

Vortrag 5

## Durchführung einer klinischen Studie

---

Tagesseminar

Klinische Prüfung und klinische Bewertung von Medizinprodukten

ausgearbeitet von

**Dr. Steffen P. Luntz**

Facharzt für Anästhesiologie

Leiter des Koordinierungszentrums für Klinische Studien Heidelberg

## Durchführung einer klinischen Studien

### ↪ Prüfzentren

↪ Anforderungen

↪ Aufwand

### ↪ Aufklärung & Einwilligung

### ↪ Maßnahmen zur Qualitätssicherung

↪ Monitoring, Audit, Inspektion

### ↪ Überwachung der Sicherheit

↪ SUE Reporting

## Problem

30 % der Zentren rekrutieren **keinen** Patienten

↪ sind aber voll geschult und regulativ vorbereitet (Ek Votum etc.)

30 % rekrutieren nur **einen** oder zwei Patienten

↪ machen aber alle „Anfänger“-Fehler (untere Lernkurve)

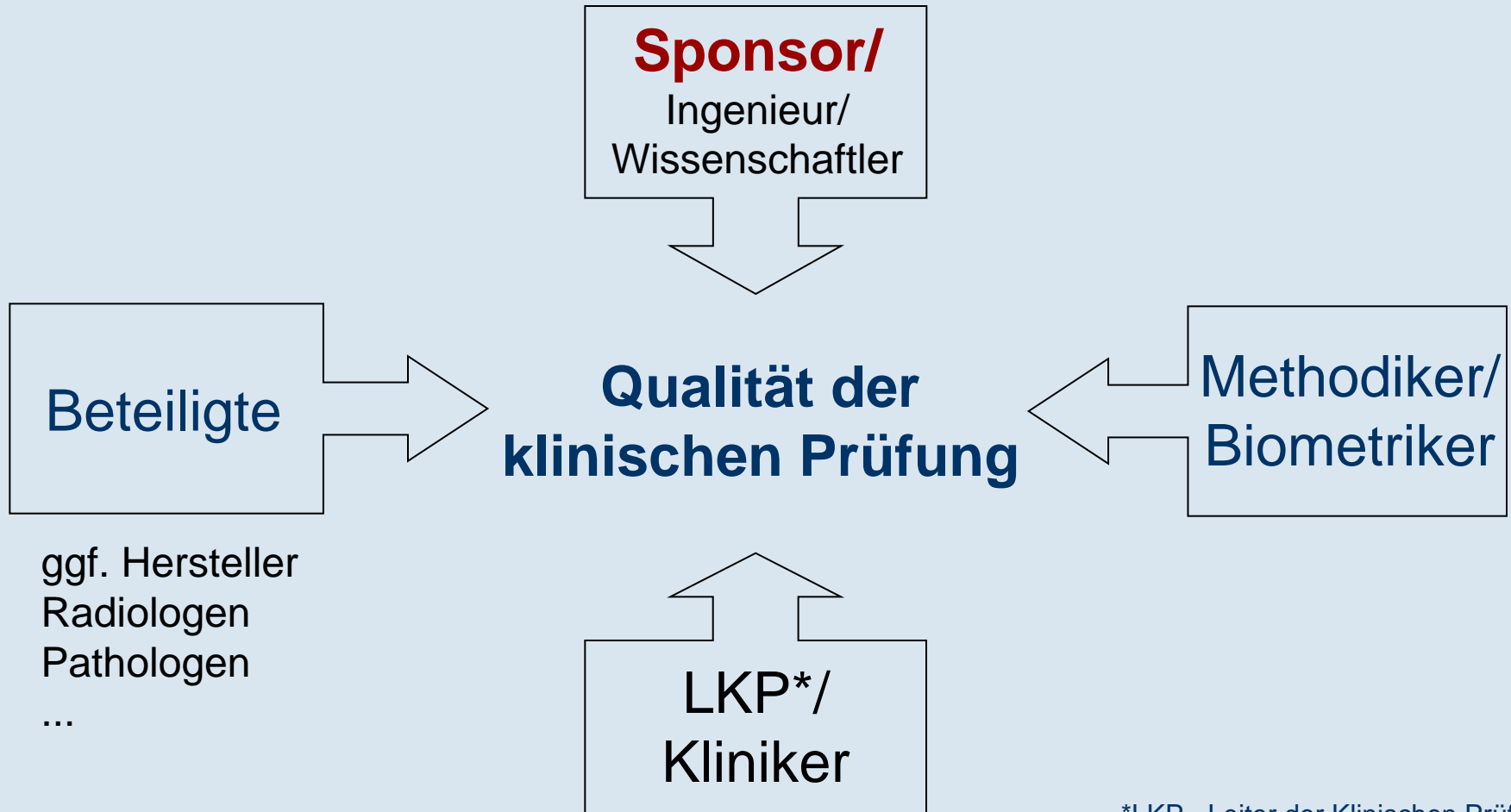
↪ benötigen den vollständigen Support bzgl. Qualitätssicherung, Archivierung etc.

