

# **Klinische Bewertung und Klinische Prüfung von MP nach MEDDEV 2.7.1 und EN ISO 14155 & (MPKPV)**

**AGAH-Workshop**

**Dr. Norbert Clemens**

1

## **Themenübersicht**

- Änderung der Richtlinie
- Klinische Bewertung nach MEDDEV 2.7.1
- Gute Klinische Praxis nach EN ISO 14155-1 und 14155-2
- MPKPV (Verabschiedung im Mai 2010)

2

Änderung 93/42/EWG durch RL 2007/47/EG  
Annex X: Klinische Bewertung



Allgemeine Bestimmungen

1.1 Der Nachweis, dass die im Anhang I Abschnitte 1 und 3 genannten merkmals- und leistungsrelevanten Anforderungen von dem Produkt bei normalen Einsatzbedingungen erfüllt werden, sowie die Beurteilung von unerwünschten Nebenwirkungen und der Annehmbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [...], **müssen generell auf der Grundlage klinischer Daten erfolgen.** [...]

3

Änderung 93/42/EWG durch RL 2007/47/EG  
Annex X: Klinische Bewertung



Allgemeine Bestimmungen

1.1.1 entweder einer kritischen Bewertung der einschlägigen, derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Literatur über Sicherheit, Leistung, Auslegungsmerkmale und Zweckbestimmung des Produktes; dabei

- *wird die Gleichartigkeit des Produkts mit dem Produkt nachgewiesen, auf das sich die Daten beziehen, und*
- *belegen die Daten in angemessener Weise die Übereinstimmung mit den einschlägig grundlegenden Anforderungen*

1.1.2 oder einer kritischen Bewertung der **Ergebnisse sämtlicher durchgeführten klinischen Prüfungen;**

1.1.3 oder einer kritischen Bewertung der kombinierten klinischen Daten gemäß 1.1.1 und 1.1.2

4

## Kernaussagen der geänderten Richtlinie



- Für alle MP muss eine klinische Bewertung erstellt und ständig aktualisiert werden
- Basis der Bewertung sind **klinische Daten** aus klinischen Studien und aus der Marktüberwachung
- Klinische Studien sind erforderlich, wenn für ein MP Daten nicht verfügbar sind, insbesondere bei risikoreichen Produkten der Klasse III oder bei Implantaten

5

## Kernaussagen der geänderten Richtlinie



- Bei Bezugnahme auf andere klinische Daten von vergleichbaren Produkten (predicate device) muss die Vergleichbarkeit überzeugend belegt werden. Ist dies nicht möglich, müssen die klinischen Daten mit den eigenen MP erhoben werden
- Anzuwendende Normen:
  - MEDDEV 2.7.1 (Klinische Bewertung)
  - MEDDEV 2.12.2 (Post-Marketing Überwachung)
  - EN ISO 14155-1 und -2 (Klinische Prüfung, in Revision)

6

## MEDDEV 2.7.1: Inhalte

- Einleitung, Definitionen, Daten des Herstellers zum MP (1 – 4.1)
- Wirksamkeit und Sicherheit, Risikobewertung, Risikomanagement (4.2)
- Klinische Bewertung auf Basis von Literatur (4.3)
  - Anforderungen an die Methoden
  - Anforderungen an die kritische Bewertung der Literatur
- Klinische Bewertung auf Basis von klinischen Prüfungen (4.4)
  - Erfordernis klinischer Prüfungen
  - Durchführung klinischer Prüfungen (Methodik)
  - Dokumentation
  - Weitere Anforderungen
  - Auswertung klinischer Prüfungen
- Rolle der benannten Stelle bei der klinischen Bewertung (5 - 6)

7

## MEDDEV 2.7.1: Definition “klinische Daten”

- Ergebnisse klinischer Studien mit einem zu zertifizierenden MP
- Ergebnisse klinischer Studien mit CE gekennzeichneten MP
- Literaturdaten = predicative device
- Dokumentation aus der Marktüberwachung (PMS)
  - Zahl der verkauften MP in einem Zeitraum
  - Zahl der Reklamationen in diesem Zeitraum
    - Zahl der Vorkommnisse/Nebenwirkungen
    - Art der Vorkommnisse/Nebenwirkungen
    - Meldungen an Bundesoberbehörde

