

DIN EN ISO 14155

ICS 11.100.20

Entwurf

Einsprüche bis 2018-08-29
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 14155:2012-01

**Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen –
Gute klinische Praxis (ISO/DIS 14155:2018);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 14155:2018**

Clinical investigation of medical devices for human subjects –
Good clinical practice (ISO/DIS 14155:2018);
German and English version prEN ISO 14155:2018

Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains –
Bonnes pratiques cliniques (ISO/DIS 14155:2018);
Version allemande et anglaise prEN ISO 14155:2018

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-06-29 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und
Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs
besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten
Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 206 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 14155:2018) 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 (beide Sekretariate: DIN, Deutschland).

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-02-20 AA „Klinische Prüfungen“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 14971 siehe DIN EN ISO 14971

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 von Leitlinien in Bezug auf das klinische Qualitätsmanagement (siehe 9.1);
- d) Einbeziehung des risikobasierten Monitoring (siehe 6.7);
- e) Einbeziehung von Leitlinien in Bezug auf statistische Betrachtungen (siehe Anhang A);
- f) Einbeziehung von Leitlinien für die Ethik-Kommissionen (siehe 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).

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis (ISO/DIS 14155:2018)

Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonnes pratiques cliniques (ISO/DIS 14155:2018)

Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice (ISO/DIS 14155:2018)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.9d

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	7
Vorwort	8
1 Anwendungsbereich	10
2 Normative Verweisungen	10
3 Begriffe	10
4 Zusammenfassung der Prinzipien der guten klinischen Praxis (en: Good Clinical Practices (GCP))	19
5 Ethische Erwägungen	20
5.1 Allgemeines	20
5.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Anreize	21
5.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung	21
5.4 Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank	21
5.5 Verantwortlichkeiten	21
5.6 Kommunikation mit der Ethikkommission (EC)	21
5.6.1 Allgemeines	21
5.6.2 Erstvorlage an die EC	21
5.6.3 Von der EC zur Verfügung zu stellende Informationen	22
5.6.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EC	22
5.6.5 Fortlaufende, von der EC zur Verfügung zu stellende Informationen	23
5.7 Populationen die unter Druck gesetzt werden können	23
5.8 Einverständniserklärung	23
5.8.1 Allgemeines	23
5.8.2 Verfahren zur Einholung der Einverständniserklärung	24
5.8.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einverständniserklärung	24
5.8.4 Der Versuchsperson zur Verfügung zu stellende Informationen	26
5.8.5 Unterzeichnung der Einverständniserklärung	28
5.8.6 Neue Informationen	28
6 Planung der klinischen Prüfung	29
6.1 Allgemeines	29
6.2 Risikomanagement	29
6.2.1 Allgemeines	29
6.2.2 Prüfprodukt	29
6.2.3 Klinisches Prüfverfahren	30
6.3 Begründung für den Durchführungsplan der klinischen Prüfung	30
6.4 Klinischer Prüfplan (CIP)	30
6.5 Prüferbroschüre (IB)	31
6.6 Prüfbögen (CRFs)	31
6.7 Monitoringplan	31
6.8 Auswahl des Prüfortes	32
6.9 Vereinbarung(en)	32
6.10 Kennzeichnung	32
6.11 Datenüberwachungskomitee (DMC)	33
7 Durchführung der klinischen Prüfung	33
7.1 Allgemeines	33

7.2	Erstbesuch des Prüfortes.....	33
7.3	Monitoring des Prüfortes	33
7.4	Unerwünschte Ereignisse und Produktmängel.....	34
7.4.1	Allgemeines	34
7.4.2	Unerwünschte Ereignisse.....	34
7.4.3	Produktmängel.....	34
7.4.4	Eskalationsprozess für die Beurteilung unvorhersehbarer schwerwiegender unerwünschter Wirkungen des Produkts.....	35
7.5	Dokumente zur klinischen Prüfung und Dokumentation	35
7.5.1	Änderungen	35
7.5.2	Liste zur Identifizierung der Versuchspersonen	36
7.5.3	Quelldokumente	36
7.6	Zusätzliche Mitglieder des Teams am Prüfort.....	36
7.7	Privatsphäre der Versuchsperson und Vertraulichkeit der Daten.....	36
7.8	Kontrolle der Dokumente und Daten.....	37
7.8.1	Nachverfolgbarkeit von Dokumenten und Daten.....	37
7.8.2	Aufzeichnen von Daten.....	37
7.8.3	Elektronische klinische Datensysteme	38
7.9	Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt	38
7.10	Berichterstattung über die Versuchspersonen	39
7.11	Auditierung.....	39
8	Unterbrechung, Beendigung und Abbruch der klinischen Prüfung	40
8.1	Abschluss der klinischen Prüfung.....	40
8.2	Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung.....	40
8.2.1	Verfahren für die Unterbrechung oder die vorzeitige Beendigung.....	40
8.2.2	Verfahren der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer vorübergehenden Unterbrechung	41
8.3	Planmäßige Beendigung.....	41
8.4	Klinischer Prüfbericht.....	42
8.5	Berücksichtigung der Ergebnisse beim Risikomanagement.....	43
8.6	Aufbewahrung von Dokumenten.....	43
9	Verantwortlichkeiten des Sponsors.....	43
9.1	Klinisches Qualitätsmanagement.....	43
9.2	Planung und Durchführung der klinischen Prüfung.....	44
9.2.1	Auswahl und Schulung des klinischen Personals.....	44
9.2.2	Vorbereitung von Dokumenten und Materialien	45
9.2.3	Durchführung der klinischen Prüfung	45
9.2.4	Monitoring	46
9.2.5	Bewertung und Bericht zur Sicherheit.....	49
9.2.6	Beendigung der klinischen Prüfung.....	50
9.3	Externe Vergabe von Funktionen und Verantwortlichkeiten.....	50
9.4	Kommunikation mit Aufsichtsbehörden	50
10	Verantwortlichkeiten des Prüfleiters.....	51
10.1	Allgemeines	51
10.2	Qualifikation des Prüfleiters.....	51
10.3	Qualifikation des Prüfortes	51
10.4	Kommunikation mit der EC	52
10.5	Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung.....	52
10.6	Übereinstimmung mit dem CIP	52
10.7	Medizinische Versorgung von Versuchspersonen	53
10.8	Berichterstattung über die Sicherheit.....	54
Anhang A (normativ)	Klinischer Prüfplan (CIP)	55
A.1	Allgemeines	55
A.1.1	Einführung	55

A.1.2	Identitätsmerkmale des klinischen Prüfplans	55
A.1.3	Sponsor	55
A.1.4	Prüfleiter, koordinierender Prüfer und Prüfort(e)	55
A.1.5	Gesamtübersicht über die klinische Prüfung	56
A.2	Bezeichnung und Beschreibung des Prüfproduktes	56
A.3	Begründung für das Design der klinischen Prüfung	56
A.4	Risiken und Nutzen des Prüfprodukts und der klinischen Prüfung	57
A.5	Zielstellungen und Hypothesen der klinischen Prüfung	57
A.6	Design der klinischen Prüfung	57
A.6.1	Allgemeines	57
A.6.2	Prüfprodukte und Vergleichsprodukte	58
A.6.3	Versuchspersonen	58
A.6.4	Verfahren	59
A.6.5	Monitoringplan	59
A.7	Statistische Planung und Analyse	59
A.8	Datenmanagement	61
A.9	Änderungen am klinischen Prüfplan	61
A.10	Abweichungen vom klinischen Prüfplan	61
A.11	Verwendungsnachweis des Produkts	62
A.12	Übereinstimmungserklärung	62
A.13	Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung	62
A.14	Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel	62
A.15	Population, die unter Druck gesetzt werden kann (falls zutreffend)	63
A.16	Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung	63
A.17	Veröffentlichungspolitik	63
A.18	Literaturhinweise	63
Anhang B (normativ) Prüferbroschüre (IB)		64
B.1	Allgemeines	64
B.1.1	Einführung	64
B.1.2	Bezeichnung der IB	64
B.1.3	Sponsor/Hersteller	64
B.2	Informationen über das Prüfprodukt	64
B.3	Vorklinische Prüfung	65
B.4	Vorliegende klinische Daten	65
B.5	Risikomanagement	66
B.6	Regulatorische und andere Referenzen	66
Anhang C (informativ) Prüfbögen (CRFs)		67
C.1	Allgemeines	67
C.2	Inhalt und Gestaltung	67
C.2.1	Gesamtbetrachtung	67
C.2.2	Deckblatt/Anmeldefenster	67
C.2.3	Kopf- oder Fußzeile — e-CRF-Kennung	67
C.2.4	Arten von CRFs	68
C.3	Verfahrensfragen	68
Anhang D (normativ) Klinischer Prüfbericht		69
D.1	Allgemeines	69
D.2	Deckblatt	69
D.3	Inhaltsverzeichnis	69
D.4	Zusammenfassung	69
D.5	Einleitung	70
D.6	Prüfprodukt und Prüfverfahren	70
D.6.1	Beschreibung des Prüfprodukts	70
D.6.2	Klinischer Prüfplan (CIP)	71
D.7	Ergebnisse	71

