

**DIN EN ISO 14155**

ICS 11.100.20

Ersatz für  
DIN EN ISO 14155-1:2009-11  
und  
DIN EN ISO 14155-2:2009-11

**Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen –  
Gute klinische Praxis (ISO 14155:2011 + Cor. 1:2011);  
Deutsche Fassung EN ISO 14155:2011 + AC:2011**

Clinical investigation of medical devices for human subjects –  
Good clinical practice (ISO 14155:2011 + Cor. 1:2011);  
German version EN ISO 14155:2011 + AC:2011

Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains –  
Bonnes pratiques cliniques (ISO 14155:2011 + Cor. 1:2011);  
Version allemande EN ISO 14155:2011 + AC:2011

Gesamtumfang 70 Seiten

Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN

## Nationales Vorwort

Diese Europäische Norm wurde vom CEN/TC 258 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten“ (Sekretariat: DIN, Deutschland) aus der Arbeit des ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ übernommen.

Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. ist im Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO) hierfür der NA 027-02-20 AA „Klinische Prüfungen“ zuständig.

Für die im Abschnitt 2 zitierte Internationale Norm wird im Folgenden auf die entsprechende Deutsche Norm verwiesen:

ISO 14971 siehe DIN EN ISO 14971

## Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 14155-1:2009-11 und DIN EN ISO 14155-2:2009-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Einbindung des bisherigen Teil 2, der den klinischen Prüfplan festgelegt hatte;
- b) Definitionen ergänzt und angepasst;
- c) Anlehnung, soweit sinnvoll, an die Vorschriften zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln;
- d) Zusammenfassung der Aufgaben des Auftraggebers (Sponsors), des vom Auftraggeber beauftragten überwachenden Arztes (Monitors) und des klinischen Prüfers in separaten Abschnitten;
- e) Inhalt der Prüferbroschüre (IB) in den normativen Anhang B verschoben;
- f) Aufnahme des informativen Anhang E, der in den Tabellen E.1, E.2 und E.3 die Dokumente angibt, die am Prüfort und in den Akten des Sponsors vorhanden sein sollten;
- g) Aufnahme des informativen Anhang F, Kategorisierung unerwünschter Ereignisse.

## Frühere Ausgaben

DIN EN 540: 1993-07

DIN EN 540 Berichtigung 1: 1998-08

DIN EN ISO 14155-1: 2003-09, 2009-11

DIN EN ISO 14155-2: 2003-09, 2009-11

## Nationaler Anhang NA (informativ)

## Literaturhinweise

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007)*

Deutsche Fassung

**Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen —  
Gute klinische Praxis  
(ISO 14155:2011 + Cor.1:2011)**

Clinical investigation of medical devices for  
human subjects —  
Good clinical practice  
(ISO 14155:2011 + Cor.1:2011)

Investigation clinique des dispositifs médicaux pour  
sujets humains —  
Bonnes pratiques cliniques  
(ISO 14155:2011 + Cor.1:2011)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 20. September 2011 angenommen.

Die Berichtigung tritt am 15. Juli 2011 zur Einarbeitung in die drei offiziellen Sprachfassungen der EN in Kraft.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Management-Zentrum des CEN-CENELEC oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG  
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION  
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

**Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel**

## Inhalt

|                                                                              | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Vorwort.....                                                                 | 6     |
| Vorwort der Berichtigung AC:2011 .....                                       | 6     |
| 1 Anwendungsbereich.....                                                     | 7     |
| 2 Normative Verweisungen .....                                               | 7     |
| 3 Begriffe.....                                                              | 7     |
| 4 Ethische Erwägungen .....                                                  | 14    |
| 4.1 Allgemein .....                                                          | 14    |
| 4.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Anreize .....                         | 14    |
| 4.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung .....             | 14    |
| 4.4 Verantwortlichkeiten.....                                                | 14    |
| 4.5 Kommunikation mit der Ethikkommission (EC) .....                         | 14    |
| 4.5.1 Allgemeines .....                                                      | 14    |
| 4.5.2 Erstvorlage an die EC.....                                             | 14    |
| 4.5.3 Von der EC zur Verfügung zu stellende Informationen .....              | 15    |
| 4.5.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EC.....                             | 15    |
| 4.5.5 Fortlaufende, von der EC zur Verfügung zu stellende Informationen..... | 16    |
| 4.6 Populationen die unter Druck gesetzt werden können.....                  | 16    |
| 4.7 Einverständniserklärung .....                                            | 16    |
| 4.7.1 Allgemeines .....                                                      | 16    |
| 4.7.2 Verfahren zur Einholung der Einverständniserklärung .....              | 16    |
| 4.7.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einverständniserklärung.....       | 17    |
| 4.7.4 Der Versuchsperson zur Verfügung zu stellende Informationen .....      | 18    |
| 4.7.5 Unterschrift der Einverständniserklärung.....                          | 20    |
| 4.7.6 Neue Informationen .....                                               | 20    |
| 5 Planung der klinischen Prüfung.....                                        | 20    |
| 5.1 Allgemein .....                                                          | 20    |
| 5.2 Risikobeurteilung.....                                                   | 20    |
| 5.3 Begründung für den Durchführungsplan der klinischen Prüfung.....         | 21    |
| 5.4 Klinischer Prüfplan (CIP).....                                           | 21    |
| 5.5 Prüferbroschüre (IB).....                                                | 21    |
| 5.6 Prüfbögen (CRF) .....                                                    | 21    |
| 5.7 Monitoringplan .....                                                     | 22    |
| 5.8 Auswahl des Prüfortes .....                                              | 22    |
| 5.9 Vereinbarung(en) .....                                                   | 22    |
| 5.10 Kennzeichnung .....                                                     | 22    |
| 5.11 Datenüberwachungskomitee (DMC) .....                                    | 22    |
| 6 Durchführung der Prüfung.....                                              | 22    |
| 6.1 Allgemein .....                                                          | 22    |
| 6.2 Erstbesuch des Prüfortes .....                                           | 23    |
| 6.3 Monitoring des Prüfortes .....                                           | 23    |
| 6.4 Unerwünschte Ereignisse und Produktmängel .....                          | 23    |
| 6.4.1 Unerwünschte Ereignisse .....                                          | 23    |
| 6.4.2 Produktmängel.....                                                     | 23    |
| 6.5 Dokumente zur klinischen Prüfung und Dokumentation .....                 | 24    |
| 6.5.1 Änderungen .....                                                       | 24    |
| 6.5.2 Liste zur Identifizierung der Versuchspersonen .....                   | 24    |
| 6.5.3 Quelldokumente.....                                                    | 24    |
| 6.6 Zusätzliche Mitglieder des Teams am Prüfort .....                        | 24    |
| 6.7 Privatsphäre der Versuchsperson und Vertraulichkeit der Daten.....       | 24    |
| 6.8 Kontrolle der Dokumente und Daten .....                                  | 24    |
| 6.8.1 Nachverfolgbarkeit von Dokumenten und Daten .....                      | 24    |

