

DIN EN ISO 14155

ICS 11.100.20

Ersatz für
DIN EN ISO 14155:2020-12**Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen –
Gute klinische Praxis (ISO 14155:2020);
Deutsche Fassung EN ISO 14155:2020**

Clinical investigation of medical devices for human subjects –
Good clinical practice (ISO 14155:2020);
German version EN ISO 14155:2020

Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains –
Bonne pratique clinique (ISO 14155:2020);
Version allemande EN ISO 14155:2020

Gesamtumfang 111 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 14155:2020) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, deren Sekretariate jeweils von DIN (Deutschland) gehalten werden.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-07-20 AA „Klinische Prüfungen“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Hinweise zur deutschen Fassung und zur Übersetzung:

- In diesem Dokument wurde in der Definition zu 3.1 ein falscher Verweis auf das „Prüfprodukt“ angegeben (3.34). Im englischen Referenztext wird an dieser Stelle der Begriff „investigational medical device“ verwendet und daher lautet die korrekte Referenz (3.29)
- In diesem Dokument wurde der Begriff „effectiveness“ mit Wirksamkeit übersetzt. Der Begriff „Wirksamkeit“ findet im nationalen regulatorischen Kontext jedoch kaum Anwendung. Je nach regulatorischem oder sachlichem Zusammenhang kann der Begriff jedoch auch im Sinne von „Leistung“, „Leistungsfähigkeit“ oder „klinischer Leistung“ verstanden werden.

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 10993 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 10993 (alle Teile)
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 15223-1	siehe	DIN EN ISO 15223-1

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 14155:2012-01 wurden folgende Änderungen übernommen:

- a) Aufnahme von einem Abschnitt, der die GCP-Grundsätze zusammenfasst (siehe Abschnitt 4);
- b) Hinweis darauf, dass die klinische Prüfung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert wird (siehe 5.4);
- c) Einbeziehung des klinischen Qualitätsmanagements (siehe 9.1);
- d) Einbeziehung des risikobasierten Monitorings (siehe 6.7);
- e) Einbeziehung von statistischen Betrachtungen in Anhang A;
- f) Einbeziehung von Leitlinien für die Ethikkommissionen in Anhang G;
- g) Verstärkung des Risikomanagements im gesamten Prozess einer klinischen Prüfung (von der Planung bis zur Berücksichtigung der Ergebnisse) inklusive Anhang H;
- h) Klärung der Anwendbarkeit der Anforderungen dieser Norm in Bezug auf die unterschiedlichen klinischen Entwicklungsstufen (siehe Anhang I);
- i) Einbeziehung von Leitlinien für Audits der klinischen Prüfung (siehe Anhang J);

Gegenüber DIN EN ISO 14155:2020-12 wurden folgende Korrekturen vorgenommen:

- a) im Europäischen Vorwort in der Tabelle wurde das Ausgabedatum der EN ISO 14971 in 2019 korrigiert;
- b) die Übersetzung wurde angepasst in 3.46, 3.49, 5.8.5 b), 7.8.3 i), 9.2.4.1 c), 9.2.4.2 c), 9.2.4.4 a) 3), 9.2.4.5 h) und s), 10.4 c), 10.7 g), A.6.4 g), C.2.3 e), D.6.1 d) 4), G.2 im 5. Absatz, I.3.3 im ersten Satz sowie J.3 g);
- c) in Bild H.1 wurde die vierte Textbox in den „Tätigkeiten nach ISO 14971“ wie folgt korrigiert: Nutzen-Risiko-Analyse;
- d) redaktionelle Anpassungen.

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

DIN EN ISO 14155: 2012-01, 2020-12

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993 (alle Teile), *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten*

DIN EN ISO 13485:2016-08, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2016*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 15223-1, *Medizinprodukte — Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

Deutsche Fassung

Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis (ISO 14155:2020)

Clinical investigation of medical devices
for human subjects —
Good clinical practice (ISO 14155:2020)

Investigation clinique des dispositifs médicaux
pour sujets humains —
Bonne pratique clinique (ISO 14155:2020)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 2. Mai 2020 angenommen.

Diese Europäische Norm wurde korrigiert und vom CEN-CENELEC-Management-Zentrum am 18. November 2020 neu herausgegeben.

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 CEN-CENELEC-Management-Zentrum 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, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



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

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	6
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]	8
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]	10
Vorwort	12
1 Anwendungsbereich	14
2 Normative Verweisungen	14
3 Begriffe	15
4 Zusammenfassung der Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (en: Good Clinical Practice (GCP))	23
5 Ethische Erwägungen	24
5.1 Allgemeines	24
5.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Anreize	24
5.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung	25
5.4 Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank	25
5.5 Verantwortlichkeiten	25
5.6 Kommunikation mit der Ethik-Kommission (EK)	25
5.6.1 Allgemeines	25
5.6.2 Erstvorlage an die EK	25
5.6.3 Von der EK einzuholende Informationen	26
5.6.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EK	26
5.6.5 Fortlaufende, von der EK einzuholende Informationen	27
5.7 Vulnerable Gruppen	27
5.8 Einwilligung nach Aufklärung	27
5.8.1 Allgemeines	27
5.8.2 Verfahren zur Einholung der Einwilligungserklärung	28
5.8.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einwilligungserklärung	28
5.8.4 Dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung zu stellende Informationen	30
5.8.5 Unterzeichnung der Einwilligungserklärung	32
5.8.6 Neue Informationen	32
6 Planung der klinischen Prüfung	33
6.1 Allgemeines	33
6.2 Risikomanagement	33
6.2.1 Allgemeines	33
6.2.2 Prüfprodukt, einschließlich der Risiken der klinischen Anwendung und deren Offenlegung	33
6.2.3 Durchführung der klinischen Prüfung	34
6.3 Begründung für das Design der klinischen Prüfung	34
6.4 Klinischer Prüfplan (CIP)	35
6.5 Prüferbroschüre (IB)	35
6.6 Prüfbögen (CRFs)	35
6.7 Monitoringplan	35

6.8	Auswahl der Prüfstelle	37
6.9	Vereinbarung(en).....	37
6.10	Kennzeichnung.....	37
6.11	Datenüberwachungskomitee (DMC)	37
7	Durchführung der klinischen Prüfung	38
7.1	Allgemeines	38
7.2	Erstbesuch der Prüfstelle	38
7.3	Monitoring der Prüfstelle.....	38
7.4	Unerwünschte Ereignisse und Produktmängel.....	38
7.4.1	Signale, die Sofortmaßnahmen erforderlich machen	38
7.4.2	Unerwünschte Ereignisse.....	38
7.4.3	Produktmängel.....	39
7.4.4	Risikobewertungsprozess für potenzielle nicht akzeptable Risiken.....	39
7.5	Dokumente zur klinischen Prüfung und Dokumentation	40
7.5.1	Änderungen	40
7.5.2	Liste zur Identifizierung der Prüfungsteilnehmer	40
7.5.3	Quelldokumente	41
7.6	Zusätzliche Mitglieder des Teams an der Prüfstelle.....	41
7.7	Privatsphäre des Prüfungsteilnehmers und Vertraulichkeit der Daten.....	41
7.8	Kontrolle der Dokumente und Daten.....	41
7.8.1	Rückverfolgbarkeit von Dokumenten und Daten.....	41
7.8.2	Aufzeichnen von Daten.....	42
7.8.3	Elektronische klinische Datensysteme	42
7.9	Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt	43
7.10	Erfassung der Prüfungsteilnehmer.....	44
7.11	Auditierung.....	44
8	Unterbrechung, Beendigung und Abbruch der klinischen Prüfung	45
8.1	Abschluss der klinischen Prüfung.....	45
8.2	Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung.....	45
8.2.1	Verfahren für die Unterbrechung oder die vorzeitige Beendigung.....	45
8.2.2	Verfahren der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer vorübergehenden Unterbrechung	46
8.3	Planmäßige Beendigung.....	46
8.4	Klinischer Prüfbericht	47
8.5	Risikobewertung und Schlussfolgerungen	47
8.6	Aufbewahrung von Dokumenten.....	47
9	Verantwortlichkeiten des Sponsors.....	48
9.1	Klinisches Qualitätsmanagement.....	48
9.2	Planung und Durchführung der klinischen Prüfung	48
9.2.1	Auswahl und Schulung des klinischen Personals.....	48
9.2.2	Vorbereitung von Dokumenten und Materialien	49
9.2.3	Durchführung der klinischen Prüfung	50
9.2.4	Monitoring	51
9.2.5	Bewertung und Bericht zur Sicherheit.....	54
9.2.6	Beendigung der klinischen Prüfung.....	55
9.3	Externe Vergabe von Funktionen und Verantwortlichkeiten.....	55
9.4	Kommunikation mit Aufsichtsbehörden	55
10	Verantwortlichkeiten des Hauptprüfers	56
10.1	Allgemeines	56
10.2	Qualifikation des Hauptprüfers	56
10.3	Qualifikation der Prüfstelle	56
10.4	Kommunikation mit der EK.....	57
10.5	Verfahren zum Einholen der Einwilligung nach Aufklärung.....	57
10.6	Übereinstimmung mit dem CIP	57
10.7	Medizinische Versorgung von Prüfungsteilnehmern	58