(nur) 40 % rekrutieren **effektiv** und routiniert

↪ und tragen so zum Erfolg der Studie bei



## Teamarbeit



\*LKP - Leiter der Klinischen Prüfung



## Grundausrüstung\*

### Personal

- ↪ Klinische Prüfer, Study Nurse
- ↪ Qualifiziert und identifizierbar, LKP\*\* – mind. 2 Jahre Erfahrung

### Raum

- ↪ Büro u. Behandlung
- ↪ Lager-, Kühlkapazität, ...
- ↪ Zugriffsschutz auf Prüfprodukt

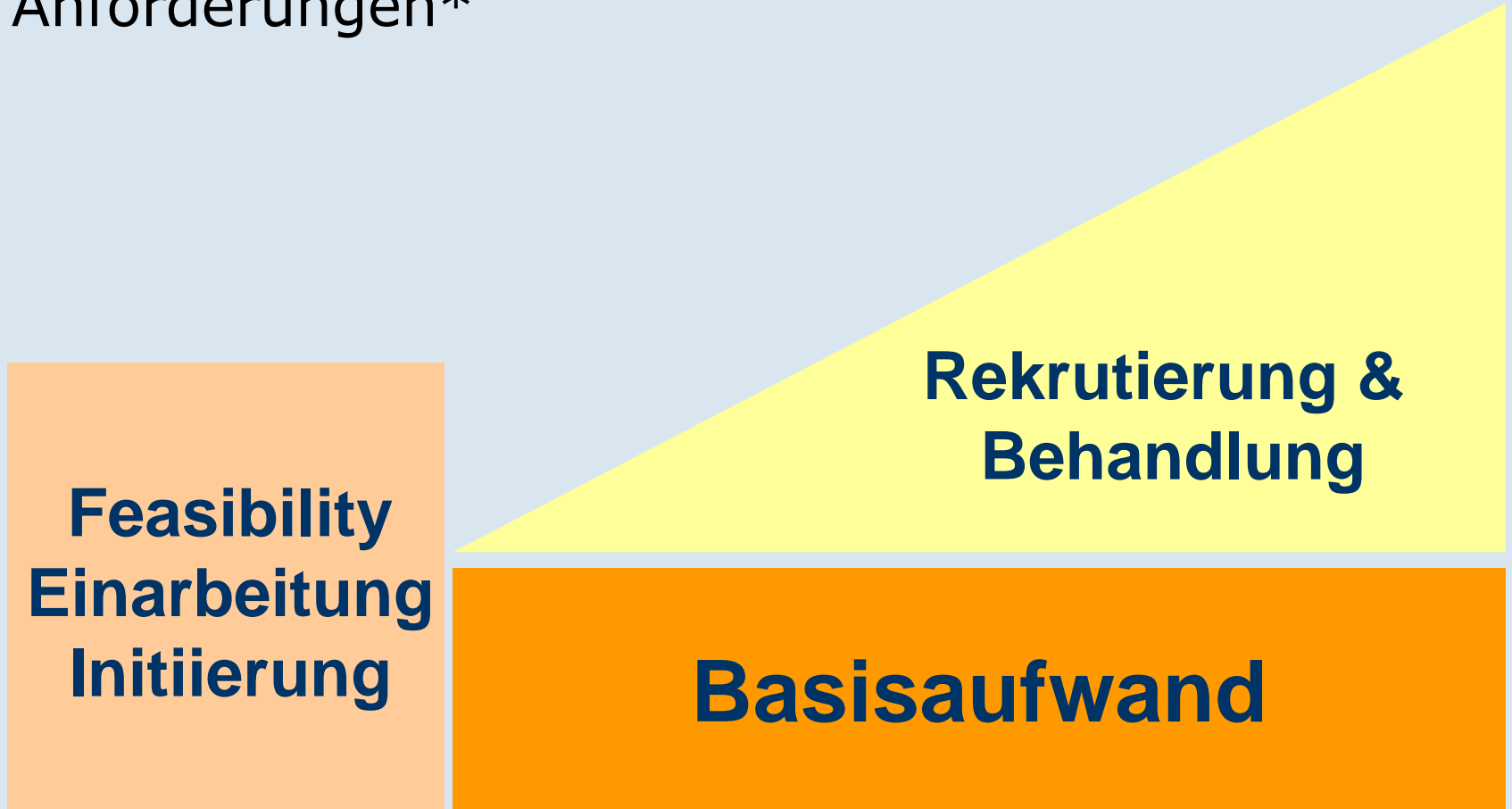
### Infrastruktur

- ↪ PC + Internet, Fax, Telefon etc.
- ↪ Pat. Akten, inkl. Archivierungskonzept

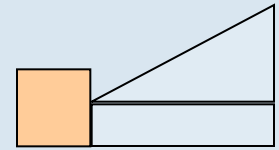
\*) z.B. nach ISO 14155:2011, 9 / MPKPV §§ 5, 9

\*\*\*) LKP - Leiter der Klinischen Prüfung, MPG §3 Nr. 24

Anforderungen\*



nach \*ISO 14155:2011, 9



## Einarbeitung

### Sichtung (Kurz-)Protokoll (CIP)

- ↪ Anforderungen, Erwartungen, Ausstattung

### Abgleich mit (eigenen) Möglichkeiten

- ↪ Passendes Therapiekonzept? (Erfahrung nach MPKPV § 9 (2))
- ↪ Sichtung Patientenpool (nach \*ISO 14155:2011, 9.3a)
- ↪ Aufwand (technisch, zeitlich)
- ↪ Personal (Qualifikation & Verfügbarkeit)

### Schnittstellen, andere Abteilungen?

- ↪ Abstimmung

\*CIP – Clinical Investigational Plan



## Schulungsbedarf?

Fehlende Erfahrungen? **oft produktspezifisch**

- ↳ umfangreiche Einweisung
- ↳ ggf. handwerkliche Schulung
  - ↳ Vermeidung von Fehlbedienung
  - ↳ richtiges Produkthandling und -dokumentation
  - ↳ Definition von „Komplikationen“ inkl. produktspezifischer Probleme

...