D.8	Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen	72
D.9	Abkürzungen und Definitionen.....	73
D.10	Ethische Gesichtspunkte.....	73
D.11	Prüfer und Verwaltungsstruktur der Prüfung.....	73
D.12	Unterschriftenblatt.....	73
D.13	Anhang zum Bericht	73
Anhang E (informativ) Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung.....		75
Anhang F (informativ) Kategorisierung unerwünschter Ereignisse.....		83
Anhang G (informativ) Verantwortlichkeiten der Ethikkommission (EC)		85
G.1	Allgemeines	85
G.2	Verantwortlichkeiten	85
G.3	Zusammensetzung, Funktionen und Arbeitsweise	86
G.4	Erforderliche Informationen.....	87
G.5	Verfahrensweisungen	87
G.6	Schreiben über die Zustimmung/zustimmenden Stellungnahme	88
G.7	Prüfberichte	88
Anhang H (informativ) Anwendung von ISO 14971 auf klinische Prüfungen.....		89
H.1	Hintergrund.....	89
Anhang I (informativ) Klinische Entwicklungsstadien		91
I.1	Hintergrund.....	91
I.2	Regulierungsstatus	91
I.2.1	Klinische Prüfung vor Inverkehrbringen.....	91
I.2.2	Klinische Prüfung nach Inverkehrbringen	92
I.3	Klinische Entwicklungsstadien	92
I.3.1	Allgemeines	92
I.3.2	Pilotphase.....	92
I.3.3	Zulassungsphase.....	92
I.3.4	Phasen nach dem Inverkehrbringen.....	93
I.4	Design der Prüfung	93
I.4.1	Explorative klinische Prüfung	93
I.4.2	Konfirmatorische klinische Prüfung.....	93
I.4.3	Klinische Beobachtungsstudie	93
I.5	Deskriptoren für klinische Prüfungen	93
I.5.1	Erste klinische Prüfung am Menschen.....	93
I.5.2	Frühe klinische Machbarkeitsstudie.....	93
I.5.3	Herkömmliche klinische Machbarkeitsstudie.....	94
I.5.4	Klinische Zulassungsstudie	94
I.5.5	Register	94
I.6	Belastung für Versuchspersonen.....	94
I.6.1	Interventionelle klinische Prüfung.....	94
I.6.2	Nicht interventionelle klinische Prüfung	94
I.7	Anwendbarkeit der Grundsätze der Norm	95
Anhang J (informativ) Audits von klinischen Prüfungen.....		96
J.1	Allgemeines	96
J.2	Sponsor.....	96
J.3	Prüfort	98
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [OJ L 169]		100
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [OJ L 189].....		102

Anhang ZC (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den allgemeinen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745	104
Literaturhinweise.....	109

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 14155:2018) 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.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 14155:2011 ersetzen.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 14155:2018 wurde von CEN als prEN ISO 14155:2018 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen 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.

Eine Erläuterung zum freiwilligen Charakter von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 194, *Biological and clinical evaluation of medical devices* 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 einer Zusammenfassung der GCP-Prinzipien (siehe Abschnitt 4);
- Verweisung auf die Registrierung der klinischen Prüfung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank (siehe 5.4);
- Aufnahme einer Richtlinie hinsichtlich des klinischen Qualitätsmanagements (siehe 9.1);
- Aufnahme des risikobasierten Monitorings (siehe 6.7);
- Aufnahme eines Leitfadens zu statistischen Überlegungen (siehe Anhang A);
- Aufnahme eines Leitfadens für Ethikkommissionen (siehe Anhang G);
- Betonung des Risikomanagements im gesamten Prozess einer klinischen Prüfung (von der Planung bis zur Interpretation der Ergebnisse) einschließlich Anhang H;

- Klarstellung der Anwendbarkeit der Anforderungen dieses Standards auf die verschiedenen klinischen Entwicklungsstadien (siehe Anhang I);
- Aufnahme eines Leitfadens für Ethikkommissionen (siehe Anhang J).

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die gute klinische Praxis für die Gestaltung, die Durchführung, Aufzeichnung und Dokumentation klinischer Prüfungen fest, die an menschlichen Versuchspersonen durchgeführt werden, um die klinische Leistungsfähigkeit oder die medizinische Wirksamkeit und Sicherheit von Medizinprodukten für regulatorische Zwecke zu bewerten.

Die im vorliegenden Dokument dargestellten Grundsätze gelten auch für klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen zu und sollten, insoweit sie relevant sind, unter Berücksichtigung der Art der klinischen Prüfung und der Anforderungen der nationalen Bestimmungen eingehalten 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 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 Arbeit von Sponsoren, Prüfern, Ethikkommissionen, Aufsichtsbehörden und anderen am Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte beteiligten Institutionen.

ANMERKUNG 1 Diese Norm kann für regulatorische Zwecke verwendet werden.

ANMERKUNG 2 Anwender dieser Internationalen Norm haben zu überlegen, ob noch weitere Normen und/oder Anforderungen auf das jeweils zu beurteilende Prüfprodukt anwendbar sind.

ANMERKUNG 3 Für Software als Medizinprodukt (SaMD) kann als Rechtfertigung für eine Befreiung von den Anforderungen dieser Norm die Einzigartigkeit des indirekten Kontakts zwischen den Versuchspersonen und der SaMD in Erwägung gezogen werden. Es ist jedoch erforderlich, die analytische Validität (die Ausgabe der SaMD ist für eine vorgegebene Eingabe genau) und gegebenenfalls auch die wissenschaftliche Validität (die Ausgabe der SaMD ist mit dem klinischen Zustand/der physiologischen Verfassung assoziiert) sowie die klinische Leistungsfähigkeit (die Ausgabe der SaMD steht in einen klinisch sinnvollen Zusammenhang mit der beabsichtigten Anwendung) der SaMD zu belegen (siehe Verweisung [5]).

Dieses Dokument gilt nicht für Medizinprodukte für die *In-vitro*-Diagnostik.

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:

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

3.1

unerwünschte Wirkung des Produkts

ADE

(en: adverse device effect)

unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Prüfproduktes

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 des Prüfproduktes ergeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht alle Ereignisse ein, die auf einen Benutzungsfehler oder auf einen bewussten Fehlgebrauch des Prüfprodukts zurückzuführen sind.

3.2

unerwünschtes Ereignis

AE

(en: adverse event)

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Eingeschlossen sind Ereignisse im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder dem Vergleichsprodukt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eingeschlossen sind Ereignisse im Zusammenhang mit den betreffenden Verfahren.

Anmerkung 3 zum Begriff: Für Anwender oder andere Personen ist diese 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 dem klinischen Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen, dieser Internationalen Norm sowie den geltenden gesetzlichen Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden

3.4

Zugriffsprotokollierung

Dokumentation, die die Rekonstruktion eines Ereignisablaufs erlaubt

3.5

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 1 zum Begriff: 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) zur Anwendung kommt/kommen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine klinische Prüfung wird als „beobachterverblindet“ bezeichnet, wenn zumindest der/die primäre/n Endpunkt/e bewertet wird/werden, ohne dass bekannt ist, ob eine Versuchsperson mit einem Prüfprodukt oder einem Vergleichsprodukt behandelt wurde.

3.6

Prüfbogen

CRFs

(en: case report forms)

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

3.7

beglaubigte Kopie

Kopie einer ursprünglichen Aufzeichnung (ungeachtet des verwendeten Aufzeichnungsmediums), für die geprüft und bestätigt wurde (z. B. 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 einer oder mehreren Versuchsperson(en), die vorgenommen wird, um die klinische Leistungsfähigkeit, medizinische Wirksamkeit oder Sicherheit eines Medizinprodukts zu bewerten

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Begriffe „klinischer Versuch“ oder „klinische Studie“ sind gleichbedeutend mit „klinische Prüfung“.

3.9

klinischer Prüfplan

CIP

(en: clinical investigation plan)

Dokument, in dem Begründung, Zielstellungen, Design und vorgesehene Analysen, Methodik, Monitoring, Durchführung und Berichtsführung der klinischen Prüfung festgelegt sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff „Protokoll“ ist gleichbedeutend mit dem Begriff „klinischer Prüfplan“. Protokoll 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 dieser Internationalen Norm der Begriff „CIP“ verwendet.