10.8	Berichterstattung über die Sicherheit.....	59
Anhang A (normativ) Klinischer Prüfplan (CIP)		60
A.1	Allgemeines	60
A.1.1	Einleitung	60
A.1.2	Identitätsmerkmale des klinischen Prüfplans	60
A.1.3	Sponsor.....	60
A.1.4	Hauptprüfer, koordinierender Prüfer und Prüfstelle(n)	60
A.1.5	Gesamtübersicht über die klinische Prüfung.....	61
A.2	Identifizierung und Beschreibung des Prüfproduktes	61
A.3	Begründung für das Design der klinischen Prüfung.....	62
A.4	Nutzen und Risiken des Prüfprodukts, des klinischen Verfahrens und der klinischen Prüfung.....	62
A.5	Ziele und Hypothesen der klinischen Prüfung	62
A.6	Design der klinischen Prüfung	63
A.6.1	Allgemeines	63
A.6.2	Prüfprodukt(e) und Komparator(en)	63
A.6.3	Prüfungsteilnehmer	63
A.6.4	Untersuchungen.....	64
A.6.5	Monitoringplan.....	64
A.7	Statistische Planung und Analyse	65
A.8	Datenmanagement.....	66
A.9	Änderungen am klinischen Prüfplan	66
A.10	Abweichungen vom klinischen Prüfplan	67
A.11	Verwendungsnachweis des Produkts	67
A.12	Übereinstimmungserklärung	67
A.13	Verfahren zum Einholen der Einwilligung nach Aufklärung.....	67
A.14	Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel.....	67
A.15	Vulnerable Population (falls zutreffend).....	68
A.16	Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung.....	68
A.17	Veröffentlichungspolitik.....	68
A.18	Literaturhinweise.....	68
Anhang B (normativ) Prüferbroschüre (IB)		69
B.1	Allgemeines	69
B.1.1	Einleitung	69
B.1.2	Bezeichnung der IB	69
B.1.3	Sponsor/Hersteller	69
B.2	Informationen über das Prüfprodukt	69
B.3	Vorklinische Prüfung	70
B.4	Vorliegende klinische Daten	71
B.5	Risikomanagement des Prüfprodukts.....	71
B.6	Regulatorische und andere Referenzen.....	71
Anhang C (informativ) Prüfbögen (CRFs)		72
C.1	Allgemeines	72
C.2	Inhalt und Gestaltung.....	72
C.2.1	Gesamtbetrachtung.....	72
C.2.2	Deckblatt/Anmeldefenster	72
C.2.3	Kopf- oder Fußzeile — e-CRF-Kennung.....	72
C.2.4	Arten von CRFs.....	73
C.3	Verfahrensfragen.....	73
Anhang D (normativ) Klinischer Prüfbericht.....		74
D.1	Allgemeines	74
D.2	Deckblatt.....	74
D.3	Inhaltsverzeichnis.....	74
D.4	Zusammenfassung.....	75
D.5	Einleitung	75

D.6	Prüfprodukt und Prüfverfahren	75
D.6.1	Beschreibung des Prüfprodukts	75
D.6.2	Klinischer Prüfplan (CIP)	76
D.7	Ergebnisse	76
D.8	Diskussion und Gesamtschlussfolgerungen	77
D.9	Abkürzungen und Definitionen	78
D.10	Ethische Gesichtspunkte	78
D.11	Prüfer und Verwaltungsstruktur der klinischen Prüfung	78
D.12	Unterschriftenblatt	78
D.13	Anhänge zum Bericht	79
Anhang E (informativ) Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung		80
Anhang F (informativ) Kategorisierung unerwünschter Ereignisse		90
Anhang G (informativ) Verantwortlichkeiten der Ethik-Kommission (EK)		92
G.1	Allgemeines	92
G.2	Verantwortlichkeiten	92
G.3	Zusammensetzung, Funktionen und Arbeitsweise	93
G.4	Erforderliche Informationen	94
G.5	Verfahrensanweisungen	94
G.6	Schreiben der EK über die nicht ablehnende Bewertung/Stellungnahme	95
G.7	Prüfberichte	95
Anhang H (informativ) Anwendung von ISO 14971 auf klinische Prüfungen		96
Anhang I (informativ) Stadien der klinischen Entwicklung		97
I.1	Hintergrund	97
I.2	Regulatorischer Status	97
I.2.1	Allgemeines	97
I.2.2	Klinische Prüfung vor Inverkehrbringen	97
I.2.3	Klinische Prüfung nach Inverkehrbringen	98
I.3	Klinische Entwicklungsstadien	98
I.3.1	Allgemeines	98
I.3.2	Pilotstadium	98
I.3.3	Bestätigungsstadium (en: pivotal stage)	98
I.3.4	Stadium nach dem Inverkehrbringen	99
I.4	Design der klinischen Prüfung	99
I.4.1	Allgemeines	99
I.4.2	Explorative klinische Prüfung	99
I.4.3	Konfirmatorische klinische Prüfung	99
I.4.4	Klinische Beobachtungsstudie	99
I.5	Bezeichnungen für klinische Prüfungen	99
I.5.1	Allgemeines	99
I.5.2	Erste klinische Prüfung am Menschen	99
I.5.3	Frühe klinische Machbarkeitsstudie	99
I.5.4	Herkömmliche klinische Machbarkeitsstudie	100
I.5.5	Klinische Bestätigungsstudie	100
I.5.6	Register	100
I.6	Belastung für Prüfungsteilnehmer	100
I.6.1	Allgemeines	100
I.6.2	Interventionelle klinische Prüfung	100
I.6.3	Nicht interventionelle klinische Prüfung	101
I.7	Anwendbarkeit der Grundsätze dieses Dokuments	101
Anhang J (informativ) Audits von klinischen Prüfungen		103
J.1	Allgemeines	103
J.2	Sponsor	103
J.3	Prüfstelle	105
Literaturhinweise		106

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 14155:2020) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194 „Biological and clinical evaluation of medical devices“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 206 „Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Februar 2021, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Februar 2021 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 14155:2011.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Mandats erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

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

Die folgenden in Bezug genommenen Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender bei der Anwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA stets überprüfen, ob in Bezug genommene Dokumente ersetzt worden sind und ob deren betreffende Inhalte weiterhin als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden können.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC- oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt, verstanden werden.

ANMERKUNG Die Art und Weise, wie auf diese in Bezug genommenen Dokumente in normativen Anforderungen verwiesen wird, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), in dem sie gelten.

Tabelle — Korrelation zwischen undatierten normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Entsprechende datierte Norm	
	EN	ISO oder IEC
ISO 14971	EN ISO 14971:2019	ISO 14971:2019

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 14155:2020 wurde von CEN als EN ISO 14155:2020 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrags [M/295 bezüglich der Erarbeitung von Europäischen Normen zu Medizinprodukten] erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 für Medizinprodukte bereitzustellen [Amtsblatt L 169].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen dieser Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagementprozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagementprozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 93/42/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG, stehen. Dies bedeutet, dass, nach dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 und 12 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZA beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Für alle Anforderungen im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen, die in der Verordnung enthalten sind und auf die in der folgenden Tabelle Bezug genommen wird: Verpflichtungen, die nach ISO 14155 dem „Sponsor“ zugewiesen werden, müssen nach Richtlinie 93/42/EWG dem Hersteller obliegen, wenn dieser in der EU/EWR/Türkei/Schweiz ansässig ist, und ansonsten dem bevollmächtigten Vertreter. Beide dürfen auf externe Dienstleister zurückgreifen, um ihre Verpflichtungen zu erfüllen.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG	Abschnitt(e)/ Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
Anhang I, 6a	gesamte Norm	Teilweise Erfüllung der grundlegenden Anforderung in Bezug auf Folgendes: 1) die Dokumentation der klinischen Prüfungen von medizinischen Geräten, die im klinischen Bewertungsprozess verwendet werden, wie beschrieben in Anhang X.1.1 ^a und Teile von Anhang X.2 wie nachstehend aufgeführt.
Anhang X, 2.2	4, 5, 6.2, 6.3 und 8.4	ISO 14155 bezieht sich nicht auf eine bestimmte Version der Deklaration von Helsinki. Es muss die jeweils aktuelle Fassung der Deklaration von Helsinki berücksichtigt werden. Nationale/regionale Anforderungen an die Ethik in der klinischen Forschung und den Schutz der Sicherheit, des Wohlbefindens, der Gesundheit und der Rechte von Prüfungsteilnehmern müssen eingehalten werden.
Anhang X, 2.3.1	6.2, 6.3, 6.4, A.4, A.5, A.6 und A.7	
Anhang X, 2.3.2	6.3, 6.4, A.2 i), A.3, A.4, A.5 und A.6	
Anhang X, 2.3.3	6.3, 6.8, 7.3, 10.2, 10.3 und A.6	Abgedeckt, sofern die Einrichtungen der Prüfstelle den für den beabsichtigten Gebrauch des Prüfproduktes erforderlichen Einrichtungen ähnlich sind.
Anhang X, 2.3.4	6.2, 6.3, 7.4, 9.2.5, 10.8, A.3, A.4, A.5, A.6 und A.7	
Anhang X, 2.3.5	7.4, 9.2.5 und 10.8	
Anhang X, 2.3.6	6.5, 6.8, 9.2.1, 10.2, 10.3 und Anhang B	
Anhang X, 2.3.7	8.4, 9.2.6, 10.6 r) und Anhang D	
^a Siehe MEDDEV 2.7/1, Abschnitt 6.3.		