|                                                                                                          | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 6.8.2 Aufzeichnen von Daten .....                                                                        | 25    |
| 6.8.3 Elektronische klinische Datensysteme .....                                                         | 25    |
| 6.9 Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt .....                                                        | 26    |
| 6.10 Berichterstattung über die Versuchspersonen .....                                                   | 26    |
| 6.11 Auditierung .....                                                                                   | 26    |
| 7 Unterbrechung, Beendigung und Abbruch der klinische Prüfung .....                                      | 27    |
| 7.1 Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung .....                                | 27    |
| 7.1.1 Verfahren für die Unterbrechung oder die vorzeitige Beendigung .....                               | 27    |
| 7.1.2 Verfahren der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer vorübergehenden Unterbrechung ..... | 28    |
| 7.2 Planmäßige Beendigung .....                                                                          | 28    |
| 7.3 Klinischer Prüfbericht .....                                                                         | 28    |
| 7.4 Aufbewahrung von Dokumenten .....                                                                    | 29    |
| 8 Verantwortlichkeiten des Sponsors .....                                                                | 29    |
| 8.1 Klinische Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle .....                                            | 29    |
| 8.2 Planung und Durchführung der klinischen Prüfung .....                                                | 30    |
| 8.2.1 Auswahl des klinischen Personals .....                                                             | 30    |
| 8.2.2 Dokumente und Materialvorbereitung .....                                                           | 31    |
| 8.2.3 Durchführung der klinischen Prüfung .....                                                          | 31    |
| 8.2.4 Monitoring .....                                                                                   | 32    |
| 8.2.5 Bewertung der Sicherheit .....                                                                     | 34    |
| 8.2.6 Beendigung der Prüfung .....                                                                       | 35    |
| 8.3 Externe Vergabe von Funktionen und Verantwortlichkeiten .....                                        | 35    |
| 8.4 Kommunikation mit Aufsichtsbehörden .....                                                            | 35    |
| 9 Verantwortung des Prüfleiters .....                                                                    | 36    |
| 9.1 Allgemeines .....                                                                                    | 36    |
| 9.2 Qualifikation des Prüfleiters .....                                                                  | 36    |
| 9.3 Qualifikation des Prüfortes .....                                                                    | 36    |
| 9.4 Kommunikation mit der EC .....                                                                       | 36    |
| 9.5 Verfahren der Einverständniserklärung .....                                                          | 37    |
| 9.6 Übereinstimmung mit dem CIP .....                                                                    | 37    |
| 9.7 Medizinische Betreuung von Versuchspersonen .....                                                    | 38    |
| 9.8 Berichterstattung über die Sicherheit .....                                                          | 38    |
| Anhang A (normativ) Klinischer Prüfplan (CIP) .....                                                      | 39    |
| A.1 Allgemein .....                                                                                      | 39    |
| A.1.1 Einführung .....                                                                                   | 39    |
| A.1.2 Identitätsmerkmale des klinischen Prüfplans .....                                                  | 39    |
| A.1.3 Sponsor .....                                                                                      | 39    |
| A.1.4 Prüfer, Prüfungsleiter, koordinierender Prüfer und Prüfort(e) .....                                | 39    |
| A.1.5 Gesamtübersicht über die klinische Prüfung .....                                                   | 40    |
| A.2 Bezeichnung und Beschreibung des Prüfproduktes .....                                                 | 40    |
| A.3 Begründung für den Aufbau der klinischen Prüfung .....                                               | 40    |
| A.4 Risiken und Nutzen des Prüfprodukts und der klinischen Prüfung .....                                 | 40    |
| A.5 Ziele und Hypothesen der klinischen Prüfung .....                                                    | 41    |
| A.6 Aufbau der klinischen Prüfung .....                                                                  | 41    |
| A.6.1 Allgemeines .....                                                                                  | 41    |
| A.6.2 Produkte und Vergleichsprodukte .....                                                              | 41    |
| A.6.3 Versuchspersonen .....                                                                             | 42    |
| A.6.4 Behandlungen .....                                                                                 | 42    |
| A.6.5 Festlegungen für das Monitoring .....                                                              | 42    |
| A.7 Statistische Überlegungen .....                                                                      | 42    |
| A.8 Datenmanagement .....                                                                                | 43    |
| A.9 Änderungen am klinischen Prüfplan .....                                                              | 43    |
| A.10 Abweichungen vom klinischen Prüfplan .....                                                          | 43    |
| A.11 Verwendungsnachweis des Produkts .....                                                              | 44    |
| A.12 Übereinstimmungserklärung .....                                                                     | 44    |

|                                                                                                                                                                                              | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A.13 Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung.....                                                                                                                                 | 44    |
| A.14 Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel.....                                                                                                     | 44    |
| A.15 Population, die unter Druck gesetzt werden kann .....                                                                                                                                   | 45    |
| A.16 Vorzeitige Beendigung oder Aussetzen der Prüfung.....                                                                                                                                   | 45    |
| A.17 Veröffentlichungspolitik.....                                                                                                                                                           | 45    |
| A.18 Literaturhinweise .....                                                                                                                                                                 | 45    |
| Anhang B (normativ) Prüferbroschüre (IB) .....                                                                                                                                               | 46    |
| B.1 Allgemein .....                                                                                                                                                                          | 46    |
| B.1.1 Einführung .....                                                                                                                                                                       | 46    |
| B.1.2 Bezeichnung der IB .....                                                                                                                                                               | 46    |
| B.1.3 Sponsor/Hersteller .....                                                                                                                                                               | 46    |
| B.2 Information über das Prüfprodukt.....                                                                                                                                                    | 46    |
| B.3 Vorklinische Prüfung.....                                                                                                                                                                | 47    |
| B.4 Existierende klinische Daten .....                                                                                                                                                       | 47    |
| B.5 Risikomanagement .....                                                                                                                                                                   | 47    |
| B.6 Regulatorische und andere Referenzen .....                                                                                                                                               | 47    |
| Anhang C (informativ) Prüfbögen (CRFs) .....                                                                                                                                                 | 48    |
| C.1 Allgemein .....                                                                                                                                                                          | 48    |
| C.2 Inhalt und Gestaltung .....                                                                                                                                                              | 48    |
| C.2.1 Gesamtbetrachtung .....                                                                                                                                                                | 48    |
| C.2.2 Deckblatt/Anmeldefenster.....                                                                                                                                                          | 48    |
| C.2.3 Kopf- oder Fußzeile(n) — CRF Kennung .....                                                                                                                                             | 48    |
| C.2.4 Arten von CRF .....                                                                                                                                                                    | 49    |
| C.3 Verfahrensfragen .....                                                                                                                                                                   | 49    |
| Anhang D (informativ) Klinischer Prüfbericht .....                                                                                                                                           | 50    |
| D.1 Allgemein .....                                                                                                                                                                          | 50    |
| D.2 Deckblatt .....                                                                                                                                                                          | 50    |
| D.3 Inhaltsverzeichnis .....                                                                                                                                                                 | 50    |
| D.4 Zusammenfassung .....                                                                                                                                                                    | 51    |
| D.5 Einleitung.....                                                                                                                                                                          | 51    |
| D.6 Prüfprodukt und Prüfverfahren .....                                                                                                                                                      | 51    |
| D.6.1 Beschreibung des Prüfprodukts .....                                                                                                                                                    | 51    |
| D.6.2 Klinischer Prüfplan (CIP).....                                                                                                                                                         | 52    |
| D.7 Ergebnisse .....                                                                                                                                                                         | 52    |
| D.8 Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen .....                                                                                                                                           | 53    |
| D.9 Abkürzungen und Definitionen.....                                                                                                                                                        | 53    |
| D.10 Ethische Gesichtspunkte .....                                                                                                                                                           | 53    |
| D.11 Prüfer und Verwaltungsstruktur der Prüfung .....                                                                                                                                        | 54    |
| D.12 Unterschriftenblatt .....                                                                                                                                                               | 54    |
| D.13 Anhang zum Bericht .....                                                                                                                                                                | 54    |
| Anhang E (informativ) Wesentliche Dokumente der klinischen Prüfung .....                                                                                                                     | 55    |
| Anhang F (informativ) Kategorisierung unerwünschter Ereignisse .....                                                                                                                         | 62    |
| Literaturhinweise .....                                                                                                                                                                      | 64    |
| Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den<br>grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte .....                          | 65    |
| Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den<br>grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare<br>Medizinprodukte..... | 67    |