8

## MEDDEV 2.7.1: Risikoanalyse



- Im Rahmen der Konformitätsbewertung ist die Durchführung einer Risikoanalyse mit folgendem Risikomanagement zwingend vorgeschrieben
- Die Risikobewertung erfolgt auf der Basis der **EN ISO 14791:2007 Medizinprodukte: Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte**
- Die Risikoanalyse ermöglicht eine Abschätzung des Umfangs erforderlicher klinischer Daten und führt zu einer Entscheidung, ob klinische Studien für ein neues MP notwendig sind
- Weitere anwendbare Normen bei der Risikoanalyse sind z.B. EN 60601-1-4 (Software-Risiken, Computerstörungen), EN ISO 10993 (biologische Risiken)

9

## MEDDEV 2.7.1: Umsetzung



Erstellung eines klinischen Bewertungsplans

*“A protocol for the identification, selection, collation and review of relevant studies should be written and preferably be based on recognised practice for systematic review of literature.”*

10

## MEDDEV 2.7.1: Inhalte klinischer Bewertungsplan



1. Unterschriften der Verantwortlichen
2. Einleitung
3. Beschreibung, Klassifizierung und Zweckbestimmung des MP
4. Methodik der klinischen Bewertung
  1. Quellen der systematischen Literaturrecherche
  2. Identifizierung und Bewertung von predicative devices
  3. Bewertung der Aussagekraft der Literatur
  4. Daten aus der Marktüberwachung
  5. Bewertung der Vollständigkeit der Daten
  6. Bewertung Nutzen-Risiko-Verhältnis
5. Klinischer Bewertungsbericht
6. Literaturangaben

11

## MEDDEV 2.7.1: Quellen der Bewertung



- Firmenarchiv (interne Berichte und Dokumente)
- Buchhandel (auch Internet)
- Wissenschaftliche Bibliotheken
- Dissertationen
- Datenbanken
- Dokumente aus Normungsgremien
- Einzelfallbeschreibungen (niedriger Evidenzgrad)
- Produktbeschreibungen (niedriger Evidenzgrad)

12

## Systematische Recherche



### Klinische Aspekte

- Zweckbestimmung oder Indikation
- Anwendung an gleichem Ort
- Anwendung bei vergleichbarer Population
- Vergleichbares Risikopotential

### Dokumentation der Recherche

13

## Inhaltliche Anforderungen klinischer Bewertungsbericht



- Expertise des Autors
- Zweckbestimmung und Indikation(en)
- Eindeutige Abschlussbewertung
- Literaturdaten müssen umfassend und evidenzgraduiert sein
- MP muss current medical practice entsprechen

14

## Erfordernis klinischer Prüfung(en)

- Völlig neuartiges MP
- Änderung eines existierenden MP
- Nutzung in neuer Indikation
- Addition neuer Substanzen
- Längere Anwendungsdauer
- Nicht ausreichende Literaturbasis vorhanden



15

## GCP-Norm für klinische Prüfungen mit MP

Die international verbindliche GCP-Norm  
**EN ISO 14155 Clinical investigation of medical  
devices for human subjects**

wurde 2003\* in Kraft gesetzt und besteht aus zwei  
Teilen:

EN ISO 14155-1:2003 General requirements

EN ISO 14155-2:2003 Clinical investigation  
plans

\* Hinweis: Neuer Entwurf ISO/DIS 14155:2009



16

## Zielsetzung EN ISO 14155



- Die beiden Teile (42 Seiten) beschreiben die Anforderungen an Planung, Methodik und Qualitätssicherung von klinischen Prüfungen mit MP für alle Phasen der Entwicklung
- Die Norm ist äquivalent zu ICH-GCP und der Direktive 2001/20/EC
- Die Revision 2009 soll die beiden Teile zusammenfassen und aktualisieren

17

## Grundsätze EN ISO 14155



- Vor Beginn von klinischen Prüfungen müssen SOPs vorliegen, die alle Tätigkeiten im Rahmen der Prüfungen beschreiben
- Ein teilweises oder komplettes Fehlen von SOPs verstößt gegen die Anforderungen der Norm

18

## Inhalte EN ISO 14155-1, Kap. 1



### Festlegung allgemeiner Anforderungen

- Schutz der beteiligten Versuchspersonen
- Sicherstellung einer wissenschaftlich korrekten Durchführung
- Unterstützung von Sponsor, Monitor, Prüfer, Ethikkommission, Behörden und den am Konformitätsbewertungsverfahren beteiligten Institutionen