3.10

klinischer Prüfbericht

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

3.11

klinische Leistungsfähigkeit

Verhalten eines Medizinprodukts und die Reaktion der Versuchsperson(en) auf das Medizinprodukt in Bezug auf dessen vorgesehene Verwendung bei korrekter Anwendung an (einer) geeigneten Versuchsperson(en)

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

3.12

Vergleichsprodukt

Medizinprodukt, Therapie (z. B. aktive Behandlung, Behandlungsstandard), ein Placebo oder keine Behandlung, das (die) in einer klinischen Prüfung in der Referenzgruppe verwendet wird (werden)

3.13

Computersystem

umfasst Hardware, Software und zugehörige Dokumente (z. B. Benutzerhandbuch) und dient zur Erstellung, Aufbewahrung, Archivierung, Bereitstellung oder Übertragung von Informationen, die mit einer klinischen Prüfung in Zusammenhang stehen, in digitaler Form

3.14

Auftragsprüfinstitut

CRO

(en: contract research organisation)

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

3.15

Kontrollgruppe

Gruppe von Versuchspersonen, die das Vergleichsprodukt erhält

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Kontrollgruppe darf eine gleichzeitig an der klinischen Prüfungen teilnehmende Gruppe oder eine historische Stichprobe von Personen sein, oder Versuchspersonen dürfen als ihre eigenen Kontrollen fungieren.

3.16

koordinierender Prüfer

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Begriffe „nationaler Prüfer“ oder „globaler Prüfer“ sind gleichbedeutend mit „koordinierender Prüfer“.

3.17

Datenüberwachungskomitee

DMC

(en: data monitoring committee)

unabhängiges Komitee, das vom Sponsor eingesetzt werden darf, 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 1 zum Begriff: Beispiele von DMCs sind „Ausschüsse zur Überwachung der Daten und der Sicherheit“ (DSMB) oder „unabhängige Datenüberwachungskomitees“ (DSMC).

3.18

Abweichung

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

3.19

Produktmangel

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Produktmängel beinhalten Fehlfunktionen, Benutzungsfehler und unzureichende Bereitstellung von Informationen, einschließlich der Kennzeichnung, durch den Hersteller.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht Mängel im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt oder dem Vergleichsprodukt ein.

3.20

Wirksamkeit

dokumentierte wissenschaftliche Beweise, dass das Medizinprodukt bei einem definierten Anteil der Zielpopulation klinisch signifikante Ergebnisse hervorbringt, wenn es wie vorgesehen und entsprechend seiner Gebrauchsanweisung, dem IB und dem CIP verwendet wird

3.21

elektronische Aufzeichnung

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein elektronischer CRF ist ein Beispiel für eine elektronische Aufzeichnung.

3.22

Endpunkt(e)

<primäre(r)> Hauptparameter, der herangezogen wird, um den Beweis für die klinische Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit oder Sicherheit in einer klinischen Prüfung zu liefern

3.23

Endpunkt(e)

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

3.24

Ethikkommission

EC

(en: ethics committee)

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieser Internationalen Norm ist „Ethikkommission“ gleichbedeutend 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.

3.25

Hypothese

überprüfbare Aussage, die aus der Zielstellung der klinischen Prüfung 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 formuliert und wird in der Regel zur Berechnung der Stichprobengröße verwendet.

3.26

unabhängig

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

3.27

Einverständniserklärung

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

3.28

Prüfort

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieser Internationalen Norm ist „Prüfort“ gleichbedeutend mit „Prüfzentrum“.

3.29

Prüfprodukt

Medizinprodukt, das in einer klinischen Prüfung im Hinblick auf die klinische Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit oder Sicherheit bewertet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt bereits in Verkehr gebrachte Medizinprodukte ein, die im Hinblick auf neue vorgesehene 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 wird.

Anmerkung 3 zum Begriff: In dieser Internationalen Norm werden die Begriffe „Prüfprodukt“ und „Medizinprodukt“ gleichbedeutend verwendet.

3.30

Prüfer

einzelnes Mitglied eines Teams am Prüfort, das vom Prüfungsleiter eines Prüforts 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 am Prüfort 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 Prüfprodukt (die Prüfprodukte), die für die klinische Prüfung von Bedeutung sind

3.32

gesetzlicher Vertreter

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Nationalen Bestimmungen entsprechend kann ein „Vormund“, „Pfleger“ oder „Betreuer“ als gesetzlicher Vertreter fungieren.

3.33

Fehlfunktion

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

3.34

Medizinprodukt

einzelnen oder in Kombination verwendete Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Maschinen, Geräte, Implantate, *In-vitro*-Reagenzien, Software, Materialien oder andere ähnliche oder verwandte Gegenstände, die vom

Hersteller zur Anwendung bei Menschen für einen oder mehrere der folgenden speziellen Zwecke bestimmt sind:

- Diagnose, Vorbeugung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensation von Verletzungen;
- Untersuchung, Ersatz, Veränderung bzw. Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- Erhalten oder Aufrechterhalten des Lebens ;
- Empfängnisverhütung;
- Desinfektion von Medizinprodukten;
- Bereitstellung von Informationen mittels *In-vitro*-Untersuchung von Gewebeproben des menschlichen Körpers;

und ihre primäre vorgesehene Wirkung im oder am menschlichen Körper nicht durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Mittel erreichen, aber in ihrer vorgesehenen Verwendung durch solche Mittel unterstützt werden können.

Anmerkung 1 zum Begriff: Produkte, die in einigen Rechtssystemen als Medizinprodukte angesehen werden können, in anderen jedoch nicht, sind u. a.:

- Desinfektionsmittel;
- Hilfen für Menschen mit Behinderungen;
- Produkte, die Gewebe tierischen und/oder menschlichen Ursprungs enthalten;
- Produkte für die *In-vitro*-Fertilisation oder assistierte Reproduktionsverfahren.

[QUELLE: ISO 13485:2016, 3.11]

3.35

Monitoring

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

3.36

multizentrische Prüfung

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

3.37

Zielstellung

Hauptzweck der Durchführung einer klinischen Prüfung

3.38

Aufnahmezeitpunkt

Zeitpunkt nach der Rekrutierung, aber vor der Durchführung von Verfahren im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung, an dem eine Versuchsperson die Einverständniserklärung unterschreibt und datiert

3.39

Prüfungsleiter

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

Anmerkung 1 zum Begriff: 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 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 durchgeführt und die dabei gesammelten Daten erhoben, dokumentiert (aufgezeichnet) und berichtet werden, wie es dieser Norm und den gesetzlichen Anforderungen entspricht

3.41

Qualitätskontrolle

operative Techniken und Tätigkeiten, die im Rahmen der Qualitätssicherung 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 Versuchspersonen zu Prüfprodukt- oder Kontrollgruppen, 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 Versuchspersonen für die Aufnahme in die klinische Prüfung

3.44

schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts

SADE

(en: serious adverse device effect)

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

3.45

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SAE

(en: serious adverse event)

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

- a) Tod;
- b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands der Versuchsperson, des Anwenders oder sonstiger Personen, die durch eine oder mehrere der nachstehenden Folgen gekennzeichnet ist:
 - 1) eine lebensbedrohende Erkrankung; oder
 - 2) eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zur Folge hat, 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 gefordertes Verfahren, der oder das nicht mit einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes verbunden ist, wird nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet.

3.46 schwerwiegende Gesundheitsbedrohung

Signal durch ein unerwünschtes Ereignis oder einen Produktmangel, das auf eine bevorstehende Lebensgefahr oder eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands von Versuchspersonen, Anwendern oder sonstigen Personen hinweist

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt Ereignisse von erheblicher und unerwarteter Art ein, die zu Besorgnis Anlass 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, die für die Rekonstruktion und Auswertung der klinischen Prüfung erforderlich sind

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

3.48 Quelldokument

Originaldokument oder beglaubigte Kopie eines gedruckten, optischen oder elektronischen Dokuments, das Quelldaten enthält

BEISPIELE Krankenaufzeichnungen, Laboraufzeichnungen, Verwendungsnachweise für das Prüfprodukt, Fotonegative, Röntgenfilme, Aufzeichnungen die am Prüfort, in Laboratorien und in den medizinisch-technischen Abteilungen, die an der klinischen Prüfung 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 übernimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: 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.

3.50 Versuchsperson

Person, die entweder als Empfänger des Prüfprodukts oder als Vergleichsperson an einer klinischen Prüfung 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, die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der aktuellen Version des Berichts der Risikoanalyse 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 im Bericht der Risikoanalyse identifiziert wurde.

3.52

Benutzungsfehler

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Benutzungsfehler umfassen Aufmerksamkeitsfehler, Erinnerungsfehler und Verwechslungen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine unerwartete physiologische Reaktion der Versuchsperson wird nicht als Benutzungsfehler betrachtet.

[QUELLE: ISO 14971:2007, 2.27, modifiziert, Anmerkung 2 zum Begriff wurde gestrichen und Anmerkung 3 zum Begriff wurde geändert.]