**Tabellen**

|                                                                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabelle E.1 — Grundlegende Dokumente zur klinischen Prüfung vor der klinischen Prüfung .....</b>                                                     | <b>55</b> |
| <b>Tabelle E.2 — Grundlegende Dokumente zur klinischen Prüfung während der klinischen Prüfung .....</b>                                                 | <b>58</b> |
| <b>Tabelle E.3 — Grundlegende Dokumente zur klinischen Prüfung nach der Prüfung .....</b>                                                               | <b>61</b> |
| <b>Tabelle F.1 — Kategorisierung von unerwünschten Ereignissen .....</b>                                                                                | <b>62</b> |
| <b>Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie<br/>93/42/EWG über Medizinprodukte .....</b>                        | <b>65</b> |
| <b>Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und der Richtlinie<br/>90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte .....</b> | <b>67</b> |

**Bilder**

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Bild F.1 — Flussdiagramm zur Kategorisierung von unerwünschten Ereignissen .....</b> | <b>63</b> |
| <b>Bild F.2 — Flussdiagramm zur Kategorisierung von Produktmängeln .....</b>            | <b>63</b> |

## **Vorwort**

Dieses Dokument (EN ISO 14155:2011) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 258 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis April 2012, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis April 2012 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN 14155:2011.

Diese neue Ausgabe enthält geänderte Anhänge ZA und ZB.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informative Anhänge ZA und ZB, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

### **Anerkennungsnotiz**

Der Text von ISO 14155:2011 wurde vom CEN als EN ISO 14155:2011 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

## **Vorwort der Berichtigung AC:2011**

Dieses Dokument (EN ISO 14155:2011/AC:2011) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 258 „Klinische Prüfung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom DIN gehalten wird.

### **Anerkennungsnotiz**

Der Text von ISO 14155:2011/Cor.1:2011 wurde vom CEN als EN ISO 14155:2011/AC:2011 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

## 1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm legt die gute klinische Praxis für die Gestaltung, die Durchführung, Aufzeichnung und Dokumentation klinischer Prüfungen, die an menschlichen Versuchspersonen durchgeführt werden, fest, um die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten für regulatorische Zwecke zu bewerten.

Die in der vorliegenden Internationalen Norm dargestellten Grundsätze treffen auf alle anderen klinische Prüfungen zu und sollten so weit wie möglich, unter Berücksichtigung der Art der klinischen Prüfung und der Anforderungen der nationalen Bestimmungen, eingehalten werden.

Diese Internationale Norm legt allgemeine Anforderungen fest, mit denen Folgendes erreicht werden soll

- der Schutz der Rechte, Sicherheit und des Wohlergehens der beteiligten Versuchspersonen,
- die Sicherstellung der wissenschaftlich korrekten Durchführung der klinischen Prüfung und der Glaubwürdigkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung,
- die Festlegung der Verantwortlichkeiten des Sponsors und Prüfungsleiters,
- die Unterstützung der Arbeit von Sponsoren, Prüfern, Ethikkommissionen, gesetzlich Aufsichtsbehörden und der am Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte beteiligten Institutionen.

Sie gilt nicht für Medizinprodukten für die *In vitro* Diagnostik.

ANMERKUNG Von ISO/TC 194 erarbeitete Normen sind für die Anwendung auf Medizinprodukte vorgesehen. Anwender dieser Internationalen Norm haben zu berücksichtigen, ob weitere Normen und/oder Anforderungen auf das zu betrachtende Prüfprodukt ebenfalls angewendet werden können.

## 2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 14971:2007, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

## 3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

### 3.1

#### **unerwünschte Wirkung des Produkts**

(en: **adverse device effect (ADE)**)

unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Prüfproduktes

ANMERKUNG 1 Diese bezieht unerwünschten Ereignisse ein, die sich aus nicht ausreichenden oder ungenauen Anleitungen für den Gebrauch, die Aufstellung, die Implantation, die Installation, oder das Funktionieren oder etwaige Fehlfunktionen des Prüfproduktes ergeben.

ANMERKUNG 2 Dies bezieht alle Ereignisse ein, die auf einen Benutzungsfehler oder auf einen bewussten Fehlgebrauch des Prüfprodukts zurückzuführen sind.

### 3.2

#### **unerwünschtes Ereignis**

(en: **adverse event (AE)**)

alle bei Versuchspersonen, dem Anwender oder bei anderen Personen auftretenden unerwünschten medizinischen Ereignisse, unbeabsichtigte Erkrankungen oder Verletzungen oder unerwünschte klinische Diagnosen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), egal ob diese in Verbindung mit dem Prüfprodukt stehen oder nicht

ANMERKUNG 1    Eingeschlossen sind Ereignisse im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder dem Vergleichsprodukt.

ANMERKUNG 2    Eingeschlossen sind Ereignisse im Zusammenhang mit den betreffenden Verfahren.

ANMERKUNG 3    Für Anwender oder andere Personen ist die Definition auf Ereignisse im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt beschränkt.