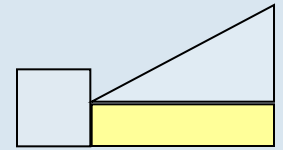


## Bsp. Innovativ zu implantierende Hüftendoprothese

- Stufe 1: Abfrage der Erfahrung Hüft-Chirurgie, bisher verwendeter Produkte  
Fachliche Bewertung zur Übertragbarkeit auf Handling des neuen Produktes
- Stufe 2: Studientreffen  
breite Abstimmung Protokoll und OP-Verfahren  
Training der Methoden und Materialien  
(Phantom, Tiermodell möglich?)  
Standardisierung der Methoden (Manual)
- (Stufe 3: OP-Schulung an Leichen)
- (Stufe 4: 1. OP gemeinsam mit (Produkt-) erfahrenem Operateur  
Problem: (rechtzeitige) Verfügbarkeit, Akzeptanz)



## Basisaufwand, laufend



Screening

Kommunikation

↳ extern, intern, ggf. interdisziplinär

Dokumentation, Logs

Berichte (Versand und Empfang)

↳ Status, e-Mails, Sicherheitsberichte, Newsletter

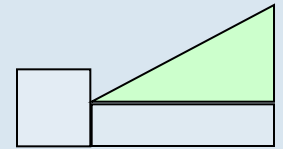
ggf. Amendments, Stati für EK

↳ Prüferwechsel

Abrechnung



## Durchführung



Kick off:

↪ Prüfplan unterschrieben, EK\*- und ggf. BOB\*-Zustimmung

Aufklärung & Einwilligung

Planung der Visiten

↪ zeitlich & inhaltlich

Durchführung (nach ISO 14155:2011, 9.6)

↪ nach Protokoll, inkl. Zeitvorgaben

**Routineversorgung**

**+ Studienbedingte V.**

**= Vollständige Daten**

↪ zeitnahe Dokumentation (Akte (Quelldaten) & CRF\*)

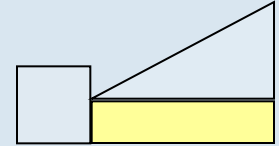
Monitoring & Queries,

↪ ggf. Audits, Inspektionen

\*EK = Ethikkommission, BOB = Bundesoberbehörde  
CRF – Case Report Form



## Studienabschluss\*



Abschluss Doku, inkl. Queries

Close Out Visit

↳ Vor-, Nachbereitung & Teilnahme

Abrechnung, Verwaltung

(Investigator Meeting)

Archivierung

Freigabe von Berichten\*

nach \*ISO 14155:2011, 7.2



## Budgetplanung



## Durchführung einer klinischen Studien

### ↩ Prüfzentren

↩ Anforderungen

↩ Aufwand

### ↩ Aufklärung & Einwilligung

### ↩ Maßnahmen zur Qualitätssicherung

↩ Monitoring, Audit, Inspektion

### ↩ Überwachung der Sicherheit

↩ SUE Reporting

## Aufklärung

- ↪ durch Arzt bzw. Zahnarzt (MPG § 20 (1) 2)
- ↪ schriftlich und mündlich
- ↪ umfassend und ehrlich

## Einwilligungserklärung

- ↪ schriftlich vor Durchführung von Studienmaßnahmen
- ↪ vom Teilnehmer selbst unterschrieben und datiert

Regeln dienen dem Schutz aller Beteiligten. Die Einhaltung der „gesetzlichen“ Vorgaben wird häufig überprüft.

nach \*ISO 14155:2011, 4.7, 9.5



Der Patient muss mindestens wissen:

Was sein **Nutzen** ist.

Was sein **Risiko** ist.

Was sein **Aufwand** ist.

- ↪ schriftliche und mündliche Aufklärung
- ↪ Freiwilligkeit der Teilnahme, Widerrufsrecht
- ↪ Erklärung zum Datenschutz
  - ⇒ **optisch hervorheben**
- ↪ Versicherung und Versicherungsbedingungen
- ↪ Erklärung des aufklärenden Arztes