3.53

Validierung

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

3.54

Verifizierung

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

3.55

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 könnte

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, sind z. B. Mitglieder einer hierarchisch gegliederten Gruppe, wie z. B. Universitätsstudenten, unterstelltes Krankenhaus- und Laborpersonal, Angestellte des Sponsors, Angehörige der Streitkräfte sowie in Haft befindliche Personen.

4 Zusammenfassung der Prinzipien der guten klinischen Praxis (en: Good Clinical Practices (GCP))

- a) Klinische Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben (siehe Verweisung [8]) und die mit dieser Norm und den geltenden gesetzlichen Anforderungen vereinbar sind.

- b) Bevor eine klinische Prüfung eingeleitet wird, müssen vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den erwarteten Nutzen für die einzelne Versuchsperson 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 Versuchspersonen haben oberste Priorität und stehen über allen anderen Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft.
- d) Die vorliegenden nicht-klinischen und klinischen Informationen über das Prüfprodukt müssen geeignet sein, die klinische Prüfung zu rechtfertigen.
- e) Die Untersuchungen müssen wissenschaftlich fundiert sein und in einem klaren und ausführlichen CIP (klinischen Prüfplan) beschrieben werden.
- f) Eine klinische Prüfung muss in Übereinstimmung mit dem CIP durchgeführt werden, der zuvor von der Ethikkommission befürwortet wurde/eine positive Stellungnahme erhalten hat und gegebenenfalls von den Aufsichtsbehörden die Zustimmung/Nichtablehnung erhalten hat.
- g) Die medizinische Versorgung, die die Versuchspersonen erhalten, und die medizinischen Entscheidungen, die in ihrem Namen getroffen werden, müssen der Verantwortlichkeit eines qualifizierten Arztes oder gegebenenfalls Zahnarztes unterliegen. Nationale Bestimmungen können vorsehen, dass andere, durch nationale Gesetze ermächtigte Personen diese Verantwortlichkeit übernehmen.
- 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) Von allen Versuchspersonen muss vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung die freiwillig erteilte Einwilligung eingeholt werden.

ANMERKUNG Es können Ausnahmen gelten (siehe 5.8.3).

- j) Alle Informationen im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung müssen in einer Weise aufgezeichnet, behandelt und gespeichert werden, die eine genaue Berichterstattung, Monitoring, Auditierung und Verifizierung erlaubt.
- k) Die Vertraulichkeit von Aufzeichnungen, anhand derer Versuchspersonen identifiziert werden könnten, muss gewahrt werden, wobei die geltenden Vorschriften zum Datenschutz und zur Vertraulichkeit zu beachten sind.
- l) Prüfprodukte müssen in Übereinstimmung mit den in den nationalen Bestimmungen niedergelegten grundsätzlichen Prinzipien (siehe Verweisung [7]) konstruiert, hergestellt, behandelt und gelagert werden. Sie müssen in Übereinstimmung mit dem bestätigten CIP, der eine zustimmende Stellungnahme erhalten hat, der IB (Prüferbroschüre) und der Gebrauchsanweisung des Herstellers verwendet 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 darf keine unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf die Versuchsperson, den Monitor, den/die Prüfer oder andere Beteiligte ausüben, die an der klinischen Prüfung teilnehmen oder einen Beitrag dazu leisten.

Keiner der Prüfer darf eine unangemessene Einflussnahme oder Anreize auf die Versuchsperson, den Sponsor, den Monitor, den/die Prüfer oder andere Beteiligte ausüben, die an der klinischen Prüfung teilnehmen oder einen Beitrag dazu leisten.

5.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung

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

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

ANMERKUNG Solche Vereinbarungen können Gegenstand nationaler Bestimmungen sein.

5.4 Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank

In Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen oder der Deklaration von Helsinki muss eine Beschreibung der klinischen Prüfung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert werden, bevor die erste Versuchsperson rekrutiert wird.

Wenn nationale Bestimmungen dies verlangen, muss der Inhalt während des gesamten Verlaufs der klinischen Prüfung aktualisiert und die Ergebnisse müssen bei Abschluss der klinischen Prüfung eingegeben werden.

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 Ethikkommission (EC)

5.6.1 Allgemeines

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

5.6.2 Erstvorlage an die EC

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

- a) CIP;
- b) Prüferbroschüre (IB) oder gleichwertige Dokumentation;

- c) Formular zur Einverständniserklärung und alle anderen schriftlichen Informationen, die den Versuchspersonen zur Verfügung zu stellen sind;
- d) Verfahren zum Rekrutieren von Versuchspersonen und Werbematerialien, wenn vorhanden;
- e) eine Kopie des Lebenslaufs der (des) Prüfleiter(s) über die (den) die EC die Aufsicht hat.

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

- 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) Vertrag über die klinische Prüfung (Entwurf je nach lokalen Anforderungen) und beabsichtigte Zahlungen an die Einrichtung oder den Prüfungsleiter;
- i) Dokumentation im Zusammenhang mit etwaigen Interessenkonflikten, einschließlich finanzieller, auf Seiten eines Prüfers;
- j) Nachweis über die Versicherung für die klinische Prüfung.

5.6.3 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.

5.6.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EC

Die folgenden Informationen müssen der EC zur Verfügung gestellt werden, wenn dies durch nationale Vorschriften, den CIP oder durch die EC gefordert wird, 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 Versuchsperson oder die wissenschaftliche Vollständigkeit der klinischen Prüfung betreffen;
- c) Abweichungen vom CIP, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Versuchspersonen zu schützen, die unter Notfallbedingungen ohne vorhergehende Zustimmung durch den Sponsor und die EC vorgenommen werden dürfen. Derartige Abweichungen müssen möglichst umgehend dokumentiert und dem Sponsor und der EC angezeigt werden;
- d) Fortschrittsberichte einschließlich einer Zusammenfassung hinsichtlich der Sicherheit und der Abweichungen;
- e) Änderungen an Dokumenten, die bereits von der EC bestätigt wurden;

ANMERKUNG 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 Versuchsperson beeinträchtigen, noch mit den Zielstellungen oder Endpunkten der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehen, kann eine einfache Mitteilung an die EC und gegebenenfalls an die Aufsichtsbehörden ausreichend sein.

- f) gegebenenfalls die Benachrichtigung über eine Unterbrechung oder vorzeitigen Beendigung;
- g) gegebenenfalls die Begründung für und den Antrag auf die Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer Unterbrechung;
- h) klinischer Prüfbericht oder dessen Zusammenfassung.

5.6.5 Fortlaufende, von der EC zur Verfügung zu stellende Informationen

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

- a) Zustimmung/zustimmende Stellungnahme zu Änderungen nach 5.6.4 e);
- b) Zustimmung zum Antrag auf Abweichungen wie in 5.6.4 b) angegeben, die die Rechte, die Sicherheit und Wohlbefinden der Versuchspersonen 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 Populationen die unter Druck gesetzt werden können

Klinische Prüfungen an Populationen, die unter Druck gesetzt werden können, sollten nur dann durchgeführt werden, wenn deren Durchführung an Populationen, die nicht unter Druck gesetzt werden können, nicht möglich ist und müssen gegebenenfalls den zusätzlichen Verfahren der EC sowie nationalen Bestimmungen folgen. Diese klinischen Prüfungen können speziell auf die gesundheitlichen Probleme ausgelegt werden, die bei Populationen, die unter Druck gesetzt werden können, auftreten, und die Möglichkeit eines direkten gesundheitsbezogenen Nutzens für die schutzbedürftige Population bieten. Sie dürfen nicht durchgeführt werden, wenn kein therapeutischer Nutzen abzusehen ist.

ANMERKUNG 1 Diese Bedingungen gelten möglicherweise nicht für gesunde Freiwillige.

ANMERKUNG 2 Das Design und die Durchführung von klinischen Prüfungen an schwangeren und stillenden Frauen kann nationalen Bestimmungen unterliegen.

5.8 Einverständniserklärung

5.8.1 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 5.8.3.4 beschrieben, vorliegen.

ANMERKUNG Die Unterzeichnung kann elektronisch oder digital erfolgen.

Das Formular zur Einverständniserklärung besteht aus einem informativen Formular (siehe 5.8.4) und einem Unterschriftenformular zur Einverständniserklärung (siehe 5.8.5). Diese beiden Formulare können entweder in einem Dokument zusammengefasst oder in zwei Dokumente aufgeteilt werden.