### 3.3

#### **Audit**

Systematische, unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente um festzustellen, ob die Aktivitäten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung entsprechend dem klinischen Prüfplan durchgeführt und ob die Daten entsprechend klinischem Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen, dieser Internationalen Norm, sowie den geltenden gesetzlichen Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden

### 3.4

#### **Verblinden/Ausblenden**

Verfahren, bei dem eine oder mehrere, der an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien über die Zuordnung der Behandlungsart in Unkenntnis gehalten werden

ANMERKUNG    Bei einer Einfachblindstudie wissen die Versuchspersonen üblicherweise nicht, welche Behandlung(en) bei ihnen zur Anwendung kommt/kommen. Bei einer Doppelblindstudie kennen üblicherweise weder die Versuchspersonen, der (die) Prüfer noch der Monitor, sowie in einigen Fällen die zentralisierten Gutachter, welche Behandlung(en) bei ihnen zur Anwendung kommt/kommen

### 3.5

#### **Prüfbogen**

(en: **case report forms (CRFs)**)

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

### 3.6

#### **klinische Prüfung**

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

ANMERKUNG    Die Begriffe „klinischer Versuch“ oder „klinische Studie“ sind gleichbedeutend für „klinische Prüfung“.

### 3.7

#### **klinischer Prüfplan**

(en: **clinical investigation plan (CIP)**)

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

ANMERKUNG    Der Begriff „Protokoll“ ist synonym zum „klinischen Prüfplan“. Protokoll hat jedoch viele unterschiedliche Bedeutungen, von denen sich einige nicht auf klinische Prüfungen beziehen, und dies kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Deshalb wird in dieser Internationalen Norm Begriff „CIP“ verwendet.

### 3.8

#### **klinischer Prüfbericht**

Dokument, in dem die Anlage, Durchführung, statistische Analyse und Ergebnisse einer klinischen Prüfung beschrieben werden

### 3.9

#### **klinische Leistungsfähigkeit**

das Verhalten eines Medizinprodukts oder die Reaktion der Versuchsperson(en) auf das Medizinprodukt in Bezug auf dessen bestimmungsgemäße Verwendung bei korrekter Anwendung an geeigneter/geeigneten Versuchsperson(en)

### 3.10

#### **Vergleichsprodukt**

Medizinprodukt, Therapie (d. h. bereits auf Wirksamkeit überprüftes Produkt), ein Placebo oder keine Behandlung, das (die) in einer klinischen Prüfung in der Referenzgruppe verwendet wird (werden)

### 3.11

#### **Auftragsprüfinstitut**

**(en: contract research organization (CRO))**

Person oder Organisation, die der Sponsor mit der Ausführung einer oder mehrerer der im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung anfallenden Aufgaben und Funktionen beauftragt

### 3.12

#### **koordinierender Prüfer**

Prüfer, der durch den Sponsor benannt wird, um die Arbeit in einer multizentrischen klinischen Prüfung zu koordinieren

### 3.13

#### **Datenüberwachungskomitee**

**(en: data monitoring committee (DMC))**

ein unabhängiges Komitee, das vom Sponsor eingesetzt werden kann, um in bestimmten Abständen den Fortgang einer klinischen Prüfung, die Sicherheitsdaten oder die kritischen Leistungsendpunkte zu bewerten und dem Sponsor Empfehlungen zu geben, ob die klinische Prüfung fortgesetzt, unterbrochen, geändert oder beendet werden sollte

ANMERKUNG Beispiele von DMCs „Ausschuss zur Überwachung der Datensicherheit“ (DSMB) oder „Komitee zur Überwachung der Datensicherheit“ (DSMC).

### 3.14

#### **Abweichung**

Fall (Fälle) von bewusster oder unbewusster Nichteinhaltung der Anforderungen des CIP

### 3.15

#### **Produktmangel**

Unzulänglichkeit eines Medizinproduktes in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit

ANMERKUNG Produktmängel beinhalten Fehlfunktion, Benutzungsfehler und unzureichende Kennzeichnung.

### 3.16

#### **Endpunkt(e)**

<primäre(r)>Hauptparameter zur Bewertung der primären Hypothese einer klinischen Prüfung

### 3.17

#### **Endpunkt(e)**

<sekundär(e)>Parameter zur Bewertung der sekundären Hypothese einer klinischen Prüfung

### 3.18

#### **Ethikkommission**

(en: ethics committee (EC))

unabhängiges Gremium, dessen Verantwortung darin besteht, klinische Prüfungen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die Sicherheit, das Wohl und die Menschenrechte der in einer klinischen Prüfung teilnehmenden Versuchspersonen geschützt sind

ANMERKUNG Für die Anwendung dieser Internationalen Norm ist „Ethikkommission“ gleich bedeutend mit „research ethics committee“, „independent ethics committee“ oder „institutional review board“. Die gesetzlichen Anforderungen an Ethikkommissionen oder vergleichbare Einrichtungen variieren von Land zu Land oder von Region zu Region.

### 3.19

#### **Hypothese**

prüfbare Aussage, resultierend aus der Zielsetzung, zur Sicherheit oder Leistungsfähigkeit des Prüfproduktes, die verwendet wird, um die klinische Prüfung zu gestalten und die auf der Grundlage der Ergebnisse der klinischen Prüfung und statistischer Berechnungen angenommen oder zurückgewiesen werden kann

ANMERKUNG Die Primärhypothese ist die Determinante der Sicherheit oder Leistungskenngröße des Prüfproduktes und wird üblicherweise zum Berechnen der Stichprobengröße verwendet. Sekundärhypothesen, die andere interessante Punkte behandeln, können auch bewertet werden.

### 3.20

#### **unabhängig**

nicht in die Durchführung einer klinischen Prüfung einbezogen, mit Ausnahme der spezifisch zugewiesenen Verantwortlichkeiten, um einen systematischen Fehler oder einen Interessenkonflikt zu vermeiden

### 3.21

#### **Verfahren der Einverständniserklärung**

Verfahren, bei dem einer Einzelperson Informationen zur Verfügung gestellt werden und gefragt wird, ob sie bereit ist, freiwillig an einer klinischen Prüfung teilzunehmen

ANMERKUNG Die Einverständniserklärung wird mithilfe eines schriftlichen, unterzeichneten und datierten Vordrucks der Einverständniserklärung dokumentiert.

### 3.22

#### **Prüfort**

Einrichtung oder Ort, in der/an dem die klinische Prüfung durchgeführt wird

ANMERKUNG Für die Anwendung dieser Internationalen Norm ist „Prüfort“ gleichbedeutend mit „Prüfzentrum“.

### 3.23

#### **Prüfprodukt**

in Hinblick auf die Sicherheit oder Leistungsfähigkeit in einer klinischen Prüfung zu bewertendes Medizinprodukt

ANMERKUNG 1 Dieses schließt bereits im Verkehr befindliche Medizinprodukte ein, die für vorgesehene neue Anwendungen, neue Populationen, neue Materialien oder bei Designänderungen zu bewerten sind.

ANMERKUNG 2 In dieser Internationalen Norm werden die Begriffe „Prüfprodukt“ und „Medizinprodukt“ gleichbedeutend verwendet.

### 3.24

#### **Prüfer**

einzelnes Mitglied eines Teams am Prüfort, das vom Prüfungsleiter eines Prüforts benannt und überwacht wird, um wesentliche prüfungsbezogene klinische Maßnahmen durchzuführen oder wichtige prüfungsrelevante klinische Entscheidungen zu treffen

ANMERKUNG Ein einzelnes Mitglied eines Teams am Prüfungsort wird manchmal auch „stellvertretender Prüfer“ oder „Mit-Prüfer“ genannt.