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Anhang ZB (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrags [M/295 bezüglich der Erarbeitung von Europäischen Normen zu Medizinprodukten] erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte bereitzustellen [Amtsblatt L 189].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZB.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen dieser Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagementprozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagementprozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 90/385/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG, stehen. Dies bedeutet, dass, nach dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 4, 5, 8, 9 und 10 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZB beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in der Tabelle ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht von dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Für alle Anforderungen im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen, die in der Verordnung enthalten sind und auf die in der folgenden Tabelle Bezug genommen wird: Verpflichtungen, die nach ISO 14155 dem „Sponsor“ zugewiesen werden, müssen nach Richtlinie 90/385/EWG dem Hersteller obliegen, wenn dieser in der EU/EWR/Türkei/Schweiz ansässig ist, und ansonsten dem bevollmächtigten Vertreter. Beide dürfen auf externe Dienstleister zurückgreifen, um ihre Verpflichtungen zu erfüllen.

Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG	Abschnitt(e)/ Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
5 a	gesamte Norm	Teilweise Erfüllung der grundlegenden Anforderung in Bezug auf Folgendes: 1) die Dokumentation der klinischen Prüfungen von medizinischen Geräten, die im klinischen Bewertungsprozess verwendet werden, wie beschrieben in Anhang VII.1.1 ^a und Teile von Anhang VII.2 wie nachstehend aufgeführt.
Anhang 7, 2.2	4, 5, 6.2, 6.3 und 8.4	ISO 14155 bezieht sich nicht auf eine bestimmte Version der Deklaration von Helsinki. Es muss die jeweils aktuelle Fassung der Deklaration von Helsinki berücksichtigt werden. Nationale/regionale Anforderungen an die Ethik in der klinischen Forschung und den Schutz der Sicherheit, des Wohlbefindens, der Gesundheit und der Rechte von Prüfungsteilnehmern müssen eingehalten werden.
Anhang 7, 2.3.1	6.2, 6.3, 6.4 und Anhang A	
Anhang 7, 2.3.2	6.3, 6.4, A.2 i) und A.3 bis A.6	
Anhang 7, 2.3.3	6.3, 6.8, 7.3, 10.2, 10.3 und A.6	Abgedeckt, sofern die Einrichtungen der Prüfstelle den für den beabsichtigten Gebrauch des Prüfproduktes erforderlichen Einrichtungen ähnlich sind.
Anhang 7, 2.3.4	6.2, 6.3, 7.4, 9.2.5, 10.8 und A.3 bis A.7	
Anhang 7, 2.3.5	7.4, 9.2.5 und 10.8	
Anhang 7, 2.3.6	6.5, 6.8, 9.2.1, 10.2, 10.3 und Anhang B	
Anhang 7, 2.3.7	8.4, 9.2.6, 10.6 r) und Anhang D	
^a Siehe MEDDEV 2.7/1, Abschnitt 6.3.		

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 206, *Biologische und klinische Beurteilung von Medizinprodukten*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung über technische Kooperation zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 14155:2011), die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Aufnahme von einem Abschnitt, der die GCP-Grundsätze zusammenfasst (siehe Abschnitt 4);
- Hinweis darauf, dass die klinische Prüfung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert wird (siehe 5.4);
- Einbeziehung des klinischen Qualitätsmanagements (siehe 9.1);
- Einbeziehung des risikobasierten Monitorings (siehe 6.7);
- Einbeziehung von statistischen Betrachtungen in Anhang A;
- Einbeziehung von Leitlinien für die Ethik-Kommissionen in Anhang G;
- Verstärkung des Risikomanagements im gesamten Prozess einer klinischen Prüfung (von der Planung bis zur Berücksichtigung der Ergebnisse) inklusive Anhang H;

- Klärung der Anwendbarkeit der Anforderungen dieser Norm in Bezug auf die unterschiedlichen klinischen Entwicklungsstufen (siehe Anhang I);
- Einbeziehung von Leitlinien für Audits der klinischen Prüfung (siehe Anhang J);

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Gute Klinische Praxis für das Design, die Durchführung, Aufzeichnung und Berichterstattung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten an menschlichen Prüfungsteilnehmern fest, um die klinische Leistungsfähigkeit oder Wirksamkeit und Sicherheit zu bewerten.

Für klinische Untersuchungen nach dem Inverkehrbringen sollen die in diesem Dokument dargelegten Grundsätze unter Berücksichtigung der Art der klinischen Prüfung, soweit relevant, befolgt werden (siehe Anhang I).

Dieses Dokument legt allgemeine Anforderungen fest, mit denen Folgendes erreicht werden soll:

- der Schutz der Rechte, Sicherheit und des Wohlbefindens der beteiligten Prüfungsteilnehmer;
- die Sicherstellung der wissenschaftlich korrekten Durchführung der klinischen Prüfung und der Glaubwürdigkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung;
- die Festlegung der Verantwortlichkeiten des Sponsors und Hauptprüfers;
- die Unterstützung der Arbeit von Sponsoren, Prüfern, Ethik-Kommissionen, Aufsichtsbehörden und anderen am Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte beteiligten Institutionen.

ANMERKUNG 1 Anwender dieses Dokuments haben zu berücksichtigen, ob noch weitere Normen und/oder nationale Anforderungen auf das jeweils zu beurteilende Prüfprodukt oder die klinische Prüfung anwendbar sind. Liegen Unterschiede zwischen den Anforderungen vor, gelten die strengsten.

ANMERKUNG 2 Bei Software als Medizinprodukt (SaMD) gelten für die Demonstration der analytischen Validität (die Ausgabewerte der SaMD sind für vorgegebene Eingabewerte korrekt) und, falls angemessen, der wissenschaftlichen Validität (die Ausgabewerte der SaMD sind mit dem beabsichtigten klinischen Zustand/des beabsichtigten physiologischen Zustands assoziiert) sowie der klinischen Leistungsfähigkeit (die Ausgabewerte der SaMD stehen in einem klinisch sinnvollen Zusammenhang mit der zweckbestimmten Nutzung) der SaMD die Anforderungen dieses Dokuments, soweit sie relevant sind (siehe Literaturhinweis [4]). Als Rechtfertigung für eine Befreiung von den Anforderungen dieses Dokuments kann die Einzigartigkeit des indirekten Kontakts zwischen den Prüfungsteilnehmern und der SaMD in Erwägung gezogen werden.

Dieses Dokument gilt nicht für Medizinprodukte für die *In-vitro*-Diagnostik. Es kann jedoch, in Abhängigkeit vom Produkt und nationalen oder regionalen Anforderungen, Situationen geben, in denen Anwender dieses Dokuments in Erwägung ziehen könnten, ob bestimmte Abschnitte und/oder Anforderungen dieses Dokuments anwendbar sein könnten.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. 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, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <http://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>

3.1

unerwünschte Wirkung des Produkts

ADE, en: adverse device effect

unerwünschtes Ereignis (3.2) im Zusammenhang mit dem Gebrauch eines *Prüfproduktes* (3.34)

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition bezieht unerwünschte 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* (3.33) des Prüfproduktes ergeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht alle Ereignisse ein, die auf einen *Anwendungsfehler* (3.53) oder auf einen bewussten Fehlgebrauch des Prüfprodukts zurückzuführen sind.

Anmerkung 3 zum Begriff: Dies gilt auch für einen ‚*Komparator*‘ (3.12), wenn der Komparator ein Medizinprodukt ist.

3.2

unerwünschtes Ereignis

AE, en: adverse event

alle bei *Prüfungsteilnehmern* (3.50), dem Anwender oder bei anderen Personen auftretenden unerwünschten medizinischen Ereignisse, unbeabsichtigten Erkrankungen oder Verletzungen oder unerwünschten klinischen Diagnosen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), egal ob diese in Verbindung mit dem *Prüfprodukt* (3.29) stehen oder nicht und ob sie vorhersehbar waren oder nicht

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition bezieht Ereignisse im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder dem *Komparator* (3.12) ein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht Ereignisse im Zusammenhang mit den betreffenden Verfahren ein.

Anmerkung 3 zum Begriff: Für Anwender oder andere Personen ist diese Definition auf Ereignisse im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder Komparator beschränkt.