5.8.2 Verfahren zur Einholung der Einverständniserklärung

Der Prüfungsleiter oder dessen/deren autorisierter Vertreter müssen sich an das allgemeine Verfahren zur Einholung der Einverständniserklärung halten, das im CIP dokumentiert ist und folgende Punkte berücksichtigt:

- a) alle Aspekte der klinischen Prüfung, die für die Entscheidung der Versuchsperson zur Teilnahme an der gesamten klinischen Prüfung relevant sind;
- b) muss jeglichen Zwang oder übermäßige unzulässige Einwirkung auf oder Anreize für die Versuchsperson zur Teilnahme vermeiden;
- c) darf weder die gesetzlichen Rechte der Versuchspersonen aufheben noch den entsprechenden Anschein erwecken;
- d) muss die Landessprache in einer Form verwenden, die nicht fachspezifisch ist und von der Versuchsperson verstanden wird;
- e) muss der Versuchsperson ausreichend Zeit geben, die Einverständniserklärung zu lesen und zu verstehen und über die Teilnahme an der klinischen Prüfung nachzudenken;
- f) muss persönlich datierte Unterschriften der Versuchsperson und des Prüfleiters oder eines autorisierten Vertreters enthalten, der verantwortlich für die Durchführung des Einwilligungsverfahrens ist;
- g) muss der Versuchsperson eine Kopie der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung und weitere schriftliche Informationen zur Verfügung stellen;
- h) muss die Dokumentation des Verfahrens in den Quelldokumenten der Versuchsperson und die Aufbewahrung der unterzeichneten Einverständniserklärungen des Prüfortes mit den wichtigen zugehörigen Dokumenten sicherstellen;
- i) muss aufzeigen, wie die Einverständniserklärung unter besonderen Umständen (siehe 5.8.3) eingeholt und dokumentiert wird, wenn die Versuchsperson nicht in der Lage ist, diese selbst abzugeben;
- j) muss sicherstellen, dass wichtige neue Informationen künftigen und bereits teilnehmenden Versuchspersonen während der gesamten klinischen Prüfung zur Verfügung gestellt werden.

Die oben beschriebenen Anforderungen gelten auch hinsichtlich der Einverständniserklärung durch einen gesetzlichen Vertreter der Versuchsperson.

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

5.8.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einverständniserklärung

5.8.3.1 Allgemeines

Die Bestimmungen in 5.8.3.2 bis 5.8.3.4 unterliegen nationalen Vorschriften.

5.8.3.2 Versuchspersonen, die gesetzliche Vertreter benötigen

Eine Einverständniserklärung darf nur dann durch einen gesetzlichen Vertreter abgegeben werden, wenn eine Versuchsperson 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 Versuchsperson, eine Versuchsperson mit einer psychischen oder geistigen Behinderung). In diesen Fällen ist die

Versuchsperson im Rahmen seiner/ihrer Verständnismöglichkeiten über die klinische Prüfung in Kenntnis zu setzen.

5.8.3.3 Versuchspersonen, die nicht lesen oder schreiben können

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

5.8.3.4 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 gesetzlichen Vertreters der Versuchsperson, sofern anwesend, eingeholt werden.

Wenn eine vorherige Einholung der Einverständniserklärung der Versuchsperson nicht möglich und deren gesetzlicher Vertreter nicht erreichbar ist, darf die Versuchsperson aufgenommen werden, wenn im CIP ein spezifisches Verfahren, 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.

Die Versuchsperson muss gebeten werden, die Einverständniserklärung für die weitere Teilnahme abzugeben, so bald ihr medizinischer Zustand es erlaubt, oder sein/ihr gesetzlicher Vertreter muss die Einverständniserklärung abgeben, sobald er verfügbar ist.

Der Prüfleiter darf eine Versuchsperson ohne Erhalt der Einverständniserklärung durch die Versuchsperson oder seinen/ihren gesetzlichen Vertreter in die Prüfung nur dann aufnehmen, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- c) die künftige 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 künftige Versuchsperson 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 Der Versuchsperson 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 die Versuchsperson (oder deren gesetzlicher Vertreter) verstehen kann. 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 Versuchspersonen 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) gegebenenfalls Aspekte der klinischen Prüfung, die experimentell sind;
- 7) Beschreibung der klinischen Prüfung, einschließlich der Nennung möglicher Vergleichsgruppen und des Verfahrens für die Zuweisung zu den Gruppen;
- 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 (ist kein direkter therapeutischer Nutzen zu erwarten, muss dies 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 voraussichtlicher/vorhersehbarer unerwünschter Wirkungen des Produkts;
- 2) Beschreibung von Risiken im Zusammenhang mit den im CIP geforderten klinischen Verfahren, die sich von den Standardverfahren 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 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 an der klinischen Prüfung beteiligt 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;
- 5) Erklärung, die bestätigt, dass die Versuchsperson einer den jeweiligen nationalen Bestimmungen unterliegenden Weitergabe personenbezogener Daten über die jeweilige geographische Region hinaus zustimmt.

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 infolge 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 (z. B. des Monitors, des Produktspezialisten, des Außendiensttechnikers usw.) bei 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 eine etwaige Änderung des CIP, die die Bereitschaft der Versuchsperson zur weiteren Teilnahme beeinflussen könnten, der Versuchsperson zur Verfügung gestellt werden müssen.

k) Erklärung, die angibt, dass der Hausarzt nur mit Zustimmung der Versuchsperson über die Teilnahme der Versuchsperson an der klinischen Prüfung informiert wird.

l) Wenn dies durch nationale Bestimmungen erlaubt und für die klinische Prüfung relevant ist, eine Erklärung, die angibt, dass für den Fall, dass die Versuchsperson zum Zweck der Nachverfolgung nicht erreichbar ist, mit Zustimmung der Versuchsperson:

- 1) eine von der Versuchsperson bezeichnete Person über die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme durch den Prüfungsleiter informiert wird, der in Erfahrung bringen möchte, wie er die Versuchsperson erreichen oder Informationen über deren Gesundheitszustand erhalten kann;
 - 2) das Melderegister durch den Prüfungsleiter kontaktiert werden darf, um zu erfahren, wo die Versuchsperson sich aufhält.
- m) Erklärung, die angibt, dass eine Beschreibung der klinischen Prüfung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank (siehe 5.4) registriert wurde und, falls dies durch nationale Bestimmungen gefordert wird, deren Identifikations-/Registriernummer.
- n) 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 unterbrechen oder vorzeitig beenden kann.

5.8.5 Unterzeichnung der Einverständniserklärung

In das Unterschriftformular zur Einverständniserklärung muss Folgendes aufgenommen werden:

- a) die Zustimmung zur freiwilligen Teilnahme in der klinischen Prüfung und zum Einhalten der Anweisungen des Prüfers;
- b) eine Erklärung, die feststellt, dass die Verweigerung der Teilnahme nicht dazu führt, dass die Versuchsperson Leistungen nicht erhält, die ihr üblicherweise zustehen;
- c) eine Erklärung, die feststellt, dass eine Unterbrechung/ein Ausscheiden und damit die Rücknahme der Einverständniserklärung zu einem beliebigen Zeitpunkt für die Versuchsperson keine Nachteile zur Folge hat;
- d) eine Erklärung in Bezug auf mögliche Folgen eines Ausscheidens aus der klinischen Prüfung;
- e) eine Bestätigung, dass alle vorgesehenen Informationen gegeben wurden und dass alle Fragen der Versuchsperson beantwortet wurden, sowie eine Bestätigung der Versuchsperson, dass er/sie während des Verfahrens der Einverständniserklärung alle vorgesehenen Informationen erhaltenen hat und genügend Zeit hatte, über die Teilnahme nachzudenken;
- f) eine Erklärung, die bestätigt, dass die Versuchsperson oder sein/ihr gesetzlicher Vertreter der Verwendung der relevanten personenbezogenen Daten der Versuchsperson zum Zweck der klinischen Prüfung zustimmt;
- g) eine Erklärung, die bestätigt, dass die Versuchsperson oder sein/ihr gesetzlicher Vertreter zustimmt, dass Vertretern des Sponsors, Aufsichtsbehörden und Vertretern der EC der direkte Zugang zu den medizinischen Aufzeichnungen der Versuchsperson gewährt wird.
- h) Wenn dies durch nationale Bestimmungen erlaubt ist, eine Erklärung, in der die Versuchsperson den Namen einer Person angibt, die der Prüfungsleiter kontaktieren kann, wenn die Versuchsperson zum Zweck der Nachverfolgung nicht erreichbar ist.

5.8.6 Neue Informationen

Wenn neue Informationen bekannt werden, die die zukünftige Gesundheit und medizinische Betreuung der Versuchsperson wesentlich beeinflussen können, müssen diese Informationen der (den) betroffenen

Versuchsperson(en) in Schriftform zur Verfügung gestellt werden. Wenn relevant, müssen alle betroffenen Versuchspersonen um eine schriftliche Bestätigung ihres fortdauernden Einverständnisses gebeten werden.

6 Planung der klinischen Prüfung

6.1 Allgemeines

Alle an der Planung und Durchführung der klinischen Prüfung beteiligten Parteien müssen durch ihre Ausbildung, ihre Schulung oder Erfahrung für die Ausführung ihrer Aufgaben qualifiziert sein, und dies muss entsprechend dokumentiert werden (siehe 9.2.1).