### 3.25

#### **Prüferbroschüre**

(en: **investigator's brochure (IB)**)

Zusammenstellung der aktuellen klinischen und nichtklinischen Informationen über das Prüfprodukt (die Prüfprodukte), die für die klinische Prüfung von Bedeutung sind

### 3.26

#### **gesetzlicher Vertreter**

Einzelperson oder juristische oder sonstige Körperschaft, die nach geltendem Recht dazu befugt ist, im Namen einer potenziellen Versuchsperson die Einwilligung zu deren Teilnahme an der klinischen Prüfung zu erklären

### 3.27

#### **Fehlfunktion**

Versagen eines Prüfproduktes auf die vorgesehene Weise zu funktionieren, wenn es in Übereinstimmung mit der Bedienungsanweisung oder dem CIP verwendet wird

### 3.28

#### **Medizinprodukt**

alle Instrumente, Apparate, Hilfsmittel, Maschinen, Vorrichtungen, Implantate, Software, Stoffe oder sonstige ähnliche oder zugehörige Gegenstände:

- a) die vom Hersteller, allein oder in Kombination, zur Anwendung am Menschen für einen oder mehrere spezielle Zwecke bestimmt sind:
  - 1) Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
  - 2) Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen,
  - 3) Untersuchung, Ersatz, Veränderung oder Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs,
  - 4) Erhalten oder Aufrechterhalten des Lebens,
  - 5) Empfängnisregelung,
  - 6) Desinfektion von Medizinprodukten,

und

- b) deren bestimmungsgemäße vorrangige Wirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, deren vorgesehene Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.

**ANMERKUNG** Der Begriff „Medizinprodukt“ wird üblicherweise durch die nationale Regulierung definiert. Für die Anwendung dieser Internationalen Norm wird die Definition mit Ausnahme von *In vitro* Diagnostika angeführt (siehe ISO 13485:2003, Begriff 3.7 [1]).

### 3.29

#### **Überwachung**

Vorgang der Überwachung des Fortschritts einer klinischen Prüfung um sicherzustellen, dass diese in Übereinstimmung mit dem CIP, schriftlichen Arbeitsanweisungen, dieser Internationalen Norm und den anwendbaren gesetzlichen Anforderungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird

### 3.30

#### **multizentrische Prüfung**

klinische Prüfung, die nach einem einzigen klinischen Prüfplan (CIP) durchgeführt wird und an zwei oder mehr Prüforten stattfindet

### **3.31**

#### **Zielstellung**

Hauptzweck für die Durchführung der klinischen Prüfung

### **3.32**

#### **Aufnahmezeitpunkt**

Zeitpunkt, an dem eine Versuchsperson nach ihrer Rekrutierung die Einverständniserklärung unterschreibt und datiert

### **3.33**

#### **Prüfungsleiter**

qualifizierte Person, die für die Durchführung der klinischen Prüfung an einem Prüfort verantwortlich ist.

ANMERKUNG 1 Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von Einzelpersonen an einem Prüfort durchgeführt wird, ist der Prüfungsleiter verantwortlich für die Leitung dieser Gruppe.

ANMERKUNG 2 Ob es sich dabei um eine institutionelle oder Einzelverantwortung handelt, kann von nationalen Vorschriften abhängen.

### **3.34**

#### **Randomisierung**

Verfahren der Zuordnung von Versuchspersonen zu Prüfprodukt- oder Kontrollgruppen, wobei die Zuordnung nach einem anerkannten statistischen Verfahren vorgenommen wird, um Verfälschungen zu vermindern

### **3.35**

#### **Rekrutierung**

aktive Bemühungen, um geeignete Versuchspersonen für die Aufnahme in die klinische Prüfung zu ermitteln

### **3.36**

#### **schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts**

(en: **serious adverse device effect (SADE)**)

unerwünschte Wirkung des Produkts, die durch die typischen Folgen für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gekennzeichnet ist

### **3.37**

#### **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis**

(en: **serious adverse event (SAE)**)

unerwünschtes Ereignis, dass

- a) zum Tod führte
- b) zu einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung der Versuchsperson führte, die entweder
  - 1) eine lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung zur Folge hat , oder
  - 2) eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zur Folge hat, oder
  - 3) die Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hat, oder
  - 4) einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Folge hat, um eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern,
- c) zur Schädigung eines Fetus, zum Fetal Tod, einer kongenitalen Fehlbildung oder einem Geburtsschaden führte.

ANMERKUNG Ein geplanter Krankenhausaufenthalt auf Grund vorher vorhandener Gegebenheiten oder ein vom CIP gefordertes Verfahren, ohne eine beträchtliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes wird nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet.

### 3.38

#### Quelldaten

alle Angaben in ursprünglichen Aufzeichnungen, beglaubigten Kopien von Originalaufzeichnungen klinischer Befunde, Beobachtungen oder sonstiger Aktivitäten bei einer klinischen Prüfung, die für die Rekonstruktion und Auswertung der klinischen Prüfung erforderlich sind

### 3.39

#### Quelldokument

Ausgedrucktes, optisches oder elektronisches Dokument, das Quelldaten enthält

BEISPIELE Krankenhausaufzeichnungen, Laboraufzeichnungen, Aufzeichnungen über Produkthaftung, Foto-negative, Röntgenfilme, Aufzeichnungen die am Prüfort, in Laboratorien und in den medizinisch-technischen Abteilungen, die an der klinischen Prüfung beteiligt sind, aufbewahrt werden.

### 3.40

#### Sponsor

natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung und Haftung für die Initiierung oder Durchführung einer klinischen Prüfung übernimmt

ANMERKUNG Wenn ein Prüfer eine klinische Prüfung initiiert, durchführt und für sie die volle Verantwortung übernimmt, handelt der Prüfer gleichzeitig in der Rolle des Sponsors und wird als Sponsorprüfer bezeichnet.

### 3.41

#### Versuchsperson

an einer klinischen Prüfung teilnehmende Person

ANMERKUNG Eine Versuchsperson kann entweder ein gesunder Freiwilliger oder ein Patient sein.

### 3.42

#### unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (en: unanticipated serious adverse device effect (USADE))

schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts, die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der aktuellen Version des Berichts der Risikoanalyse nicht identifiziert wurde

ANMERKUNG Vorhersehbar schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (en: anticipated serious adverse device effect (ASADE)): eine Wirkung, die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen im Bericht der Risikoanalyse identifiziert wurde.

### 3.43

#### Benutzungsfehler

Handlung oder Unterlassung einer Handlung, die eine andere Reaktion des Medizinproduktes bewirkt, als vom Hersteller beabsichtigt oder vom Anwender (Benutzer) erwartet, führt

ANMERKUNG 1 Benutzungsfehler umfassen Aufmerksamkeitsfehler, Erinnerungsfehler und Verwechslungen.