## Zeitpunkt der Aufklärung

**Vor jeglichen studienbezogenen Maßnahmen,  
d.h. auch vor dem Screening!**

Wichtig:

aktuelle Version der Dokumente verwenden

## Durchführung einer klinischen Studien

### ↪ Prüfzentren

↪ Anforderungen

↪ Aufwand

### ↪ Aufklärung & Einwilligung

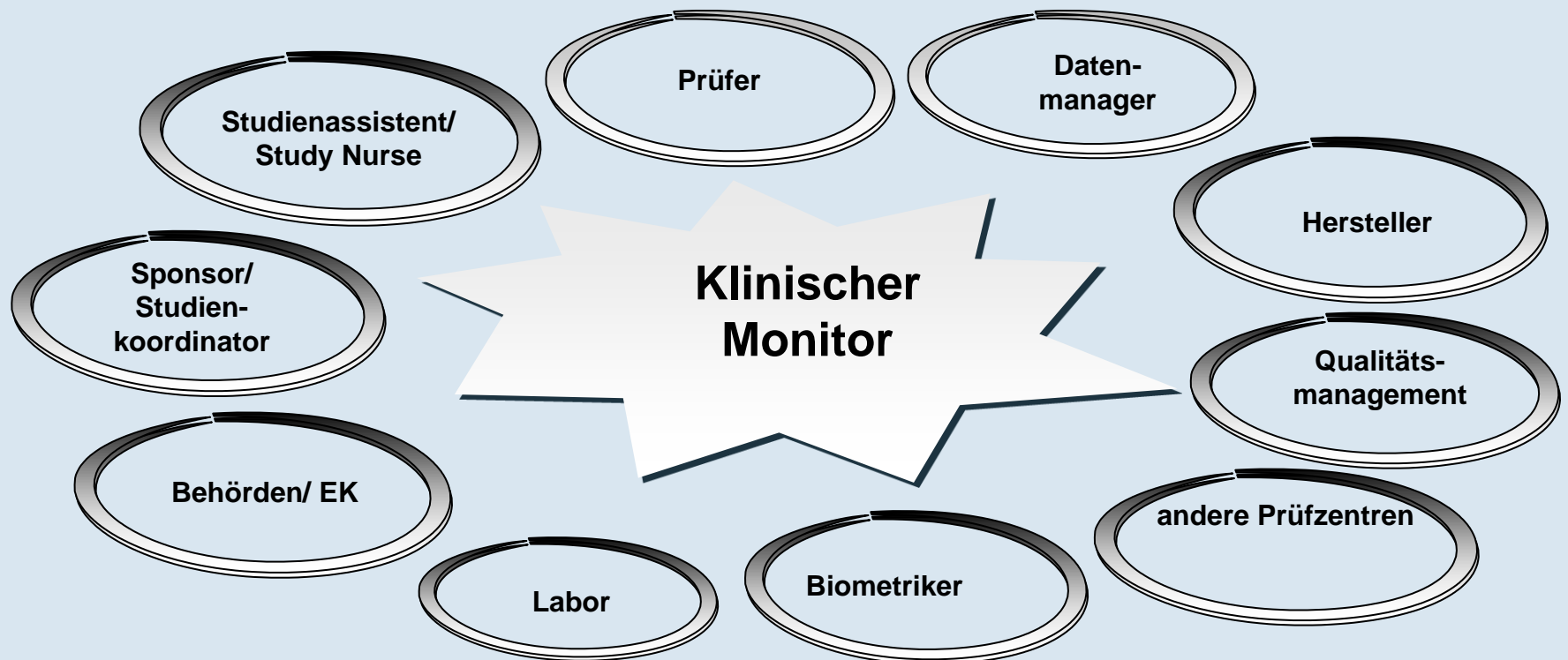
### ↪ Maßnahmen zur Qualitätssicherung

↪ Monitoring, Audit, Inspektion

### ↪ Überwachung der Sicherheit

↪ SUE Reporting

Eine vom Sponsor bestimmte Person, die für die Bewertung der Einhaltung des klinischen Prüfplans durch den Prüfer und für die Überprüfung der Quelldaten verantwortlich ist. (Details in \*ISO 14155:2011, 8.2.4)