Der Sponsor muss über die für die klinische Prüfung relevante medizinische Expertise verfügen.

ANMERKUNG Medizinische Expertise bietet eine durch ihre Ausbildung, Schulung und Erfahrung qualifizierte Person, die stets verfügbar ist, um bei Fragen und Problemen im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung beratend tätig zu werden. Erforderlichenfalls können hierfür externe Berater hinzugezogen werden.

6.2 Risikomanagement

6.2.1 Allgemeines

Die Entscheidung, mit einer klinischen Prüfung eines Medizinprodukts zu beginnen, erfordert, dass das/die in der Risikoanalyse identifizierte/n Restrisiko/Restrisiken sowie das Risiko/die Risiken für die Versuchspersonen, die mit den im CIP geforderten klinischen Maßnahmen verknüpft sind, gegen die erwarteten Vorteile für die Versuchspersonen abgewogen werden.

Es müssen Risikomanagementaktivitäten durchgeführt und während der gesamten klinischen Prüfung aktualisiert werden.

Sowohl für das Prüfprodukt (6.2.2) als auch für das klinische Prüfverfahren (6.2.3) muss der Sponsor Risikotoleranzgrenzen vorab festlegen oder ermitteln, und er muss ein Verfahren der Risikobewertung vorsehen, durch das festgestellt werden kann, ob bei Erreichen oder Überschreiten der Grenzwerte Maßnahmen erforderlich sind (siehe Anhang H).

6.2.2 Prüfprodukt

Risiken in Verbindung mit dem Prüfprodukt müssen vor der Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit ISO 14971 bewertet werden (siehe Anhang H). Die Risikoanalyse muss eine objektive Überprüfung der publizierten und verfügbaren nicht-publizierten medizinischen und wissenschaftlichen Daten enthalten oder darauf verweisen. Eine Zusammenfassung der Risikoanalyse, einschließlich der Angabe der Restrisiken, muss in der IB (siehe B.5), der Gebrauchsanweisung, dem CIP (siehe A.4) und dem Formular zur Einverständniserklärung (siehe 5.8.4) enthalten sein.

Diese Restrisiken, einschließlich einer Beschreibung ihrer Art (Gefahren), ihrer Inzidenz (Auftreten), ihres Schweregrades und ihrer Folgen (Gesundheitsschäden) müssen in den Dokumenten zur klinischen Prüfung als vorhersehbare unerwünschte Wirkungen des Produkts dargestellt werden.

ANMERKUNG Dies ermöglicht die Einhaltung der Anforderungen zur Meldung erwarteter und unerwarteter schwerwiegender unerwünschter Wirkungen (ASADE und USADE) des Produkts.

Ergeben die aus dem Risikomanagementbericht gezogenen Schlussfolgerungen, dass eine Schulung in Bezug auf das Prüfprodukt erforderlich ist, sollte der Sponsor Überlegungen zum Umfang der Schulung anstellen, z. B. ob diese an einem Tiermodell oder an Leichen erfolgen soll, und während der gesamten klinischen Prüfung Unterstützung für die Anwender vorsehen.

6.2.3 Klinisches Prüfverfahren

Der Sponsor muss Risiken, die mit klinischen Prüfverfahren verbunden sind, ermitteln, bewerten, handhaben und mindern, um die wissenschaftlich korrekte Durchführung der klinischen Prüfung und die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung sicherzustellen. Es sollten Risiken sowohl auf der Ebene des klinischen Qualitätsmanagementsystems (z. B. Standardarbeitsanweisungen, computerisierte Systeme, Personal) als auch auf der Ebene der klinischen Prüfung (z. B. Design der klinischen Prüfung, Datenerfassung, Verfahren) berücksichtigt werden.

6.3 Begründung für den Durchführungsplan der klinischen Prüfung

Die Begründung für das Design der klinischen Prüfung muss sich auf die Auswertung der vorklinischen Daten und der Ergebnisse einer klinischen Bewertung stützen (siehe Verweisungen [6], [9]).

Die klinische Bewertung beinhaltet eine Beurteilung und eine Analyse klinischer Daten zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfprodukts oder ähnlicher Produkte oder Therapien. Die Beurteilung muss für die vorgesehene Verwendung des Prüfprodukts und für das vorgeschlagene Verfahren der Anwendung des Prüfprodukts oder ähnlicher Produkte oder Therapien relevant sein. Dabei handelt es sich um eine wissenschaftliche Tätigkeit, die mit Sorgfalt und Objektivität in Übereinstimmung mit wissenschaftlichen Standards durchgeführt werden muss (siehe Verweisungen [6], [9]).

Die Ergebnisse der klinischen Bewertung und der Risikobewertung müssen bei der Festlegung der erforderlichen klinischen Entwicklungsstadien (siehe Anhang I) und der Begründung für das optimale Design der klinischen Prüfung herangezogen werden. Sie müssen darüber hinaus bei der Ermittlung relevanter Endpunkte und Störfaktoren berücksichtigt werden und dienen als Begründung für die Auswahl der Kontrollgruppe(n) und gegebenenfalls des (der) Vergleichsprodukts(e), die Durchführung einer Randomisierung oder Verblindung sowie für die Anwendung anderer Methoden zur Minimierung von Verzerrungen.

Die klinische Prüfung muss so angelegt sein, dass bewertet werden kann, ob das Produkt für den Zweck/die Zwecke und die Population(en) geeignet ist, für die es vorgesehen ist. Sie muss so angelegt sein, dass sichergestellt ist, dass die gewonnenen Ergebnisse klinisch relevant und wissenschaftlich valide sind und die Zielstellungen der klinischen Prüfung betreffen, insbesondere die Ermittlung des Nutzen-Risiko-Profiles des Prüfprodukts.

Bei der Planung jeder klinischen Prüfung eines Medizinprodukts sind eine Reihe von Faktoren von Bedeutung, wie z. B. allgemeine Überlegungen zu den Ursachen von Verzerrungen und deren Minimierung sowie spezielle Überlegungen im Zusammenhang mit den Zielstellungen der klinischen Prüfung, der Auswahl der Versuchspersonen, der Endpunkte hinsichtlich der Versuchspersonen, der Stratifizierung, der Auswahl des Prüfforts sowie zum vergleichenden Design der klinischen Prüfung (siehe A.6 und A.7).

Die klinische Prüfung sollte so geplant sein, dass sie die Bestätigung der im Risikomanagementbericht dargestellten Risiko-Nutzen-Analyse für das Prüfprodukt erlaubt.

ANMERKUNG 1 Die Notwendigkeit, eine klinische Prüfung durchzuführen, um die gesetzliche Anforderungen zu erfüllen, kann durch die anwendbaren nationalen Bestimmungen festgelegt werden.

ANMERKUNG 2 Die Anforderungen an eine klinische Bewertung können Gegenstand nationaler Bestimmungen sein (siehe Verweisungen [6], [9]).

ANMERKUNG 3 Alle Informationen hierzu finden sich in den Verweisungen [10], [11], [14].

6.4 Klinischer Prüfplan (CIP)

Der CIP muss die in Anhang A festgelegten Angaben enthalten.

Im CIP müssen die Zielstellungen der klinischen Prüfung klar dargestellt sein. Das vorgeschlagene Design muss unter Berücksichtigung wissenschaftlicher und ethischer Grundsätze ausreichend begründet sein. Die Zielstellung(en) der Prüfung entscheidet(n), ob ein exploratives oder ein konfirmatorisches Design geeignet ist, um sicherzustellen, dass die Zielstellungen der klinischen Prüfung erreicht werden können.

Der CIP und alle späteren Änderungen des CIP werden vom Sponsor gegebenenfalls in Absprache mit dem Biostatistiker erstellt, zwischen dem Sponsor und dem koordinierenden Prüfer vereinbart, von allen Prüfungsleitern angenommen und mit einer Begründung zu jeder Änderung dokumentiert.

6.5 Prüferbroschüre (IB)

Der Zweck der Prüferbroschüre besteht darin, dem Prüfleiter ausreichende Sicherheits- oder Leistungsdaten aus vorklinischen Prüfungen oder klinischen Prüfungen bereitzustellen, um die Anwendung am Menschen für das in dem CIP festgelegte Prüfprodukt zu begründen. Die Prüferbroschüre muss während der Dauer der klinischen Prüfung aktualisiert werden, sobald wichtige neue Informationen zur Verfügung stehen (z. B. eine erhebliche Änderung des Risikos, usw.). Kommt es im Verlauf einer klinischen Prüfung zu einer Änderung des Designs des Prüfprodukts, muss die IB aktualisiert werden und es muss eine Begründung für die Änderung sowie gegebenenfalls eine Aktualisierung des IB-Abschnitts zum Risikomanagement aufgenommen werden:

Der/die Prüfleiter muss/müssen den Erhalt der IB und aller nachfolgenden Änderungen bestätigen und muss/müssen alle darin enthaltenen Informationen vertraulich behandeln.