ANMERKUNG 2 Eine unerwartete physiologische Reaktion der Versuchsperson wird nicht als Teil der Benutzungsfehler betrachtet.

[ISO 14971:2007, Begriff 2.27]

### 3.44

#### Versuchsperson, die unter Druck gesetzt werden kann

Person, deren Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an einer klinischen Prüfung, durch die Erwartung von mit der Teilnahme verknüpften Vorteilen (ob gerechtfertigt oder nicht) oder von Repressalien ranghöherer Mitglieder in einer Hierarchie im Falle einer Teilnahmeverweigerung in einer hierarchisch gegliederten Gruppe, unangemessen beeinflusst werden könnten

BEISPIELE Personen, denen es aufgrund von Unmündigkeit oder geistiger Behinderung an Selbstständigkeit fehlt oder mangelt, Personen in Pflegeheimen, Kinder, Mittellose, Versuchspersonen in Notfallsituationen, ethnische Minderheiten, Obdachlose, Nomaden, Flüchtlinge sowie nicht einwilligungsfähige Personen. Andere Versuchspersonen, die unter Druck gesetzt werden können, beinhalten, z.B. Mitglieder einer hierarchisch gegliederten Gruppe, wie Universitätsstudenten, untergeordnetes Krankenhaus- und Laborpersonal, Angestellte des Sponsors, Angehörige der Streitkräfte sowie verwahrte Personen.

## 4 Ethische Erwägungen

### 4.1 Allgemein

Klinische Prüfungen sind in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen durchzuführen, die ihren Ursprung in der Erklärung von Helsinki haben, (siehe Verweisung [8]). Diese Grundsätze schützen die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Versuchspersonen; und sind die wichtigsten Erwägungen, die über allen anderen Interessen der Wissenschaft und Gesellschaft stehen müssen. Dies muss auf jeder Stufe der klinischen Prüfung verstanden, eingehalten und angewendet werden.

### 4.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Anreize

Der Sponsor darf keine unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf die Versuchsperson, den Monitor, andere Prüfer oder andere Beteiligte, die an der klinischen Prüfung teilnehmen oder zu ihr beitragen, ausüben.

Alle Prüfer dürfen keine unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf die Versuchsperson, den Sponsor, den Monitor, andere Prüfer oder andere Beteiligte, die an der klinischen Prüfung teilnehmen oder zu ihr beitragen, ausüben.

### 4.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung

Eine Kompensationszahlung für Versuchspersonen im Zusammenhang mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung (z. B. Anreise) darf angemessen erfolgen, sofern dies durch nationale Bestimmungen zugelassen ist, dieser Anreiz darf jedoch nicht so groß sein, dass die Versuchspersonen unzulässig zur Teilnahme ermutigt werden.

Vereinbarungen über eine ergänzende gesundheitliche Betreuung von Versuchspersonen, die als Resultat ihrer Teilnahme an einer klinischen Prüfung ein unerwünschtes Ereignis erleiden, sind zu treffen und zu dokumentieren.

ANMERKUNG Solche Vereinbarungen können Gegenstand der nationalen Bestimmungen sein.

### 4.4 Verantwortlichkeiten

Alle am Ablauf der klinischen Prüfung Beteiligten sollen sich die Verantwortung für ihr ethisches Verhalten bei der Durchführung entsprechend ihrer jeweiligen Rolle innerhalb der klinischen Prüfung teilen.

### 4.5 Kommunikation mit der Ethikkommission (EC)

#### 4.5.1 Allgemeines

Sofern die nationalen oder regionalen Anforderungen bezüglich der EC weniger streng als die Anforderungen dieser Internationalen Norm sind, muss der Sponsor die Anforderungen dieser Internationalen Norm, in dem größtmöglichen Umfang, unabhängig von jeder geringeren Anforderung, anwenden, und muss diese Bemühungen aufzeichnen.

#### 4.5.2 Erstvorlage an die EC

Als Mindestanforderung sind die folgenden Angaben und jede Ergänzung dazu der EC zu unterbreiten:

- a) CIP;
- b) Prüferbroschüre (IB) oder gleichwertige Dokumentation;
- c) Formular der Einverständniserklärung und jede andere schriftliche Information, die den Versuchspersonen zur Verfügung zu stellen ist;
- d) Verfahren zur Rekrutieren von Versuchspersonen und Werbematerialien, wenn vorhanden;
- e) eine Kopie des Lebenslaufs der (des) Prüfleiter(s) über die die EC die Aufsicht hat;

Die folgenden Dokumente könnten, in Abhängigkeit vom Aufbau der klinischen Prüfung und nationalen oder regionalen Anforderungen, der EC ebenfalls vorgelegt werden :

- f) Muster oder Entwürfe der Prüfbögen, einschließlich weiterer, durch den CIP geforderter Hilfsmittel zur Datenerfassung;
- g) Dokumente im Zusammenhang mit den für die Versuchspersonen vorgesehenen Zahlungen und Erstattungen;
- h) vorgesehene Zahlungen an das Institut oder den Prüfleiter;
- i) Dokumentation im Zusammenhang mit jedem möglichen Interessenkonflikt, einschließlich eines finanziellen, auf Seiten eines Prüfers;
- j) Nachweis über die Versicherung für die klinische Prüfung.

#### **4.5.3 Von der EC zur Verfügung zu stellende Informationen**

Vor Beginn der klinischen Prüfung muss der Sponsor eine dokumentierte Zustimmung/zustimmende Stellungnahme von der EC erhalten, die die Dokumente und deren Änderungen/Ergänzungen, auf denen ihre Entscheidung basiert, aufzeigt.

**ANMERKUNG** Der Sponsor kann die Abstimmungsliste der Stellungnahme der EC hinsichtlich der klinischen Prüfung anfordern um zu dokumentieren, dass Mitglieder des Personals am Prüfort nicht an der Abstimmung teilgenommen haben.

#### **4.5.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EC**

Die folgenden Informationen sind der EC, sofern diese durch nationale Bestimmungen, den CIP oder durch die EC gefordert werden, je nach dem, welche Vorschrift strenger ist, zur Verfügung zu stellen:

- a) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
- b) Anfragen bezüglich Abweichungen und Berichte über Abweichungen, sofern die Abweichung die Rechte, die Sicherheit und die Gesundheit der Versuchsperson oder die wissenschaftliche Vollständigkeit der klinischen Prüfung betreffen;

Unter Notfallbedingungen dürfen Abweichungen vom CIP, um die Rechte, die Sicherheit und die Gesundheit der Versuchsperson zu schützen, ohne vorhergehende Bestätigung des Sponsors und der EC vorgenommen werden. Derartige Abweichungen müssen möglichst umgehend dokumentiert und dem Sponsor und der EC angezeigt werden.