## Element der Qualitätskontrolle\*

- ↪ **Unterstützt**  
das Prüfzentrum bei der Durchführung der Studie gemäß aller geltenden Regularien
- ↪ **Überprüft**  
ob die Studie gemäß der Prüfplanvorgaben durchgeführt wird
- ↪ **Schützt**  
den Patienten
- ↪ **Sichert**  
die Datenqualität

\*gefordert nach ISO 14155:2011, 8.2.4

## regelmäßiger Monitorbesuch\*

- ↪ Überprüfung der Vollständigkeit der Studiendokumente
- ↪ Originaldatenabgleich (Source Data Verification)
- ↪ Überprüfung der CRFs auf Korrektheit, Vollständigkeit, Plausibilität
- ↪ Überprüfung SUE\*\* (Meldung, Vollständigkeit, Fristen)

### Dokumentation

- ↪ Schriftlicher Bericht (für Sponsor)
- ↪ To Do Liste (für Zentrum)

\*\*SUE – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

nach \*ISO 14155:2011, 8.2.4.5

- ↪ systematische und unabhängige Überprüfung von Aktivitäten und Dokumenten
- ↪ Verantwortung des Sponsors
- ↪ auf Veranlassung des Sponsors
- ↪ durch (vom Studienteam) **unabhängige** und dazu qualifizierte Personen
- ↪ Erkennen systematischer Fehlerquellen und -ursachen → Maßnahmen zu ihrer Beseitigung

nach \*ISO 14155:2011, 6.11

Inspektionen sind dem Audit analoge Überprüfungen durch zuständige Behörden

auf Initiative der Behörden

- ↪ Landesbehörden:
- ↪ Schutz der Teilnehmer → bei laufenden klin. Studien
- ↪ BOB (Bundesoberbehörde):
- ↪ Produkt-bezogene Inspektionen → retrospektiv

Bei Sponsoren, Prüfzentren, CRO's, Laboren etc.



## Bewertung der Feststellungen

Bewertet wird der Einfluss der Findings

↳ auf **Rechte, Sicherheit oder Wohlergehen der Studienteilnehmer**  
und/oder

↳ die **Qualität und Integrität der Daten**

### **Geringfügige Feststellung (minor):**

↳ Kein negativer Einfluss, aber entgegen der erwarteten Praxis.

### **Schwerwiegende Feststellung (major):**

↳ Negativer Einfluss ist vorstellbar.

### **Kritische Feststellung (critical):**

↳ Negativer Einfluss ist gegeben.



## Häufige Findings

**Prüfplan** nicht eingehalten,  
z.B. Ein- und Ausschlusskriterien verletzt, Verblindung wird unterlaufen, Zeitfenster für Visiten, fehlende Zwischenauswertung, kein DSMB initiiert

**Aufklärung und Einwilligung** nicht gemäß (gesetzlicher) Vorgaben  
z.B. falsche Version, Datum nicht eigenhändig, unterschiedliche Daten, Nicht-Vorhandensein

**Dokumentation** zu Patienten unzulänglich  
→ Nachvollziehbarkeit nicht gegeben  
Dokumentation zu **Prüfprodukt** unzulänglich,  
z.B. Verwendung des Produkts für Nicht-Studienpatienten



## Häufige Findings

Meldeverpflichtungen von **schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** nicht eingehalten

→ Gesetzesverstoß; möglicherweise Gefährdung der Sicherheit

**Delegation** von Aufgaben nicht dokumentiert oder unzulänglich

→ Studiendurchführung nicht gem. Prüfplan, Sicherheit fraglich

**Leitung** durch den Hauptprüfer nicht angemessen,  
z.B. fehlende Berichtslinien

## Durchführung einer klinischen Studien

### ↪ Prüfzentren

↪ Anforderungen

↪ Aufwand

### ↪ Aufklärung & Einwilligung

### ↪ Maßnahmen zur Qualitätssicherung

↪ Monitoring, Audit, Inspektion

### ↪ Überwachung der Sicherheit

↪ SUE Reporting



Differenzierte Aktivitäten zur **Entdeckung, Beurteilung, sowie zum Verständnis** und zur **Vorbeugung** von potentiellen Gefahren durch das Medizinprodukt