Die IB muss die in Anhang B aufgeführten Informationen enthalten.

6.6 Prüfbögen (CRFs)

CRFs sind zu entwickeln, um die Daten jeder aufgenommenen Versuchsperson entsprechend der Forderung des CIP zu erfassen. Die CRFs müssen Angaben zum Befinden jeder Versuchsperson beim Eintritt und im Verlauf der klinischen Prüfung, zum Kontakt mit dem Prüfprodukt sowie zu allen weiteren Therapien umfassen (siehe Anhang C).

Darüber hinaus kann ein Leitfaden zum Ausfüllen der CRFs entwickelt werden, der den Mitarbeitern an den Prüforten Anweisungen zum korrekten Ausfüllen, Korrigieren und Unterzeichnen der CRFs gibt sowie die Anforderungen an den Umgang mit Abweichungen bei der klinischen Prüfung oder fehlenden Daten, sodass weniger Datenanfragen durch den Sponsor erforderlich sind.

Ein Verfahren muss vorliegen, mit dem sichergestellt wird, dass im Falle erforderlicher Änderungen des CIP der Sponsor die Prüfbögen überprüft, um festzustellen, ob deren Änderung ebenfalls erforderlich ist.

6.7 Monitoringplan

Der Sponsor muss den Umfang und die Art des Monitorings und der Berichterstattung festlegen, die für die klinische Prüfung geeignet sind, einschließlich der Strategie der Verifizierung der Quelldaten – vor Ort oder zentralisierte Datenüberprüfung (Beurteilung ohne Besuch des Prüforts) – und des Schutzes der Versuchspersonen basierend auf der Risikobewertung durch den Sponsor (siehe 6.2). Weitere Überlegungen müssen zu Zielstellung, Design, Komplexität, Größe, kritischen Datenpunkten und Endpunkten der klinischen Prüfung und zum Ausmaß der Abweichung von der normalen klinischen Praxis angestellt werden.

Die Aufsicht durch den Sponsor und die korrekte Meldung von unerwünschten Wirkungen des Produkts stellen sicher, dass unvorhersehbare unerwünschte Wirkungen des Produkts rasch festgestellt werden, sodass der Sponsor ihnen Rechnung tragen kann. Je nach dem Einsatz eines Prüfprodukts während einer klinischen Prüfung können weitere Risikokontrollmaßnahmen erforderlich sein.

Die Ergebnisse dieser Bewertung müssen herangezogen werden, um einen risikobasierten Monitoringplan und eine unterstützende Begründung zu entwickeln, die die Monitoringverfahren (Vor-Ort-Monitoring, eine

Kombination aus Vor-Ort- und, soweit gerechtfertigt, zentralisiertem Monitoring, wie jeweils anwendbar), Verantwortlichkeiten, Verfahren für und Anforderungen an die Aufsicht über die Prüfung sowie die Methoden zur Dokumentation und Kommunikation der Monitoringergebnisse und zur Erreichung der Einhaltung von Vorgaben beschreiben, die auf die Phase der klinischen Entwicklung und die Art der klinischen Prüfung zugeschnitten sein müssen (siehe Verweisung [14]).

ANMERKUNG 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. Aktivitäten des zentralisierten Monitoring können u.a. die Untersuchung der Datenqualität, Fernkontakte mit dem Prüfort, erneute Stellungnahmen durch die EC, Prüfung von unerwünschten Ereignissen, DMC-Überprüfungen, Verwendungsnachweise für das Prüfprodukt usw. sein.

Im Monitoringplan sollten die speziellen Risiken der klinischen Prüfung beschrieben werden (siehe 6.2.3), wobei ausdrücklich erwähnt wird, dass das Monitoring für die Genauigkeit der Daten erforderlich ist. Der Plan sollte sachdienliche Informationen sowie eine Anleitung für die Monitore enthalten, wie mit diesen Risiken korrekt umzugehen ist. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Aspekten der klinischen Prüfung gewidmet werden, bei welchen eine inkorrekte oder unzureichende Durchführung dazu führen würde, dass der Schutz der menschlichen Versuchspersonen beeinträchtigt oder die Integrität der Daten der klinischen Prüfung gefährdet wäre.

Der Monitoringplan sollte spezielle, in Übereinstimmung mit nationalen oder regionalen Bestimmungen befindliche Anforderungen an den Schutz personenbezogener Daten enthalten.

6.8 Auswahl des Prüfortes

Vor dem Prozess der Qualifizierung des Prüfortes müssen die Kriterien für mögliche Prüforte für die klinische Prüfung festgelegt werden, darunter die Qualifikation des Prüfungsleiters sowie die Art des Umfeldes (z. B. Krankenhaus oder zu Hause) und spezielle Anforderungen, die an den Prüforten erfüllt sein müssen, damit die klinische Prüfung erfolgreich durchgeführt werden kann.

Die Einrichtungen am Prüfort sollten den Einrichtungen in dem Umfeld entsprechen, in welchem das Prüfprodukt seiner vorgesehenen Verwendung entsprechend eingesetzt wird.

Vor Beginn der klinischen Prüfung müssen die Qualifikationen der/des Prüfleiter/Prüfleiters und die Eignung des/der Prüforts/Prüforte überprüft und in einem Auswahlbericht zum Prüfort dokumentiert werden. Die Begründung für die Auswahl eines Prüfortes muss dokumentiert werden.

ANMERKUNG Die Begründung zur Auswahl des Prüfortes können auf den vorherigen Erfahrungen des Sponsors mit dem Prüfleiter oder dem Prüfort basieren.

6.9 Vereinbarung(en)

Zwischen dem Sponsor, dem/den Prüfleiter/n bzw. Prüfort/en und gegebenenfalls sonstigen beteiligten Parteien (z. B. Prüfern, Auftragsprüfinstituten und Hauptlaboratorien) muss eine Vereinbarung bestehen, in der die Verantwortlichkeiten der Parteien während der klinischen Prüfung festgelegt sind. Alle Vereinbarungen müssen schriftlich vorliegen und von allen beteiligten Parteien unterzeichnet und datiert werden.

Die Vereinbarung muss angeben, dass sich die Parteien bei Teilnahme an der klinischen Prüfung, möglicherweise in einige regulatorische Verantwortlichkeiten mit dem Sponsor teilen.

6.10 Kennzeichnung

Über die den geltenden gesetzlichen Anforderungen entsprechende Kennzeichnung von Medizinprodukten hinaus muss auf dem Prüfprodukt, der Gebrauchsanweisung oder der Verpackung angegeben sein, dass das Prüfprodukt ausschließlich zur Verwendung in einer klinischen Prüfung bestimmt ist, es sei denn, dies ist nicht erforderlich (siehe I.7).

ANMERKUNG Siehe ISO 15223-1, EN 1041 sowie nationale oder regionale Bestimmungen für weitergehende Informationen zur Kennzeichnung.

6.11 Datenüberwachungskomitee (DMC)

Der Sponsor muss die Einrichtung eines DMCs vor Beginn der klinischen Prüfung in Erwägung ziehen.

Die Entscheidung zum Einrichten eines DMCs muss sich aus der Risikoanalyse ergeben und sowohl die Risiken in Verbindung mit der Anwendung des Prüfprodukts als auch in Verbindung mit der Beteiligung der Versuchsperson(en) an der klinischen Prüfung umfassen.

Die Hauptaufgabe des DMCs muss im CIP beschrieben sein. Die Verantwortlichkeiten eines DMCs müssen in detaillierten, separaten schriftlich niedergelegten Verfahren aufgeführt sein, in denen auch die Häufigkeit der Treffen, der Umgang mit Notfallsituationen und die Dokumentation derartiger Treffen festgelegt sind.

7 Durchführung der klinischen Prüfung

7.1 Allgemeines

Die klinische Prüfung muss in Übereinstimmung mit dem CIP durchgeführt werden.

Die klinische Prüfung darf nicht vor dem Erhalt der schriftlichen Zustimmung/zustimmenden Stellungnahme der EC beginnen und, wenn gefordert, vor dem Erhalt der Genehmigung durch die Aufsichtsbehörde der Länder, in dem die klinische Prüfung durchgeführt wird.

Der Sponsor muss während der gesamten klinischen Prüfung ein fortlaufendes Risikomanagement gewährleisten, wobei alle Aspekte im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt und dem Prüfprozess berücksichtigt werden müssen (siehe 6.2).