3.3

Audit

systematische Überprüfung der mit der *klinischen Prüfung* (3.8) in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente durch (eine) *unabhängige* (3.26) Person(en), um festzustellen, ob die Aktivitäten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung entsprechend dem klinischen Prüfplan durchgeführt und ob die Daten entsprechend dem klinischen Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen, diesem Dokument sowie den geltenden regulatorischen Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden

3.4

Zugriffsprotokollierung

Dokumentation, die die Rekonstruktion eines Ereignisablaufs erlaubt

3.5

Verblinden

Maskieren

Verfahren, bei dem eine oder mehrere der an der *klinischen Prüfung* (3.8) beteiligten Parteien über die Zuordnung der Behandlungsart in Unkenntnis gehalten werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einer Einfachblindstudie wissen die *Prüfungsteilnehmer* (3.50) üblicherweise nicht, welche Behandlung(en) bei ihnen zur Anwendung kommt/kommen. Bei einer Doppelblindstudie wissen üblicherweise weder die Prüfungsteilnehmer, der (die) *Prüfer* (3.30) noch der Monitor sowie in einigen Fällen die zentralen Bewerter, welche Behandlung(en) zur Anwendung kommt/kommen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine klinische Prüfung wird als „beobachterverblindet“ bezeichnet, wenn zumindest der/die primäre/n *Endpunkt/e* (3.22) bewertet wird/werden, ohne dass bekannt ist, ob ein Prüfungsteilnehmer mit einem Prüfprodukt (3.29) oder einem *Komparator* (3.12) behandelt wurde.

3.6

Prüfbogen

CRF, en: case report form

Satz gedruckter oder optisch oder elektronisch gespeicherter Dokumente für einzelne *Prüfungsteilnehmer* (3.50), in dem Informationen enthalten sind, über die, wie im klinischen Prüfplan (CIP) festgelegt, dem *Sponsor* (3.49) zu berichten ist

3.7

beglaubigte Kopie

Kopie einer ursprünglichen Aufzeichnung (ungeachtet des verwendeten Aufzeichnungsmediums), für die geprüft und bestätigt wurde (d. h. durch eine datierte Unterschrift oder anhand eines validierten Verfahrens), dass sie dieselben Informationen enthält wie das Original, einschließlich der Daten, die den Kontext, Inhalt und die Struktur beschreiben

3.8

klinische Prüfung

systematische Prüfung an einem oder mehreren *Prüfungsteilnehmer(n)* (3.50), die vorgenommen wird, um die *klinische Leistungsfähigkeit* (3.11), *Wirksamkeit* (3.20) oder Sicherheit eines *Medizinprodukts* (3.34) zu bewerten

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments sind die Begriffe „klinischer Versuch“ oder „klinische Studie“ gleichbedeutend mit „klinische Prüfung“.

3.9

klinischer Prüfplan

CIP, en: clinical investigation plan

Dokument, in dem Begründung, *Ziele* (3.37), Design und präspezifizierte Analysen, Methodik, Organisation, *Monitoring* (3.35), Durchführung und Berichtsführung der *klinischen Prüfung* (3.8) festgelegt sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments ist der Begriff „Studienprotokoll“ gleichbedeutend mit „klinischer Prüfplan“. Studienprotokoll hat jedoch viele unterschiedliche Bedeutungen, von denen sich einige nicht auf klinische Prüfungen beziehen und darüber hinaus von Land zu Land unterschiedlich sein können. Deshalb wird in diesem Dokument der Begriff „CIP“ verwendet.

3.10

klinischer Prüfbericht

Dokument, in dem Design, Durchführung, statistische Analyse und Ergebnisse einer *klinischen Prüfung* (3.8) beschrieben werden

3.11

klinische Leistungsfähigkeit

Verhalten eines *Medizinprodukts* (3.34) und die Reaktion der *Prüfungsteilnehmer* (3.50) auf das Medizinprodukt in Bezug auf dessen bestimmungsgemäße Verwendung bei korrekter Anwendung an (einem) geeigneten Prüfungsteilnehmer(n)

Anmerkung 1 zum Begriff: Die klinische Leistungsfähigkeit kann in nationalen Bestimmungen definiert sein.

3.12

Komparator

Medizinprodukt (3.34), Therapie (z. B. aktive Behandlung, übliche klinische Praxis), ein Placebo oder keine Behandlung, das (die) in einer *klinischen Prüfung* (3.8) in der *Kontrollgruppe* (3.15) verwendet wird (werden)

3.13

Computersystem

Einheit aus Hardware und Software (einschließlich zugehöriger Dokumente, z. B. Benutzerhandbuch), die zur Erstellung, Änderung, Aufbewahrung, Archivierung, Bereitstellung oder Übertragung von Informationen in digitaler Form dient, die mit einer *klinischen Prüfung* (3.8) in Zusammenhang stehen

3.14

Auftragsforschungsinstitut

CRO, en: contract research organization

Person oder Organisation, die der *Sponsor* (3.49) mit der Ausführung einer oder mehrerer seiner im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung anfallenden Aufgaben und Funktionen beauftragt hat

3.15

Kontrollgruppe

Gruppe von *Prüfungsteilnehmern* (3.50), die den *Komparator* (3.12) erhält

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Kontrollgruppe kann zeitlich parallel oder zeitlich nicht parallel (historisch) zur Experimentalgruppe behandelt werden. Ein Prüfungsteilnehmer kann seine eigene Kontrolle sein.

3.16

koordinierender Prüfer

Prüfer (3.30), der durch den *Sponsor* (3.49) benannt wird, um bei der Koordination der Arbeit in einer multizentrischen *klinischen Prüfung* (3.8) Unterstützung zu leisten

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments sind die Begriffe „nationaler Prüfer“ oder „globaler Prüfer“ gleichbedeutend mit „koordinierender Prüfer“.

3.17

Datenüberwachungskomitee

DMC, en: data monitoring committee

unabhängiges (3.26) Komitee, das vom *Sponsor* (3.49) eingesetzt werden kann, um in bestimmten Abständen den Fortgang einer *klinischen Prüfung* (3.8), die Sicherheitsdaten oder die kritische *klinische Leistungsfähigkeit* (3.11) oder *Endpunkte* (3.22) der *Wirksamkeit* (3.20) zu bewerten und dem Sponsor Empfehlungen zu geben, ob die klinische Prüfung fortgesetzt, unterbrochen, geändert oder beendet werden sollte

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments sind die Begriffe „Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss“ (DSMB), „Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitee“ (DSMC) oder „unabhängiges Datenüberwachungskomitee“ (IDMC) gleichbedeutend mit Datenüberwachungskomitee (DMC).

3.18

Abweichung

Fall von bewusster oder unbewusster Nichteinhaltung der Anforderungen des *CIP* (3.9)

3.19

Produktmangel

Unzulänglichkeit eines *Medizinproduktes* (3.34) in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Gebrauchstauglichkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit

Anmerkung 1 zum Begriff: Produktmängel umfassen *Fehlfunktionen* (3.33), *Anwendungsfehler* (3.53) und unzureichende Bereitstellung von Informationen, einschließlich der Kennzeichnung, durch den Hersteller.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht Mängel im Zusammenhang mit dem *Prüfprodukt* (3.29) oder dem *Komparator* (3.12) ein.

3.20

Wirksamkeit

durch dokumentierte wissenschaftliche Daten nachgewiesenes Erreichen eines klinisch signifikanten, beabsichtigten Ergebnisses bei einem definierten Anteil der Zielpopulation, wenn das *Prüfprodukt* (3.29) entsprechend seiner vorgesehenen Verwendung und in Übereinstimmung mit seiner Gebrauchsanweisung, der *Prüferbroschüre* (3.31) und dem *CIP* (3.9) verwendet wird

3.21

elektronische Aufzeichnung

Kombination von Text, Diagrammen, Daten, Ton- und Bilddokumenten oder sonstigen Informationen in digitaler Form, die mithilfe eines *Computersystems* (3.13) erstellt, geändert, aufbewahrt, archiviert, bereitgestellt oder verteilt wird

BEISPIEL Ein elektronischer CRF.

3.22

Endpunkt

<primärer> Hauptparameter, der herangezogen wird, um den Beweis für die *klinische Leistungsfähigkeit* (3.11), *Wirksamkeit* (3.20) oder Sicherheit in einer *klinischen Prüfung* (3.8) zu liefern

3.23

Endpunkt

<sekundärer> Parameter zur Bewertung der sekundären *Ziele* (3.37) einer *klinischen Prüfung* (3.8)

3.24

Ethik-Kommission

EK

unabhängiges (3.26) Gremium, dessen Verantwortung darin besteht, *klinische Prüfungen* (3.8) zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der an einer klinischen Prüfung teilnehmenden *Prüfungsteilnehmer* (3.50) geschützt sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments ist die englische Benennung „ethics committee“ gleichbedeutend mit „research ethics committee“, „independent ethics committee“ oder „institutional review board“. Die regulatorischen Anforderungen an Ethik-Kommissionen oder vergleichbare Einrichtungen variieren von Land zu Land oder von Region zu Region.