**Ziel:**

Verbesserung der Sicherheit in der Klinischen Prüfung durch (gemeinsames) Analysieren und Abwehren von Risiken

u.a. nach ISO 14155:2011, 9.8

## SUE\* in genehmigungspflichtiger klinischer Prüfung (gemäß MPSV §2 (5))

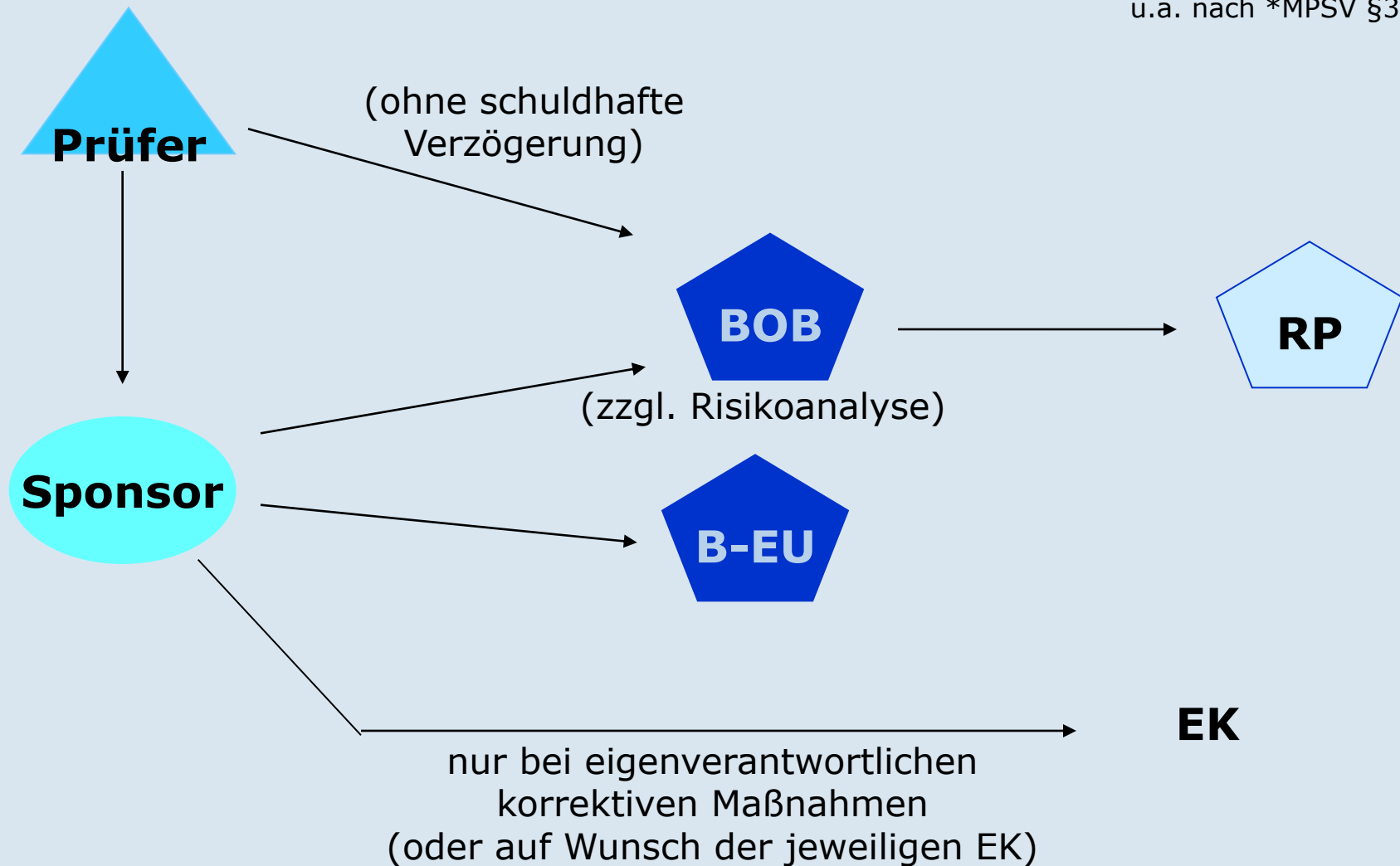
- ↪ Ungewolltes Ereignis;
- ↪ Tod, oder schwerwiegende Verschlechterung\*
- ↪ Keine Berücksichtigung der Kausalität;
- ↪ Führt mittelbar oder unmittelbar zum Tod oder zu schwerwiegender Gesundheitsverschlechterung;
- ↪ Betroffen ist Patient, Anwender oder Dritter;
- ↪ Betrifft auch hypothetische Fälle („geführt haben könnte oder führen könnte“).