- c) Fortschrittsberichte einschließlich einer Zusammenfassung der Sicherheit und Abweichungen;
- d) Änderungen an Dokumenten, die bereits von der EC bestätigt wurden;

**ANMERKUNG** Im Falle unwesentlicher Änderungen (z. B. kleinere logistische oder verwaltungstechnische Änderungen, Änderung des Monitors, der Telefonnummern, Verlängerung der Versicherung), die weder die Rechte, die Sicherheit und die Gesundheit der Versuchsperson beeinträchtigen, noch mit den Zielen oder Endpunkten der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehen, kann eine einfache Mitteilung an die EC und, sofern zutreffend, an die Aufsichtsbehörden ausreichend sein.

- e) wenn zutreffend, Benachrichtigung über eine Unterbrechung oder vorzeitigen Beendigung;
- f) wenn zutreffend, Begründung und Anfrage für die Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach der Unterbrechung;
- g) klinischer Prüfbericht oder dessen Zusammenfassung.

#### **4.5.5 Fortlaufende, von der EC zur Verfügung zu stellende Informationen**

Als Mindestanforderung müssen die folgenden Informationen während der klinischen Prüfung, in schriftlicher Form von der EC vor der Durchführung, zur Verfügung gestellt werden:

- a) Zustimmung/zustimmende Stellungnahme zu Änderungen nach 4.5.4 d);
- b) Zustimmung zum Antrag auf Abweichungen wie in 4.5.4 b) angegeben, die die Rechte, die Sicherheit und die Gesundheit der Versuchsperson oder die wissenschaftliche Integrität der klinischen Prüfung beeinflussen können,;
- c) Zustimmung zur Wiederaufnahme einer unterbrochenen klinischen Prüfung, wie in 4.5.4 f) angegeben, wenn zutreffend.

#### **4.6 Populationen die unter Druck gesetzt werden können**

Klinische Prüfungen an Populationen, die unter Druck gesetzt werden können, dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn deren Durchführung an Populationen, die nicht unter Druck gesetzt werden können, nicht möglich ist und müssen, wo zutreffend, den zusätzlichen Verfahren der EC folgen,. Diese klinischen Prüfungen sind speziell auf die gesundheitlichen Probleme auszulegen, die bei Populationen auftreten, die unter Druck gesetzt werden können, und die die Möglichkeit des direkten gesundheitsbezogenen Nutzens für die schutzbedürftige Population bieten.

#### **4.7 Einverständniserklärung**

##### **4.7.1 Allgemeines**

Die Einverständniserklärung ist in schriftlicher Form von der Versuchsperson einzuholen und die Durchführung dieses Verfahrens ist vor Durchführung einer studienbedingten Maßnahme, die an einer Versuchsperson angewandt wird, zu dokumentieren, ausgenommen wenn spezielle Umstände wie in 4.7.3.4 beschrieben, vorliegen.

Das Formular der Einverständniserklärung besteht aus einem informativen Formular (siehe 4.7.4) und einem Formular der Einverständniserklärung/Unterschrift (siehe 4.7.5). Diese beiden Formulare können entweder in einem Dokument zusammengefasst oder in zwei Dokumente aufgeteilt werden.

##### **4.7.2 Verfahren zur Einholung der Einverständniserklärung**

Das allgemeine Verfahren zur Einholung der Einverständniserklärung ist im CIP zu dokumentieren und

- a) muss sicherstellen, dass der Prüfleiter oder sein/ihr autorisierte(r) Vertreter das Einwilligungsverfahren durchführt;
- b) muss alle Aspekte der klinischen Prüfung enthalten, die für die Entscheidung der Versuchsperson zur Teilnahme an der gesamten klinischen Prüfung relevant sind;
- c) muss jeglichen Zwang oder übermäßige unzulässige Einwirkung auf oder Beeinflussung der Versuchsperson zur Teilnahme vermeiden;
- d) darf weder die gesetzlichen Rechte der Versuchspersonen aufheben noch den Anschein dazu erwecken;
- e) muss die Landessprache in einer Form verwenden, die nicht fachspezifisch ist und von der Versuchsperson verstanden wird;
- f) muss der Versuchsperson ausreichend Zeit geben, die Einverständniserklärung zu lesen und zu verstehen und über die Teilnahme an der klinischen Prüfung nachzudenken;

- g) muss persönlich datierte Unterschriften der Versuchsperson, und des Prüfleiters oder eines autorisierten Vertreters, verantwortlich für die Durchführung des Einwilligungsverfahrens, enthalten;
- h) muss der Versuchsperson eine Kopie der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung und weitere schriftliche Informationen zur Verfügung stellen;
- i) muss aufzeigen, wie die Einverständniserklärung unter besonderen Umständen (siehe 4.7.3) erhalten und dokumentiert wird, wenn die Versuchsperson nicht in der Lage ist, diese abzugeben;
- j) muss sicherstellen, dass wichtige neue Informationen künftigen und bereits vorhandenen Versuchspersonen während der gesamten klinischen Prüfung zur Verfügung gestellt werden.

Die oben beschriebenen Anforderungen gelten auch hinsichtlich des Einwilligungsverfahrens durch einen gesetzlichen Vertreter.

#### **4.7.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einverständniserklärung**

##### **4.7.3.1 Allgemein**

Die in 4.7.3.2 bis 4.7.3.4 gegebenen Bestimmungen unterliegen den nationalen Bestimmungen.

##### **4.7.3.2 Versuchspersonen, die gesetzlich befugte Vertreter benötigen**

Eine Einverständniserklärung darf durch einen gesetzlichen Vertreter nur abgegeben werden, wenn eine Versuchsperson nicht in der Lage ist, die Entscheidung zur Teilnahme in einer klinischen Prüfung zu treffen (z. B. Kleinkind, Kind und Jugendlicher, schwer kranke oder bewusstlose Versuchsperson, Person mit geistigen Erkrankungen, geistig behinderte Person). In diesen Fällen ist die Versuchsperson im Rahmen seiner/ihrer Verständnismöglichkeiten über die klinische Prüfung in Kenntnis zu setzen.

##### **4.7.3.3 Versuchspersonen, die nicht lesen oder schreiben können**

Die Einverständniserklärung muss durch ein überwacht mündliches Verfahren erhalten werden, wenn eine Versuchsperson oder der gesetzliche Vertreter nicht lesen oder schreiben kann. Ein unabhängiger Zeuge muss während dieses Verfahrens anwesend sein. Der Vordruck der schriftlichen Einverständniserklärung sowie alle weiteren Informationen müssen laut vorgelesen und der vorgesehenen Versuchsperson oder seinem/ihrer gesetzlichen Vertreter/in erklärt werden und sie müssen, wenn möglich, den Vordruck zur Einverständniserklärung unterschreiben und persönlich datieren. Der Zeuge unterzeichnet und datiert ebenfalls persönlich diesen Vordruck zur Einverständniserklärung und bestätigt, dass die Informationen genau erklärt wurden und dass die Einverständniserklärung freiwillig abgegeben wurde.