3.25

Hypothese

überprüfbare Aussage, die aus dem *Ziel* (3.37) der *klinischen Prüfung* (3.8) abgeleitet wird, um auf Grundlage eines vorab festgelegten statistischen Tests eine Schlussfolgerung zu diesem Ziel zu ziehen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Primärhypothese wird auf Grundlage des vorab festgelegten *primären Endpunkts* (3.22) formuliert und wird in der Regel zur Berechnung der Stichprobengröße verwendet.

3.26

unabhängig

nicht in die Entwicklung des Prüfprodukts oder die Durchführung einer *klinischen Prüfung* (3.8) einbezogen, mit Ausnahme der spezifisch zugewiesenen Verantwortlichkeiten, um eine Verzerrung oder einen Interessenkonflikt zu vermeiden

3.27

Einwilligung nach Aufklärung

Prozess, in dem eine Person freiwillig ihre Bereitschaft erklärt, an einer bestimmten *klinischen Prüfung* (3.8) teilzunehmen, nachdem sie über alle Aspekte dieser Prüfung informiert wurde, die für eine Entscheidung über die Teilnahme relevant sind

3.28

Prüfstelle

Einrichtung oder Ort, in der/an dem die *klinische Prüfung* (3.8) durchgeführt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments ist „Prüfstelle“ gleichbedeutend mit „Prüfzentrum“.

3.29

Prüfprodukt

Medizinprodukt (3.34), das in einer *klinischen Prüfung* (3.8) im Hinblick auf die *klinische Leistungsfähigkeit* (3.11), *Wirksamkeit* (3.20) oder Sicherheit bewertet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt bereits in Verkehr gebrachte Medizinprodukte ein, die im Hinblick auf neue bestimmungsgemäße Verwendungen, neue Populationen, neue Materialien oder bei Designänderungen bewertet werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Dies schließt bereits in Verkehr gebrachte Medizinprodukte ein, die in einer klinischen Prüfung nach der Markteinführung (interventionell oder nicht interventionell) innerhalb ihrer vorgesehenen Verwendung bewertet werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments werden die Begriffe „Prüfprodukt“ und „Medizinprodukt“ gleichbedeutend verwendet.

3.30

Prüfer

einzelnes Mitglied eines Teams an der *Prüfstelle* (3.28), das vom *Hauptprüfer* (3.39) einer Prüfstelle benannt und überwacht wird und prüfungsbezogene klinische Verfahren durchführt oder wichtige prüfungsrelevante klinische und medizinische Behandlungsentscheidungen trifft

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein einzelnes Mitglied eines Teams an der Prüfstelle kann auch „stellvertretender Prüfer“ oder „Mit-Prüfer“ genannt werden.

3.31

Prüferbroschüre

IB, en: investigator's brochure

Zusammenstellung der aktuellen klinischen und nichtklinischen Informationen über das/die *Prüfprodukt(e)* (3.29), die für die *klinische Prüfung* (3.8) von Bedeutung sind

3.32

gesetzlicher Vertreter

Einzelperson, juristische oder sonstige Körperschaft, die nach geltendem Recht dazu befugt ist, im Namen eines potentiellen *Prüfungsteilnehmers* (3.50) die Einwilligung zu dessen Teilnahme an der *klinischen Prüfung* (3.8) zu erklären

Anmerkung 1 zum Begriff: „Vormund“, „Pfleger“ oder „Betreuer“ sind Begriffe, die im Rahmen nationaler Regularien für „gesetzlicher Vertreter“ benutzt werden.

3.33

Fehlfunktion

Versagen eines *Prüfproduktes* (3.29), entsprechend seiner vorgesehenen Zweckbestimmung zu funktionieren, wenn es in Übereinstimmung mit der Gebrauchsanweisung, dem CIP oder der IB verwendet wird

3.34

Medizinprodukt

Instrumente, Apparate, Werkzeuge, Maschinen, Geräte, Implantate, Reagenzien für die *In-vitro*-Anwendung, Software, Materialien oder andere gleichartige oder verwandte Gegenstände, die alleine oder in Kombination vom Hersteller für die Anwendung für Menschen für einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke bestimmt sind:

— Erkennung, Verhütung, *Monitoring* (3.35), Behandlung oder Linderung von Krankheiten;

- Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen;
- Untersuchung, Ersatz, Veränderung oder Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- Lebenserhaltung oder Lebensunterstützung;
- Empfängnisregelung;
- Desinfektion von Medizinprodukten;
- Bereitstellung von Informationen mittels *In-vitro*-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben;

und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch, im oder am menschlichen Körper, erreicht wird, deren vorgesehene Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Produkte, die in einigen aber nicht in allen Zuständigkeitsbereichen als Medizinprodukte angesehen werden dürfen, sind:

- Desinfektionsmittel;
- Hilfen für Menschen mit Behinderungen;
- Produkte, die tierische und/oder menschliche Gewebe enthalten;
- Produkte für die *In-vitro*-Fertilisation oder unterstützte Reproduktionstechnologie.

[QUELLE: ISO 13485:2016, 3.11]

3.35 Monitoring

Vorgang der Überwachung des Fortschritts einer *klinischen Prüfung* (3.8), um sicherzustellen, dass diese in Übereinstimmung mit dem CIP, schriftlichen Arbeitsanweisungen, diesem Dokument und den anwendbaren regulatorischen Anforderungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Beim zentralisierten Monitoring handelt es sich um eine Fernbeurteilung der erfassten Daten und der Einhaltung, die zusätzliche Monitoringkapazitäten bietet und das Vor-Ort-Monitoring ergänzen oder dessen Ausmaß und Häufigkeit verringern kann.

3.36 multizentrische Prüfung

klinische Prüfung (3.8), die nach einem einzigen klinischen Prüfplan (CIP) durchgeführt wird und an zwei oder mehreren *Prüfstellen* (3.28) stattfindet

3.37 Ziel

Hauptzweck der Durchführung einer *klinischen Prüfung* (3.8)

3.38 Aufnahmezeitpunkt

Zeitpunkt nach der *Rekrutierung* (3.43), aber vor der Durchführung von Verfahren im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung, an dem ein *Prüfungsteilnehmer* (3.50) die *Einwilligung nach Aufklärung* (3.27) unterschreibt und datiert

3.39 Hauptprüfer

qualifizierte Person, die für die Durchführung der *klinischen Prüfung* (3.8) an einer *Prüfstelle* (3.28) verantwortlich ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von Einzelpersonen an einer Prüfstelle durchgeführt wird, ist der Hauptprüfer verantwortlich für die Leitung dieser Gruppe.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ob es sich dabei um eine institutionelle oder Einzelverantwortung handelt, kann von nationalen Bestimmungen abhängen.

3.40

Qualitätssicherung

geplante und systematische Tätigkeiten, die festgelegt werden, um sicherzustellen, dass die *klinische Prüfung* (3.8) durchgeführt und die dabei gesammelten Daten erhoben, dokumentiert (aufgezeichnet) und berichtet werden, wie es diesem Dokument und den regulatorischen Anforderungen entspricht

3.41

Qualitätskontrolle

operative Techniken und Tätigkeiten, die im Rahmen der *Qualitätssicherung* (3.40) angewendet bzw. unternommen werden, um sicherzustellen, dass die Anforderungen an die Qualität der im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung durchgeführten Tätigkeiten erfüllt sind

3.42

Randomisierung

Verfahren der Zuordnung von *Prüfungsteilnehmern* (3.50) zu *Prüfprodukt* (3.29) oder *Kontrollgruppen* (3.15), wobei die Zuordnung nach einem anerkannten statistischen Verfahren vorgenommen wird, bei dem ein Zufallsverfahren eine nicht vorhersehbare Zuordnung festlegt, um Verzerrungen zu reduzieren

3.43

Rekrutierung

aktive Bemühungen zur Ermittlung möglicherweise geeigneter *Prüfungsteilnehmer* (3.50) für die Aufnahme in die *klinische Prüfung* (3.8)

3.44

schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts

SADE, en: serious adverse device effect

unerwünschte Wirkung des Produkts (3.1), die durch die typischen Folgen für ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* (3.45) gekennzeichnet ist

3.45

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SAE, en: serious adverse event

unerwünschtes Ereignis (3.2), das eine der unten aufgeführten Folgen nach sich zieht:

- a) Tod;
- b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands des *Prüfungsteilnehmers* (3.50), des Anwenders oder sonstiger Personen, die durch eine oder mehrere der nachstehenden Folgen gekennzeichnet ist:
 - 1) eine lebensbedrohende Erkrankung oder Verletzung, oder
 - 2) eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion, einschließlich chronischer Krankheiten, oder
 - 3) eine Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes, oder
 - 4) einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung einer lebensbedrohenden Krankheit oder Verletzung oder einer dauernden Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion;
- c) Schädigung eines Fetus, Fetaltod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden, einschließlich einer körperlichen oder geistigen Beeinträchtigung

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein geplanter Krankenhausaufenthalt auf Grund vorbestehender Erkrankung oder ein vom CIP (3.9) gefordertes Verfahren, der oder das nicht mit einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes verbunden ist, wird nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet.