\*weiterführende Definitionen auch in ISO 14155:2011, 3.x

SUE – Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (3.37)

SADE – Serious Adverse Device Effekt (3.36)

USADE – Unanticipated Serious Adverse Device Effekt (3.42)



BOB – Bundesoberbehörde; B-EU – weitere ausländische BOB; RP – Regierungspräsidien, Landesbehörden; EK – Ethikkommission(en)

Die Teilnahme an einer Klinischen Prüfung als Studienzentrum bedeutet hohe Verantwortung an

- ↪ die eigene Person (Rolle?)
- ↪ das Prüfzentrum
- ↪ die sachgerechte Verwendung des Produkts
- ↪ die lückenlose Begleitung von Patienten & (doppelte) Dokumentation nach Prüfplan
- ↪ die aufmerksame und vorausschauende Bewertung von Problemen

Das alles (ver-) braucht viel Zeit und qualifiziertes Personal!



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**







## Einwilligungsunfähigkeit

### Studienanforderungen:

- ↳ persönlicher Nutzen gefordert
- ↳ Maßnahme muss potentiell geeignet sein, persönlich
  - ↳ das Leben zu retten,
  - ↳ die Gesundheit wieder herzustellen oder
  - ↳ das Leiden zu erleichtern



## Einwilligungsunfähigkeit

Es entscheiden...

↳ für Minderjährige:

↳ der/die gesetzliche(n) Vertreter  
(i.d.R. **beide** Sorgeberechtigten)

↳ für Erwachsene:

↳ der bestellte Betreuer bzw. gesetzliche Vertreter  
(Vormundschaftsgericht)

↳ zunehmend der Bevollmächtigte  
(nach Vorsorgevollmacht)

↳ für gefährliche medizinische Maßnahmen

↳ Vormundschaftsgericht  
(Betreuer/ Bevollmächtigter reicht nicht)

## Einschluss in Notfallsituationen

### Mutmaßlicher Wille?

- ↳ erfragen, respektieren und dokumentieren

- ↳ Patientenverfügung meist nicht hilfreich

### ggf. Individualregelungen

- ↳ 2. unabhängiger, aber Indikations- erfahrener Arzt

- ↳ Fokus: Bestätigung Nf-Situation, Schutz des Patienten

- ↳ richterlicher Entscheid mit nachfolgender Eilbetreuung  
(Heidelberger Verfahren Steiner et al. DMW 2008; 133:787ff)

**Immer gefolgt von schnellst möglicher Einholung  
des Informed Consent**

## Vortrag 5

# Durchführung einer klinischen Studie

---

Dieser Vortrag wurde erarbeitet von

**Dr. Steffen P. Luntz**

Facharzt für Anästhesiologie

Leiter des Koordinierungszentrums für Klinische Studien Heidelberg

E-Mail: [steffen.luntz@med.uni-heidelberg.de](mailto:steffen.luntz@med.uni-heidelberg.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.