##### **4.7.3.4 Notfallbehandlungen**

Bei klinischen Prüfungen, die mit Notfallbehandlungen verbunden sind und bei denen eine vorherige Einverständniserklärung der Versuchsperson aufgrund der gesundheitlichen Verfassung der Versuchsperson nicht möglich ist, muss die Einverständniserklärung des gesetzlich befugten Vertreters der Versuchsperson, sofern anwesend, eingeholt werden.

Wenn eine vorherige Einverständniserklärung der Versuchsperson nicht möglich und ihr gesetzlich befugter Vertreter nicht erreichbar ist, darf die Versuchsperson einbezogen werden, wenn ein spezifisches Verfahren im CIP, wie in A.13 b) angegeben, beschrieben ist.

Vorkehrungen müssen getroffen werden, um die Versuchsperson oder den gesetzlichen Vertreter so schnell wie möglich zu informieren

- a) über die Teilnahme der Versuchsperson an der klinischen Prüfung, und
- b) über alle Aspekte im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung.

Versuchspersonen sind zu bitten, die Einverständniserklärung für die weitere Teilnahme abzugeben, so bald seine/ihre medizinischen Bedingungen es erlauben.

Der Prüfleiter darf eine Versuchsperson ohne Erhalt der Einverständniserklärung durch die Versuchsperson oder seinem/ihrer gesetzlich befugten Vertreter/in in die Prüfung nur dann einbeziehen, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- c) die vorgesehene Versuchsperson erfüllt die Notfallbedingungen und ist offensichtlich in einer lebensbedrohenden Situation;
- d) von einer gegenwärtig zur Verfügung stehenden Behandlung ist kein ausreichender klinischer Nutzen zu erwarten;
- e) es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ein lebensbedrohendes Risiko für die vorgesehene Versuchsperson vermieden werden kann, wenn das Prüfprodukt angewendet wird;
- f) der potenzielle Nutzen durch die Anwendung des Prüfprodukts übersteigt die zu erwartenden Risiken
- g) ein gesetzlich befugter Vertreter kann nicht umgehend erreicht und informiert werden.

#### **4.7.4 Der Versuchsperson zur Verfügung zu stellende Informationen**

Alle zur klinischen Prüfung gehörenden Angaben, einschließlich der folgenden Mindestangaben, sind schriftlich und in einer nicht-technischen Landessprache zur Verfügung zu stellen, die die Versuchsperson (oder deren gesetzlich befugter Vertreter) verstehen kann.

- a) Beschreibung und Zweck:
  - 1) Erklärung, dass die klinische Prüfung eine Erprobung beinhaltet;
  - 2) Zweck der klinischen Prüfung;
  - 3) voraussichtliche Dauer der klinischen Prüfung, der Umfang der Beteiligung und die Verpflichtungen jeder Versuchsperson während der klinischen Prüfung;
  - 4) Beschreibung des Prüfprodukts und des Vergleichsprodukts, wenn es ein solches gibt;
  - 5) Beschreibung aller Verfahren, die die Versuchsperson betreffen;
  - 6) Aspekte der klinischen Prüfung, die experimentell sind;
  - 7) Beschreibung der klinischen Prüfung, einschließlich der Nennung möglicher Vergleichsgruppen und des Verfahrens für die Zuweisung zu jeder Gruppe;
  - 8) Anzahl der Versuchspersonen, die voraussichtlich an der klinischen Prüfung teilnehmen.
- b) möglicher Nutzen:
  - 1) Beschreibung des nach dem bisherigen Kenntnisstand zu erwartenden Nutzens für die Versuchspersonen (sofern kein direkter therapeutischer Nutzen zu erwarten ist, muss dieses angegeben werden);
  - 2) Beschreibung eines möglichen Nutzens für andere.
- c) Risiken und Unannehmlichkeiten für die Versuchsperson und, sofern zutreffend, für einen Embryo, Fetus oder einen Säugling:
  - 1) Beschreibung der Restrisiken wie durch die Risikoanalyse identifiziert;
  - 2) Beschreibung von Risiken im Zusammenhang mit den im CIP geforderten klinischen Maßnahmen;
  - 3) Erklärung, dass unvorhersehbare Risiken auftreten können.
  - 4) Beschreibung der Unannehmlichkeiten.

d) alternative(s) Verfahren:

- 1) Angaben zu alternativen Behandlungen oder Vorgehensweisen, die der Versuchsperson zur Verfügung stehen können sowie deren möglicher Nutzen und mögliche Risiken.

e) Vertraulichkeit:

- 1) Erklärung, die bestätigt, dass die Teilnahme der Versuchsperson vertraulich ist,
- 2) Erklärung, die bestätigt, dass Aufzeichnungen, die Rückschlüsse auf Identität der Versuchsperson geben, in dem gesetzlich vorgeschriebenen Rahmen vertraulich behandelt werden,
- 3) Erklärung, die bestätigt, dass die Versuchsperson versteht, dass gesetzlich zuständige Behörden, Vertreter der EC und Vertreter des Sponsors die in die klinische Prüfung eingebunden sind, direkten Zugriff auf medizinische Aufzeichnungen haben,
- 4) Erklärung, die bestätigt, dass die Ergebnisse der klinischen Prüfung ohne Offenlegung der Identität der Versuchsperson veröffentlicht werden dürfen.

ANMERKUNG Aufgrund nationaler oder regionaler Bestimmungen können zusätzliche Anforderungen an den Schutz personenbezogener Daten gefordert sein.

f) Entschädigung:

- 1) Informationen über zur Verfügung stehende Vorkehrungen zum Schadensersatz bei Gesundheitsschäden aufgrund der Teilnahme an der klinischen Prüfung
- 2) Informationen über zusätzliche Gesundheitsvorsorge für Versuchspersonen, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, als Ergebnis ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung, einen Schaden erleiden;
- 3) sofern zutreffend, Angaben zur finanziellen Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Prüfung.

g) erwartete Unkosten, sofern vorhanden, die von der Versuchsperson bei der Beteiligung an der klinischen Prüfung zu tragen sind,

h) Informationen über die Rolle des Repräsentanten des Sponsors in der klinischen Prüfung,

i) Ansprechpartner:

- 1) wer ist in Bezug auf Fragen zur klinischen Prüfung zu kontaktieren,
- 2) wer ist im Falle einer Schädigung zu kontaktieren,
- 3) wer ist zu Fragen zu Rechten von Versuchspersonen zu kontaktieren,

j) Erklärung, die feststellt, dass neue Befunde oder Gründe für jede Änderung des CIP, die die Einverständniserklärung für die weitere Teilnahme der Versuchsperson beeinträchtigen, der Versuchsperson zur Verfügung gestellt werden müssen.

k) Erklärung, die angibt, dass nach einer entsprechenden Einwilligung der Versuchsperson der Hausarzt über die Teilnahme der Versuchsperson an der klinischen Prüfung informiert wird;

l) Abbruch

- 1) Umstände, unter denen die Teilnahme der Versuchsperson durch den Prüfleiter beendet werden kann, sofern zutreffend;
- 2) Umstände, unter denen der Sponsor die klinische Prüfung beenden oder aussetzen kann.