19

## Inhalte EN ISO 14155-1, Kap. 1



- Anforderungen an die Organisation, Durchführung, Überwachung, Datenerfassung, Auswertung und Dokumentation einer klinischen Prüfung damit eine zuverlässige Bewertung der Leistungsfähigkeit und Nebenwirkungen unter „normalen klinischen Anwendungsbedingungen“ möglich ist

20

## Inhalte EN ISO 14155-1, Kap. 4



- Zur Begründung einer klinischen Prüfung und des Studiendesigns muss eine Literaturübersicht über veröffentlichte Daten erstellt werden
- In Anhang A befindet sich eine Anleitung für die Erstellung von Literaturübersichten

21

## Inhalte EN ISO 14155-1, Kap. 5



### Ethische Grundlagen

- Einhaltung der Deklaration von Helsinki
- Verbot einer unangemessenen Beeinflussung oder von Anreizen von Beteiligten
- Vorhandensein einer Probandenversicherung
- Festlegung der Verantwortlichkeiten

22

## Inhalte EN ISO 14155-1, Kap. 6



- Schriftliche Vereinbarungen mit allen Beteiligten
- Qualifikationsnachweise (Prüfärzte, CROs)
- Erstellung klinischer Prüfplan gem. Teil 2
- Datenschutzvorgaben
- Beginn einer klinischen Prüfung, nachdem
  - Prüfplan von allen Beteiligten unterschrieben wurde
  - Ein positives Votum der Ethikkommission(en) vorliegt
  - Eine Anzeige/Genehmigung der zuständigen Behörde(n) vorliegt

23

## Inhalte EN ISO 14155-1, Kap. 6



- Patienteninformation und schriftliche Einwilligung (dies wird auf 3 Seiten der Norm ausführlich beschrieben)
- Abbruchkriterien mit Informationspflichten des Sponsors
- Kontrolle der Dokumente, Daten und CRFs
- Berichtspflicht aller Studienergebnisse
- Offenlegungspflicht von Quelldaten
- Prüfarzt muss Monitoring und Audit zulassen

24

## Inhalte EN ISO 14155-1, Kap. 7

- Handbuch des klinischen Prüfers (IB)
  - Enthält detaillierte Angaben zu
    - Literatur, Produktbeschreibung, Materialien, Wirkmechanismus, Sicherheitsprofil, präklinischen Untersuchungen, Risikoanalyse
- Vorgegebene Dokumente
  - Prüfplan
  - Liste der Prüfzentren (Qualifikationsnachweise)
  - Verträge
  - Patienteninformation/Einwilligung
  - CRFs
  - Korrespondenz mit Ethikkommission(en) und Behörd(en)
  - Probandenversicherung
  - Meldeformulare für (S)AEs

25

## Inhalte EN ISO 14155-1, Verantwortlichkeiten

- Kapitel 8 beschreibt die Verantwortlichkeiten des Sponsors
- Kapitel 9 beschreibt die Verantwortlichkeiten des Monitors
  - Monitor ist der primär Verantwortliche für die Qualitätssicherung!
- Kapitel 10 beschreibt die Verantwortlichkeiten des Prüfers

26

## Inhalte EN ISO 14155-1, Schlussbericht



- Erfordernis eines schriftlichen Berichts (auch bei vorzeitig beendeten Studien)
- Deutliche Analogien zu ICH E3
- Muster-Inhaltsverzeichnis in Anhang C

27

## Inhalte EN ISO 14155-2



- Gültig für alle klinischen Prüfungen von MP gem. MDD 43/42/EWG und AIMD 90/385/EWG
- Anwendung in Verbindung mit EN ISO 14155-1
- Keine Gültigkeit für in-vitro-Diagnostika

28

## Inhalte EN ISO 14155-2

- Klinischer Prüfplan
- Allgemeine Angaben
- Beschreibung des Prüfproduktes
- Wissenschaftliche Begründung der Studie
- Ziele der klinischen Prüfung
- Studiendesign
- Statistische Planung
- Abweichungen vom Prüfplan
- Änderungen des Prüfplans
- Unerwünschte Ereignisse
- Vorzeitige Beendigung/Abbruch
- Publikationserfordernis
- Prüfbögen (Anleitung in Anhang A)



29

## MPKPV

### **Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten und zur Änderung medizinprodukterechtlicher Vorschriften**