3.46

schwerwiegende Gesundheitsgefahr

Signal durch ein unerwünschtes Ereignis oder einen *Produktmangel* (3.19), das auf eine bevorstehende Lebensgefahr oder eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands von *Prüfungsteilnehmern* (3.50), Anwendern oder sonstigen Personen hinweist und das sofortige Abhilfemaßnahmen für andere Prüfungsteilnehmer, Anwender oder sonstige Personen erfordert

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt Ereignisse von erheblicher und unerwarteter Art ein, die Anlass zu Besorgnis geben, da es sich dabei möglicherweise um eine ernste Gesundheitsgefährdung handelt oder weil in kurzen Zeitabständen mehrere Todesfälle auftreten könnten.

3.47

Quelldaten

alle Angaben in ursprünglichen Aufzeichnungen, beglaubigten Kopien von ursprünglichen Aufzeichnungen klinischer Befunde, Beobachtungen oder sonstiger Aktivitäten bei einer *klinischen Prüfung* (3.8), die für die Rekonstruktion und Auswertung der klinischen Prüfung erforderlich sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt Quelldaten ein, die anfangs in einem elektronischen Format aufgezeichnet wurden.

3.48

Quelldokument

Originaldokument oder *beglaubigte Kopie* (3.7) eines gedruckten, optischen oder elektronischen Dokuments, das *Quelldaten* (3.47) enthält

BEISPIELE Krankenhausaufzeichnungen, Laboraufzeichnungen, Verwendungsnachweise für das Prüfprodukt, Fotonegative, Röntgenfilme, Aufzeichnungen, die an der *Prüfstelle* (3.28), in Laboratorien und in den medizinisch-technischen Abteilungen, die an der *klinischen Prüfung* (3.8) beteiligt sind, aufbewahrt werden.

3.49

Sponsor

Einzelperson, Unternehmen, Institution oder Organisation, die die Verantwortung und Haftung für die Initiierung oder Durchführung einer *klinischen Prüfung* (3.8) sowie die Aufstellung der Finanzierung übernimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn ein *Prüfer* (3.30) 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.

3.50

Prüfungsteilnehmer

Person, die entweder als Empfänger des Prüfprodukts oder eines *Komparators* (3.12) an einer *klinischen Prüfung* (3.8) teilnimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt gesunde Freiwillige ein.

3.51

unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts

USADE, en: unanticipated serious adverse device effect

schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (3.44), die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der aktuellen Risikobewertung nicht identifiziert wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine vorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (en: anticipated serious adverse device effect (ASADE)) ist eine Wirkung, die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der Risikobewertung identifiziert wurde.

3.52

Anwendungsfehler

Durchführung oder Unterlassung einer User-Handlung bei der Anwendung des *Medizinprodukts* (3.34), die zu einem anderen Ergebnis führt, als dem vom Hersteller vorgesehenen oder vom User erwarteten

Anmerkung 1 zum Begriff: Anwendungsfehler schließt ein, dass eine Aufgabe durch einen User nicht abgeschlossen werden konnte.

Anmerkung 2 zum Begriff: Anwendungsfehler können sich aus einer fehlenden Übereinstimmung von Eigenschaften des Users, des User Interface, der Aufgabe oder der Nutzungsumgebung ergeben.

Anmerkung 3 zum Begriff: User können sich bewusst oder nicht bewusst sein, dass ein Anwendungsfehler eingetreten ist.

Anmerkung 4 zum Begriff: Eine unerwartete physiologische Reaktion des Patienten wird für sich genommen nicht als Anwendungsfehler betrachtet.

Anmerkung 5 zum Begriff: Eine Fehlfunktion des Medizinprodukts, die ein unerwartetes Ergebnis verursacht, wird nicht als Anwendungsfehler betrachtet.

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.30]

3.53

Validierung

Bestätigung durch Untersuchung und Erbringung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für eine spezielle bestimmungsgemäße Verwendung dauerhaft erfüllt werden können

3.54

Verifizierung

Bestätigung durch Untersuchung und Erbringung eines objektiven Nachweises, dass festgelegte Anforderungen erfüllt worden sind

3.55

vulnerabler Prüfungsteilnehmer

Person, die nicht in der Lage ist, alle Aspekte der Untersuchung, die für die Entscheidung über die Teilnahme relevant sind, vollständig zu verstehen, oder die aufgrund einer kompromittierten Position, der Erwartung von Vorteilen oder aus Angst vor Vergeltungsmaßnahmen manipuliert oder unangemessen beeinflusst werden könnte

4 Zusammenfassung der Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (en: Good Clinical Practice (GCP))

- a) Klinische Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben (siehe Literaturhinweis [7]) und die mit diesem Dokument vereinbar sind.
- b) Bevor eine klinische Prüfung eingeleitet wird, müssen vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den erwarteten Nutzen für die einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen werden. Eine klinische Prüfung darf nur dann eingeleitet und fortgesetzt werden, wenn der erwartete Nutzen die Risiken rechtfertigt.
- c) Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer haben oberste Priorität und stehen über allen anderen Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft.
- d) Die vorliegenden nichtklinischen und klinischen Informationen über das Prüfprodukt müssen geeignet sein, die vorgeschlagene klinische Prüfung zu rechtfertigen.

- e) Die klinischen Prüfungen müssen wissenschaftlich fundiert sein und in einem klaren und ausführlichen klinischen Prüfplan (CIP) beschrieben werden.
- f) Eine klinische Prüfung muss in Übereinstimmung mit dem CIP durchgeführt werden, der zuvor von der Ethik-Kommission befürwortet wurde/keine ablehnende Stellungnahme erhalten hat und gegebenenfalls von den Aufsichtsbehörden die Genehmigung/Nichtablehnung erhalten hat.
- g) Die medizinische Versorgung, die die Prüfungsteilnehmer erhalten, und die medizinischen Entscheidungen, die in ihrem Namen getroffen werden, müssen der Verantwortlichkeit von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unterliegen.
- h) Alle an der Planung, Durchführung, Aufzeichnung einer klinischen Prüfung und der Berichterstattung darüber beteiligten Personen müssen durch ihre Ausbildung, Schulung und Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgabe(n) qualifiziert sein.
- i) Vor der Teilnahme an einer klinischen Prüfung muss von jedem Prüfungsteilnehmer eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung eingeholt werden.

ANMERKUNG 1 Es können Ausnahmen gelten (siehe 5.8.3).

- j) Alle Informationen im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung müssen in einer Weise aufgezeichnet, behandelt und sicher gespeichert werden, die eine genaue Berichterstattung, Interpretation, Monitoring, Auditierung und Verifizierung erlaubt.
- k) Die Vertraulichkeit von Aufzeichnungen, anhand derer Prüfungsteilnehmer identifiziert werden könnten, muss gewahrt werden, wobei die Vorschriften zum Datenschutz und zur Vertraulichkeit zu beachten sind.
- l) Prüfprodukte müssen in Übereinstimmung mit den grundsätzlichen Prinzipien (siehe Literaturhinweis [7]) konstruiert, hergestellt, behandelt und gelagert werden. Sie müssen in Übereinstimmung mit dem genehmigten CIP, der eine positive Stellungnahme erhalten hat, der IB (Prüferbroschüre) und der Gebrauchsanweisung des Herstellers verwendet werden.

ANMERKUNG 2 Grundsätzliche Prinzipien können in nationalen Bestimmungen weiter ausgeführt werden.

- m) Es müssen Systeme mit geeigneten Verfahren eingeführt werden, die die Sicherstellung der Qualität aller Aspekte der klinischen Prüfung erlauben.

5 Ethische Erwägungen

5.1 Allgemeines

Die in Abschnitt 4 dargelegten Prinzipien müssen auf jeder Stufe der klinischen Prüfung verstanden, eingehalten und angewendet werden.

5.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Anreize

Der Sponsor muss unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf die Prüfungsteilnehmer, den Monitor, den/die Prüfer oder andere Beteiligte, die an der klinischen Prüfung teilnehmen oder einen Beitrag dazu leisten, vermeiden.

Alle Prüfer müssen eine unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf die Prüfungsteilnehmer, den Sponsor, den Monitor, den/die Prüfer oder andere Beteiligte, die an der klinischen Prüfung teilnehmen oder einen Beitrag dazu leisten, vermeiden.

5.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung

Eine Kompensationszahlung für Prüfungsteilnehmer im Zusammenhang mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung (z. B. Anreise) kann angemessen sein, diese Kompensation darf jedoch nicht so groß sein, dass sie die Prüfungsteilnehmer in unangemessener Weise zur Teilnahme ermutigt oder die Fähigkeit von Prüfungsteilnehmern, sich vorzeitig aus der klinischen Prüfung zurückzuziehen, beeinträchtigt.

