrial fibrillation	1	0	0
Vascular disorders	1	0	1
Right lower extremity ischemia, requiring PTA, stent, amputation	0	0	1
Hypotension	1	0	0
Investigations	1	0	0
Elevated alanin transaminase	1	0	0
Neoplasms, benign, malignant, and unspecified	0	0	1
Prostate cancer	0	0	1
Eye Disorders	1	0	0
...			

aus MedDRA

Vortrag 6

Abschluss einer klinischen Prüfung

Dieser Vortrag wurde erarbeitet von

Dr. Reinhard Vonthein

Zentrum für Klinische Studien Lübeck
Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
Universität zu Lübeck
E-Mail: reinhard.vonthein@imbs.uni-luebeck.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
Fax: +49 (03) 31 01 19 99 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 > 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) 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.