#### **Artikel 1**

### **Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten**



30

## Anwendungsbereich

- (1) Die Verordnung gilt für klinische Prüfungen und genehmigungspflichtige Leistungsbewertungsprüfungen gemäß den §§ 20 bis 24 des Medizinproduktegesetzes, deren Ergebnisse verwendet werden sollen zu:
1. der Durchführung eines Konformitätsbewertungsverfahrens gemäß der Medizinprodukteverordnung,
  2. der Durchführung eines Konformitätsbewertungsverfahrens mit einem Medizinprodukt, das die CE-Kennzeichnung tragen darf, zur Erlangung einer neuen Zweckbestimmung, die über die der CE-Kennzeichnung zugrunde liegende Zweckbestimmung hinausgeht, oder
  3. der Gewinnung und Auswertung von Erfahrungen des Herstellers bezüglich der klinischen Sicherheit und Leistung eines Medizinproduktes, das die CE-Kennzeichnung tragen darf, sofern zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt werden.

31

## Kennzeichnung

- (1) Medizinprodukte, die für klinische Prüfungen bestimmt sind, müssen, mit Ausnahme von Medizinprodukten gemäß § 1 Absatz 1 Nummer 3, den Hinweis „nur für klinische Prüfungen“ tragen; Produkte für Leistungsbewertungszwecke den Hinweis „nur für Leistungsbewertungszwecke“.
- (2) Die Kennzeichnung muss den Schutz der Probanden, Anwender oder Dritter und die Rückverfolgbarkeit sicherstellen, die Identifizierung des einzelnen Medizinprodukts ermöglichen und eine ordnungsgemäße Anwendung des Medizinprodukts gewährleisten. [...]

32

## Antragsinhalte (1)

1. eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans oder [...] des Evaluierungsplans in deutscher Sprache, wenn der Plan nach Satz 1 in englischer Sprache vorgelegt wird,
2. die Beschreibung der vorgesehenen medizinischen Prozedur und Untersuchungsmethoden sowie eventueller Abweichungen von medizinischen Standards,
3. die präklinische Bewertung,
4. Informationen zur sicheren Anwendung des Medizinprodukts in deutscher Sprache,
5. eine Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken, Nachteile und Belastungen gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des Medizinproduktes für die Heilkunde und gegen den erwarteten Nutzen für die Probanden,

33

## Antragsinhalte (2)

6. eine Versicherung, dass das betreffende Medizinprodukt mit Ausnahme der Punkte, die Gegenstand der Prüfungen sind, den Grundlegenden Anforderungen gemäß § 7 des Medizinproduktegesetzes entspricht und dass hinsichtlich dieser Punkte alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit der Probanden, der Anwender sowie Dritter getroffen wurden,
7. einen Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der Probanden,
8. mit Gründen versehene ablehnende Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union [...],
9. eine Vollmacht für den vom Sponsor bestellten Vertreter nach § 20 Absatz 1 Satz 4 Nummer 1a des Medizinproduktegesetzes.

34

## Zusätzliche Inhalte für Ethikkommissionen

(3) Soweit nicht bereits in den Anlagen nach Absatz 2 Satz 1 enthalten, sind dem Antrag an die Ethik-Kommission zusätzlich beizufügen:

1. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, bezogen auf die beantragte Prüfung, insbesondere zu der vorhandenen personellen, räumlichen, apparativen und notfallmedizinischen Ausstattung sowie gegebenenfalls zur räumlichen Anbindung an ein Krankenhaus mit Notfallversorgung, ferner Angaben zu den in der Prüfstelle bereits durchgeführten, laufenden und geplanten klinischen Studien unter Angabe des Anwendungsbereiches,
2. die Angabe der beruflichen Qualifikation von Prüfern, die keine ärztliche oder zahnärztliche Berufsausbildung haben, sowie die Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von klinischen Prüfungen am Menschen oder zur Leistungsbewertungsprüfung qualifiziert, sowie Angaben zur notwendigen Qualifikation von sonstigen Personen, die die zu prüfenden Medizinprodukte im Rahmen der klinischen Prüfung anwenden,
3. Lebensläufe und, soweit erforderlich, geeignete Qualifikationsnachweise der Prüfer gemäß § 9,