Es müssen Vereinbarungen über eine ergänzende gesundheitliche Betreuung von Prüfungsteilnehmern getroffen und dokumentiert werden, die als Resultat ihrer Teilnahme an einer klinischen Prüfung ein unerwünschtes Ereignis erleiden.

ANMERKUNG Solche Erstattungen und Vereinbarungen können Gegenstand nationaler Bestimmungen sein.

5.4 Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki muss eine Beschreibung der klinischen Prüfung vor Beginn der Rekrutierungsaktivitäten in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert werden, und der Inhalt muss während des gesamten Verlaufs der klinischen Prüfung aktualisiert und die Ergebnisse müssen bei Abschluss der klinischen Prüfung eingegeben werden.

ANMERKUNG Hinsichtlich des Zeitplans für die Registrierung oder Aktualisierung des Inhalts können nationale Bestimmungen gelten.

5.5 Verantwortlichkeiten

Alle am Ablauf der klinischen Prüfung Beteiligten müssen sich die Verantwortung für deren ethische Durchführung entsprechend ihrer jeweiligen Rolle bei der klinischen Prüfung teilen.

5.6 Kommunikation mit der Ethik-Kommission (EK)

5.6.1 Allgemeines

Wenn die nationalen oder regionalen Anforderungen bezüglich der EK weniger streng als die Anforderungen dieses Dokuments sind, muss der Sponsor in größtmöglichem Umfang und unabhängig von allen geringeren Anforderungen die Anforderungen dieses Dokuments anwenden und die entsprechenden Bemühungen aufzeichnen (siehe Anhang G).

5.6.2 Erstvorlage an die EK

Als Mindestanforderung sind die folgenden Informationen und etwaige Ergänzungen dazu der EK zu unterbreiten:

- a) der CIP;
- b) die Prüferbroschüre (IB) oder gleichwertige Dokumentation;
- c) das Formular zur Einwilligung nach Aufklärung und alle anderen schriftlichen Informationen, die den Prüfungsteilnehmern zur Verfügung zu stellen sind;
- d) das Verfahren zum Rekrutieren von Prüfungsteilnehmern und Werbematerialien, wenn vorhanden;
- e) eine Kopie des Lebenslaufs der/des Hauptprüfer(s) über die (den) die EK die Aufsicht hat.

Je nach Design der klinischen Prüfung sowie nationalen oder regionalen Anforderungen ist es u. U. erforderlich, der EK auch die folgenden Dokumente vorzulegen:

- f) die Muster oder Entwürfe der Prüfbögen, einschließlich weiterer, durch den CIP geforderter Hilfsmittel zur Datenerfassung;
- g) die Dokumente im Zusammenhang mit den für die Prüfungsteilnehmer vorgesehenen Zahlungen und Erstattungen;
- h) den Vertrag über die klinische Prüfung und beabsichtigte Zahlungen an die Prüfstelle oder den Hauptprüfer;

ANMERKUNG Hinsichtlich der Möglichkeit, einen Entwurf des Vertrags vorzulegen, können lokale Anforderungen gelten.

- i) die Dokumentation im Zusammenhang mit etwaigen Interessenkonflikten, einschließlich finanzieller, auf Seiten eines Prüfers;
- j) den Nachweis über die Versicherung für die klinische Prüfung;
- k) den Brief des Sponsors zur Bestätigung der Ausgliederung von Aufgaben und Funktionen;
- l) eine Kopie des Lebenslaufs sonstiger Mitglieder des Teams an der Prüfstelle.

5.6.3 Von der EK einzuholende Informationen

Vor Beginn der klinischen Prüfung muss der Sponsor eine dokumentierte nicht ablehnende Bewertung/Stellungnahme von der EK einholen, die die Dokumente und deren Änderungen/Ergänzungen, auf denen ihre Entscheidung basiert, aufzeigt.

ANMERKUNG Der Sponsor kann die Abstimmungsliste der Stellungnahme der EK hinsichtlich der klinischen Prüfung anfordern, um zu dokumentieren, dass Personen mit einem Interessenkonflikt oder möglicher Voreingenommenheit (z. B. Mitglieder des Personals an der Prüfstelle) nicht an der Abstimmung teilgenommen haben.

5.6.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EK

Die folgenden Informationen müssen der EK zur Verfügung gestellt werden, wenn im CIP oder von der EK gefordert, je nachdem, welche Bestimmungen strenger sind:

- a) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;
- b) Anträge auf Abweichungen und Berichte über Abweichungen, sofern die Abweichung die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer oder die wissenschaftliche Vollständigkeit der klinischen Prüfung betreffen;
- c) Abweichungen vom CIP, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer zu schützen, die unter Notfallbedingungen ohne vorhergehende Zustimmung durch den Sponsor und die EK vorgenommen werden dürfen, wobei derartige Abweichungen möglichst umgehend dokumentiert und dem Sponsor und der EK angezeigt werden müssen;
- d) Fortschrittsberichte einschließlich einer Zusammenfassung hinsichtlich der Sicherheit und der Abweichungen;
- e) Änderungen an Dokumenten, die bereits von der EK bestätigt wurden;

ANMERKUNG 1 Im Falle unwesentlicher Änderungen (z. B. kleinere logistische oder verwaltungstechnische Änderungen, Änderung des (der) Monitors(e), der Telefonnummern, Verlängerung der Versicherung), die weder die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer beeinträchtigen, noch mit den Zielen oder Endpunkten der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehen, kann eine einfache Mitteilung an die EK und gegebenenfalls an die Aufsichtsbehörden ausreichend sein.

- f) gegebenenfalls die Benachrichtigung über eine Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung;
- g) gegebenenfalls die Begründung für und den Antrag auf die Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer Unterbrechung;
- h) klinischer Prüfbericht oder dessen Zusammenfassung;
- i) gegebenenfalls eine Kopie des Lebenslaufs zusätzlicher Mitglieder des Teams an der Prüfstelle.

ANMERKUNG 2 Zusätzlich zu den Anforderungen der EK und des CIP können hinsichtlich eines oder aller oben genannter Punkte nationale Bestimmungen gelten.

5.6.5 Fortlaufende, von der EK einzuholende Informationen

Als Mindestanforderung müssen während der klinischen Prüfung die folgenden Informationen in schriftlicher Form und vor der Umsetzung von der EK eingeholt werden:

- a) nicht ablehnende Bewertung/Stellungnahme zu Änderungen, wie in 5.6.4 e) angegeben;
- b) Zustimmung zum Antrag auf Abweichungen, wie in 5.6.4 b) angegeben, die die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer oder die wissenschaftliche Integrität der klinischen Prüfung beeinflussen können;
- c) gegebenenfalls die Zustimmung zur Wiederaufnahme einer unterbrochenen klinischen Prüfung, wie in 5.6.4 g) angegeben.

5.7 Vulnerable Gruppen

Klinische Prüfungen an vulnerablen Gruppen dürfen nicht durchgeführt werden, es sei denn, deren Durchführung an nicht vulnerablen Gruppen ist nicht möglich, und sie müssen gegebenenfalls den zusätzlichen Verfahren der EK folgen.

ANMERKUNG 1 Darüber hinaus können nationale Bestimmungen zusätzliche Verfahren für klinische Prüfungen an vulnerablen Gruppen vorschreiben.

Diese klinischen Prüfungen müssen speziell auf die gesundheitlichen Probleme ausgelegt werden, die bei vulnerablen Gruppen auftreten, und die Möglichkeit eines direkten gesundheitsbezogenen Nutzens für die schutzbedürftige Population bieten. Sie dürfen nicht durchgeführt werden, wenn kein potenzieller therapeutischer Nutzen abzusehen ist.

ANMERKUNG 2 Diese Bedingungen gelten möglicherweise nicht für gesunde Freiwillige.

5.8 Einwilligung nach Aufklärung

5.8.1 Allgemeines

Die Einwilligung nach Aufklärung ist in schriftlicher Form von dem Prüfungsteilnehmer einzuholen und die Durchführung dieses Verfahrens ist vor Durchführung einer studienbedingten Maßnahme, die an einem Prüfungsteilnehmer angewandt wird, zu dokumentieren, ausgenommen, wenn spezielle Umstände, wie in 5.8.3.4 beschrieben, vorliegen.

ANMERKUNG Die datierte Unterzeichnung kann elektronisch erfolgen.

Das Formular zur Einwilligung nach Aufklärung besteht aus der Patienten- oder Probandeninformation (siehe 5.8.4) und der Einwilligungserklärung (siehe 5.8.5) mit den Unterschriften. Diese beiden Formulare können entweder in einem Dokument zusammengefasst oder in zwei Dokumente aufgeteilt werden.