35

## Bewertungsverfahren (1)

- (1) Die zuständige Ethik-Kommission bestätigt dem Sponsor und den beteiligten Ethik-Kommissionen innerhalb von **zehn Tagen** den Eingang des ordnungsgemäßen Antrags unter Angabe des Eingangsdatums. Wenn Unterlagen zum Antrag ohne Begründung hierfür fehlen oder der Antrag aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß ist, fordert die zuständige Ethik-Kommission den Sponsor auf, die von ihr benannten Formmängel zu beheben. Die Mitteilung enthält den Hinweis, dass der Lauf der Frist nach § 22 Absatz 4 Satz 1 des Medizinproduktegesetzes erst nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrages beginnt.
- (2) Die zuständige Ethik-Kommission führt das Bewertungsverfahren durch. Multizentrische klinische Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen, die im Geltungsbereich des Medizinproduktegesetzes von mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die zuständige Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Die Stellungnahmen müssen der zuständigen Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen. Darüber hinausgehende Anmerkungen einer beteiligten Ethik-Kommission müssen von der zuständigen Ethik-Kommission dokumentiert werden und können in deren abschließende Bewertung aufgenommen werden.

36

## Bewertungsverfahren (2)

- (3) Während der Prüfung des Antrags auf zustimmende Bewertung kann die zuständige Ethik-Kommission einmalig zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordern. Der Ablauf der Frist nach § 22 Absatz 4 Satz 1 des Medizinproduktegesetzes ist von der Anforderung bis zum Eingang der zusätzlichen Informationen gehemmt.
- (4) Die zuständige Ethik-Kommission überprüft, ob die ethischen und rechtlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Sie vergewissert sich, ob der Schutz der Probanden gewährleistet ist. [...]
- (5) Die zuständige Ethik-Kommission teilt dem Sponsor ihre Bewertung in Schriftform mit und übermittelt diese zeitgleich der zuständigen Bundesoberbehörde im Wege der Datenübertragung über das zentrale Erfassungssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information.

37

## Genehmigungsverfahren (1)

- (1) Die zuständige Bundesoberbehörde bestätigt dem Sponsor innerhalb von **zehn Tagen** den Eingang des ordnungsgemäßen Antrags unter Angabe des Eingangsdatums. In der Eingangsbestätigung ist auf die Frist nach § 22a Absatz 4 Satz 1 des Medizinproduktegesetzes, die Voraussetzungen für den Beginn des Fristablaufs und auf die Rechtsfolge hinzuweisen, die an den Fristablauf geknüpft ist. Wenn Unterlagen zum Antrag ohne Begründung hierfür fehlen oder der Antrag aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß ist, fordert die zuständige Bundesoberbehörde den Sponsor auf, die von ihr benannten Formmängel zu beheben. Die Mitteilung enthält den Hinweis, dass der Lauf der Frist nach § 22 Absatz 4 Satz 1 des Medizinproduktegesetzes erst nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrages beginnt.
- (2) Während der Prüfung des Antrags auf Genehmigung kann die zuständige Bundesoberbehörde einmalig zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordern. Der Ablauf der Frist nach § 22a Absatz 4 Satz 1 des Medizinproduktegesetzes ist von der Anforderung bis zum Eingang der zusätzlichen Informationen gehemmt.

38

## Genehmigungsverfahren (2)

- (3) Übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor in Schriftform mit Gründen versehene Einwände, ist hierbei auch auf die Frist nach § 22a Absatz 4 Satz 2 des Medizinproduktegesetzes, auf die an den Fristablauf geknüpfte Rechtsfolge sowie auf die verfügbaren Rechtsbehelfe hinzuweisen. Der Sponsor kann den Antrag innerhalb der Frist nach Satz 1 ändern, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen. In diesem Fall entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von 15 Tagen nach Eingang der Änderungen. Sie teilt dem Sponsor ihre Entscheidung in Schriftform mit und übermittelt diese zeitgleich der zuständigen Ethik-Kommission im Wege der Datenübertragung über das zentrale Erfassungssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information.

39

## Verfahren bei klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko

- (1) Für die folgenden Medizinprodukte kann der Sponsor bei der zuständigen Bundesoberbehörde eine Befreiung von der Genehmigungspflicht gemäß § 20 Absatz 1 Satz 2 des Medizinproduktegesetzes über das zentrale Erfassungssystem beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information beantragen:
1. Medizinprodukte der Klasse I,
  2. nicht-invasive Medizinprodukte der Klasse IIa,
  3. Medizinprodukte, die nach den §§ 6 und 10 des Medizinproduktegesetzes die CE-Kennzeichnung tragen dürfen und deren klinische Prüfung zusätzliche invasive oder andere belastende Untersuchungen beinhaltet, es sei denn, diese Prüfung hat eine andere Zweckbestimmung des Medizinproduktes zum Inhalt,
  4. In-vitro-Diagnostika, die für eine Leistungsbewertungsprüfung gemäß § 24 Satz 1 Nummer 1 und 2 des Medizinproduktegesetzes bestimmt sind.

40

## Anforderungen an Prüfer

(1) Prüfer und Hauptprüfer müssen entsprechend qualifizierte Ärzte oder Ärztinnen, bei für die Zahnheilkunde bestimmten Medizinprodukten entsprechend qualifizierte Zahnärzte oder Zahnärztinnen sein. Personen ohne ärztliche oder zahnärztliche Qualifikation dürfen als Prüfer oder Hauptprüfer tätig werden, sofern sie zur Ausübung eines Berufs berechtigt sind, der zu einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung qualifiziert. Der Nachweis der Qualifikation ist durch einen aktuellen Lebenslauf oder durch andere aussagefähige Dokumente zu erbringen.

(2) Die unter Absatz 1 genannten Personen müssen:

1. Erfahrungen im Anwendungsbereich des zu prüfenden Produktes besitzen sowie in dessen Gebrauch ausgebildet und eingewiesen sein,
2. mit den Grundzügen des Medizinprodukterechts, den rechtlichen und wissenschaftlichen Grundlagen von klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen sowie mit dem Prüfplan oder dem Evaluierungsplan und dem Handbuch des klinischen Prüfers vertraut sein und in die sich daraus ergebenden Pflichten eingewiesen worden sein.

## Durchführung der klinischen Prüfung (1)

- (1) Der Sponsor und der Prüfer stellen sicher, dass die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung in Übereinstimmung mit einem dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechenden, von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewerteten und, sofern keine Befreiung von der Genehmigungspflicht besteht, von der zuständigen Behörde genehmigten Prüf- oder Evaluierungsplan durchgeführt wird.
- (2) Der Sponsor und der Prüfer haben im Hinblick auf die Planung, Durchführung und Auswertung einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung sicherzustellen, dass die vollständige Nachvollziehbarkeit aller Beobachtungen und Befunde, die korrekte Erhebung und Verarbeitung der Daten und die korrekte Ableitung von Schlussfolgerungen gewährleistet sind.

## Durchführung der klinischen Prüfung (2)

- (3) Der Sponsor hat durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, dass die Einhaltung des klinischen Prüf- oder Evaluierungsplans durch alle an der Prüfung Beteiligten regelmäßig und systematisch überprüft wird. Er kann dafür eine von der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung unabhängige Person, Stelle oder Organisationseinheit beauftragen, die die entsprechenden Überprüfungen und Bewertungen vornimmt. Über Bewertungen und Überprüfungen sind Aufzeichnungen anzufertigen.
- (4) Prüfstellen, Einrichtungen einschließlich Laboratorien sowie jede Art von Daten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung sind für die Beauftragten nach Absatz 3 zugänglich zu machen.

43

## Durchführung der klinischen Prüfung (3)

- (5) Während des gesamten Verlaufes der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung sind von allen beteiligten Personen probandenbezogene Daten streng vertraulich zu behandeln. Alle probandenbezogenen Daten müssen gegen unautorisierten Zugang geschützt werden. Hierfür sowie für eine sorgfältige und vertrauliche Handhabung aller im Rahmen einer klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung anfallenden Daten treffen Sponsor und Prüfer alle erforderlichen Maßnahmen.
- (6) Der Sponsor muss für Notfallsituationen ein Verfahren etablieren, das eine sofortige Identifizierung und, sofern erforderlich, eine unverzügliche Rücknahme der in der Prüfung eingesetzten Produkte ermöglicht.
- (7) Der Sponsor hat dafür Sorge zu tragen, dass die Prüfbögen für die zuständigen Behörden zehn Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung bereitgehalten werden. Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt.

44

## Überwachung



- (1) Die zuständige Behörde überwacht in angemessenem Umfang unter besonderer Berücksichtigung möglicher Risiken bei Sponsoren, Prüfern, Prüfstellen, Herstellern oder Produzenten und anderen Beteiligten, ob die klinische Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung in Übereinstimmung mit dem Prüf- oder Evaluierungsplan durchgeführt wird.
- (2) Bei festgestellten Mängeln trifft die zuständige Behörde alle erforderlichen Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit von Probanden, Anwendern und Dritten vor Gefahren im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung oder Leistungsbewertungsprüfung.
- (3) Näheres regelt die Allgemeine Verwaltungsvorschrift gemäß § 37a des Medizinproduktegesetzes.