5.8.2 Verfahren zur Einholung der Einwilligungserklärung

Der Hauptprüfer oder dessen autorisierter Vertreter muss sich an das allgemeine Verfahren zur Einwilligung nach Aufklärung halten, das im CIP dokumentiert ist, einschließlich Folgendem:

- a) alle Aspekte der klinischen Prüfung, die für die Entscheidung des Prüfungsteilnehmers zur Teilnahme an der gesamten klinischen Prüfung relevant sind, erläutern;
- b) jeglichen Zwang oder übermäßige unzulässige Einwirkung auf oder Anreize für den Prüfungsteilnehmer zur Teilnahme vermeiden;
- c) weder die gesetzlichen Rechte der Prüfungsteilnehmer aufheben noch den entsprechenden Anschein erwecken;
- d) die Landessprache in einer Form verwenden, die nicht fachspezifisch ist und von dem Prüfungsteilnehmer verstanden wird;
- e) dem Prüfungsteilnehmer ausreichend Zeit geben, die Patienten- oder Probandeninformation und Einwilligungserklärung zu lesen und zu verstehen und über die Teilnahme an der klinischen Prüfung nachzudenken;
- f) persönlich datierte Unterschriften des Prüfungsteilnehmers und des Hauptprüfers oder eines autorisierten Vertreters enthalten, der verantwortlich für die Durchführung des Verfahrens zur Einwilligung nach Aufklärung ist;
- g) dem Prüfungsteilnehmer eine Kopie der unterschriebenen und datierten Patienten- oder Probandeninformation und Einwilligungserklärung und weitere schriftliche Informationen zur Verfügung stellen;
- h) die Dokumentation des Verfahrens in den Quelldokumenten des Prüfungsteilnehmers und die Aufbewahrung der unterzeichneten Einwilligungserklärungen der Prüfstelle zusammen mit den wesentlichen Dokumenten sicherstellen;
- i) aufzeigen, wie die Einwilligung nach Aufklärung unter besonderen Umständen (siehe 5.8.3) eingeholt und dokumentiert wird, wenn der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, diese selbst abzugeben;
- j) sicherstellen, dass künftigen und bereits teilnehmenden Prüfungsteilnehmern während der gesamten klinischen Prüfung wichtige neue Informationen zur Verfügung gestellt werden, die möglicherweise die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers, weiter an der klinischen Prüfung teilzunehmen, beeinflussen.

Die oben beschriebenen Anforderungen müssen auch hinsichtlich der Einwilligung nach Aufklärung durch einen gesetzlichen Vertreter des Prüfungsteilnehmers gelten.

ANMERKUNG Die Qualifikation des autorisierten Vertreters eines Hauptprüfers kann nationalen Bestimmungen unterliegen.

5.8.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einwilligungserklärung

5.8.3.1 Allgemeines

Die Bestimmungen in 5.8.3.2 bis 5.8.3.4 unterliegen nationalen Vorschriften.

5.8.3.2 Prüfungsteilnehmer, die gesetzliche Vertreter benötigen

Eine Einwilligung nach Aufklärung darf nur dann durch einen gesetzlichen Vertreter abgegeben werden, wenn ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, die Entscheidung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung zu treffen (z. B. ein Kleinkind, Kind oder Jugendlicher, eine schwer kranke oder bewusstlose Prüfungsteilnehmer, ein Prüfungsteilnehmer mit einer psychischen oder geistigen Behinderung). In diesen Fällen ist der Prüfungsteilnehmer im Rahmen seiner Verständnismöglichkeiten über die klinische Prüfung in Kenntnis zu setzen.

5.8.3.3 Prüfungsteilnehmer, die nicht lesen oder schreiben können

Wenn ein Prüfungsteilnehmer oder der gesetzliche Vertreter nicht lesen oder schreiben kann, muss die Einwilligungserklärung durch ein überwachtes mündliches Verfahren eingeholt werden. Während dieses Verfahrens muss ein unabhängiger und unbefangener Zeuge anwesend sein. Das Formular zur schriftlichen Einwilligungserklärung sowie alle weiteren Informationen müssen dem künftigen Prüfungsteilnehmer oder seinem/ihrer gesetzlichen Vertreter laut vorgelesen und erklärt werden. Wenn möglich, muss der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter das Formular zur Einwilligungserklärung unterschreiben und persönlich datieren. Der Zeuge muss das Formular zur Einwilligungserklärung ebenfalls unterzeichnen und persönlich datieren sowie bestätigen, dass die Informationen genau erklärt wurden und dass die Einwilligungserklärung freiwillig abgegeben wurde.

5.8.3.4 Notfallbehandlungen

Bei klinischen Prüfungen, die mit Notfallbehandlungen verbunden sind und bei denen eine vorherige Einwilligung nach Aufklärung des Prüfungsteilnehmers aufgrund der gesundheitlichen Verfassung des Prüfungsteilnehmers nicht möglich ist, muss die Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters des Prüfungsteilnehmers, sofern anwesend, eingeholt werden.

Wenn eine vorherige Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Prüfungsteilnehmers nicht möglich und deren gesetzlicher Vertreter nicht erreichbar ist, darf der Prüfungsteilnehmer aufgenommen werden, wenn im CIP ein spezifisches Verfahren, wie in A.13 b) angegeben, beschrieben ist.

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

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

Der Prüfungsteilnehmer muss gebeten werden, die Einwilligung nach Aufklärung für die weitere Teilnahme abzugeben, sobald ihr medizinischer Zustand es erlaubt, oder ihr gesetzlicher Vertreter muss die Einwilligungserklärung abgeben, sobald er verfügbar ist.

Der Hauptprüfer darf einen Prüfungsteilnehmer ohne Erhalt der Einwilligung nach Aufklärung durch den Prüfungsteilnehmer oder ihren gesetzlichen Vertreter in die Prüfung nur dann aufnehmen, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- c) der künftige Prüfungsteilnehmer 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 den künftigen Prüfungsteilnehmer vermieden werden kann, wenn die Behandlung wie im CIP beschrieben angewendet wird;
- f) der potenzielle Nutzen der Teilnahme an der klinischen Prüfung übersteigt die zu erwartenden Risiken;
- g) der gesetzliche Vertreter kann nicht umgehend erreicht und informiert werden.

ANMERKUNG Die Anforderungen an die Durchführung von klinischen Prüfungen in Notfallsituationen kann nationalen Bestimmungen unterliegen.

5.8.4 Dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung zu stellende Informationen

Alle zweckdienlichen Angaben zur klinischen Prüfung, einschließlich der folgenden Mindestangaben, sind schriftlich und in einer nicht technischen Landessprache zur Verfügung zu stellen, die der Prüfungsteilnehmer (oder sein gesetzlicher Vertreter) verstehen kann.

ANMERKUNG 1 Nationalen Bestimmungen entsprechend können weitere Elemente erforderlich sein.

a) Beschreibung und Zweck:

- 1) Erklärung, dass die klinische Prüfung eine Erprobung beinhaltet;
- 2) Zweck der klinischen Prüfung;
- 3) voraussichtliche Dauer der klinischen Prüfung, Umfang der Beteiligung und Verpflichtungen der Prüfungsteilnehmer während der klinischen Prüfung;
- 4) Beschreibung des Prüfprodukts und des Komparators, wenn es einen solchen gibt;
- 5) Beschreibung aller Verfahren, die den Prüfungsteilnehmer betreffen;
- 6) gegebenenfalls eine Beschreibung möglicher zukünftiger Verwendungen für die dem Prüfungsteilnehmer entnommenen Proben;
- 7) gegebenenfalls Aspekte der klinischen Prüfung, die experimentell sind;
- 8) Beschreibung der klinischen Prüfung, einschließlich der Nennung möglicher Vergleichsgruppen und des Verfahrens für die Zuweisung zu den Gruppen;
- 9) Anzahl der Prüfungsteilnehmer, die voraussichtlich an der klinischen Prüfung teilnehmen.

b) Möglicher Nutzen:

- 1) Beschreibung des nach dem bisherigen Kenntnisstand zu erwartenden Nutzens für die Prüfungsteilnehmer (ist kein direkter therapeutischer Nutzen zu erwarten, muss dies angegeben werden);
- 2) Beschreibung eines möglichen Nutzens für andere.

c) Risiken und Unannehmlichkeiten für den Prüfungsteilnehmer und, sofern zutreffend, für einen Embryo, Fetus oder einen Säugling:

- 1) Beschreibung vorhersehbarer unerwünschter Wirkungen des Produkts;
- 2) Beschreibung von Risiken im Zusammenhang mit der im CIP geforderten klinischen Verfahren, die sich von den Standardverfahren an der Prüfstelle unterscheiden;
- 3) Erklärung, dass unvorhersehbare Risiken auftreten können;
- 4) Beschreibung der Unannehmlichkeiten.

d) Alternative(s) Verfahren:

- 1) Angaben zu etablierten alternativen Behandlungen oder Verfahren, die dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung stehen können sowie deren möglicher Nutzen und mögliche Risiken.

e) Vertraulichkeit:

- 1) Erklärung, die bestätigt, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers vertraulich ist;
- 2) Erklärung, die bestätigt, dass Aufzeichnungen, einschließlich Proben, die Rückschlüsse auf die Identität des Prüfungsteilnehmers erlauben, vertraulich behandelt werden;