7.2 Erstbesuch des Prüfortes

Zu Beginn der klinischen Prüfung muss durch den Sponsor oder Monitor ein Erstbesuch jedes teilnehmenden Prüfortes oder alternativ ein Treffen der Prüfer durchgeführt und dokumentiert werden (siehe 9.2.4.4). Es muss ein Protokoll angelegt werden, in dem die Namen, die Abzeichnungsinitialen, Unterschriften, Funktionen und die für den Prüfleiter vorgesehenen Autorisierungen sowie die Mitglieder des Teams am Prüfort aufgeführt sind.

ANMERKUNG Je nach Typ und Komplexität der klinischen Prüfung und der damit verbundenen Risiken, die in der risikobasierten Monitoringstrategie aufgeführt sind, kann der Erstbesuch eines Prüfortes in Form eines Telefongesprächs oder einer anderen Art der Kommunikation erfolgen.

7.3 Monitoring des Prüfortes

Die Durchführung der klinischen Prüfung muss in Übereinstimmung mit dem Monitoringplan überwacht werden (siehe 6.7 und 9.2.4).

Im Allgemeinen besteht die Notwendigkeit eines Vor-Ort-Monitorings vor, während und nach der klinischen Prüfung. Ein zentralisiertes Monitoring (Beurteilung ohne Besuch des Prüfortes) kann zusätzlich zu einem ergänzenden Vor-Ort-Monitoring durchgeführt werden. In Ausnahmefällen kann der Sponsor festlegen, dass ein zentralisiertes Monitoring zusammen mit Verfahren wie dokumentierten Prüferschulungen, Treffen sowie einer umfassenden schriftlichen Anleitung oder Telefongesprächen eine angemessene Durchführung der klinischen Prüfung sicherstellen kann. Unter diesen Umständen muss der Sponsor eine Begründung liefern, warum auf die Überprüfung der Quelldaten verzichtet werden kann. Darüber hinaus muss der Sponsor sicherstellen, dass die Prozesse der Datenaufzeichnung, Dateneingabe und Berichterstellung sowie die diesbezüglichen Anforderungen klar festgelegt sind und einen zeitnahen Zugriff auf die klinischen Daten gewährleisten und die Dokumentation unterstützen.

ANMERKUNG Die Monitoringverfahren können zwischen Ländern unterschiedlich sein und die Verfahren für die Verifizierung der Quelldaten unterliegen nationalen oder regionalen Bestimmungen im Zusammenhang mit dem Schutz personenbezogener Daten.

7.4 Unerwünschte Ereignisse und Produktmängel

7.4.1 Allgemeines

Signale durch unerwünschte Ereignisse oder Produktmängel, die auf eine schwerwiegende Gesundheitsbedrohung hinweisen könnten, können entweder vom Sponsor oder vom Prüfungsleiter festgestellt werden, die Beurteilung erfolgt jedoch durch den Sponsor.

Jedes Auftreten einer schwerwiegenden Gesundheitsbedrohung kann ein spezielles Berichtsverfahren entsprechend den in 9.2.5 beschriebenen gesetzlichen Anforderungen erforderlich machen.

7.4.2 Unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse sowie etwaige neue Informationen über diese müssen während der gesamten klinischen Prüfung zeitnah dokumentiert werden und entsprechend 9.2.5 und 10.8 gemeldet werden (zur Kategorisierung unerwünschter Ereignisse siehe Anhang F).

ANMERKUNG 1 Dies schließt unerwünschte Ereignisse ein, die im CIP als kritisch für die Bewertung der Ergebnisse der klinischen Prüfung angegeben sind.

ANMERKUNG 2 Unerwünschte Ereignisse bei Anwendern oder anderen Personen können, unter Berücksichtigung der Datenschutzregelungen, getrennt von unerwünschten Ereignissen bei Versuchspersonen gemeldet werden.

Alle unerwünschten Ereignisse sind in jedem Zwischenbericht oder Abschlussbericht der klinischen Prüfung anzugeben.

Die Meldung von unerwünschten Ereignissen während klinischer Prüfungen nach dem Inverkehrbringen sollte in Übereinstimmung mit nationalen Bestimmungen durchgeführt werden.

7.4.3 Produktmängel

Alle Produktmängel in Bezug auf die Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit eines Prüfproduktes oder eines Vergleichsprodukts müssen während der gesamten klinischen Prüfung dokumentiert werden und der Sponsor muss angemessen darauf reagieren. Gegebenenfalls müssen Analysen gebrauchter oder explantierter Prüfprodukte zur Gewinnung unterstützender Informationen durchgeführt werden.

Produktmängel, die nicht zu einem unerwünschten Ereignis geführt haben, aber zu einem medizinischen Vorfall geführt haben könnten, wenn entweder

- a) keine geeignete Maßnahme ergriffen worden wäre,
- b) nicht eingegriffen worden wäre oder
- c) wenn die Umstände weniger glücklich gewesen wären,

müssen wie in 9.2.5 und 10.8 beschrieben gemeldet werden.

Auf Produktmängel muss der Sponsor in Übereinstimmung mit schriftlich niedergelegten Verfahren zum Umgang mit nichtkonformen Produkten reagieren. Der Sponsor muss geeignete Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen ergreifen, um die Sicherheit der Versuchspersonen, Anwender und sonstiger Personen zu wahren.

7.4.4 Eskalationsprozess für die Beurteilung unvorhersehbarer schwerwiegender unerwünschter Wirkungen des Produkts

Die Eskalation während eines klinischen Prüfverfahrens kann wie folgt beschrieben werden (siehe Bild H.1):

- a) Eine beliebige Person, die ein Ereignis feststellt oder eine Information erhält, die einen Einfluss auf die Sicherheit der Versuchspersonen, Anwender oder anderer Personen haben könnte, ist verpflichtet, den Prüfungsleiter und den Sponsor über ihre Bedenken zu informieren.
- b) Wenn bedenkliche Umstände festgestellt wurden, sollte vom Sponsor in Absprache mit dem Prüfungsleiter und gegebenenfalls anderen Beratern umgehend eine vorläufige Risikobewertung durchgeführt werden, die Folgendes ergeben kann:
 - 1) Die neuen Informationen spiegeln sich bereits ausreichend in der vorhandenen Risikobewertung wieder und die einzelnen Restrisiken sowie das Gesamtrestrisiko für Versuchspersonen, Anwender und sonstige Personen bleibt akzeptabel. Der Sponsor sollte sicherstellen, dass eine Begründung hierfür in die Dokumentation zur klinischen Prüfung aufgenommen wird.
 - 2) Im Fall eines möglichen nicht akzeptablen Risikos oder einer schwerwiegenden Gesundheitsbedrohung sollte der Sponsor die klinische Prüfung umgehend unterbrechen und die vorläufige Risikobewertung sollte dokumentiert und den interessierten Parteien mitgeteilt werden, wie in 8.2.1 vorgeschrieben, während weitere Untersuchungen durchgeführt werden.
- d) Wenn die vorläufige Risikoanalyse zur Feststellung eines möglicherweise nicht akzeptablen Risikos geführt hat, sollte der Sponsor geeignete Maßnahmen für eine umfassende Risikobewertung in Übereinstimmung mit ISO 14971 treffen. Gegebenenfalls sollte ein DMC oder Experte zur Beratung hinzugezogen werden oder die Risikobewertung durchführen [8.2.2].
- e) Die umfassende Risikobewertung kann Folgendes ergeben:
 - 1) Die neuen Informationen spiegeln sich bereits ausreichend in der vorhandenen Risikobewertung wieder und die einzelnen Restrisiken sowie das Gesamtrestrisiko für Versuchspersonen, Anwender und sonstige Personen bleibt akzeptabel. Der Sponsor sollte sicherstellen, dass eine Begründung hierfür in die Dokumentation zur klinischen Prüfung aufgenommen wird und dass vor der Fortsetzung der klinischen Prüfung die erforderlichen Maßnahmen ergriffen werden (siehe 8.1.2).
 - 2) Es können Korrekturmaßnahmen ergriffen werden, wie z. B. die folgenden:
 - i) Wenn die Korrekturmaßnahmen die Validität der klinischen Prüfung nicht beeinflussen, sollte der Sponsor die Risiko-Nutzen-Bewertung überprüfen, um eine Fortsetzung der klinischen Prüfung zu rechtfertigen, und vor der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung sollten die erforderlichen Maßnahmen ergriffen werden (siehe 8.2.2). Siehe Bild H.1 zu den Auswirkungen auf die Dokumentation der klinischen Prüfung.
 - ii) Wenn die Korrekturmaßnahmen die Validität der klinischen Prüfung beeinflussen, sollte die klinische Prüfung beendet werden.
 - 3) Wenn keine Korrekturmaßnahmen durchgeführt werden können, sollte die klinische Prüfung beendet werden.

7.5 Dokumente zur klinischen Prüfung und Dokumentation

7.5.1 Änderungen

Die IB, der CIP, die CRFs, die Einverständniserklärung sowie alle weiteren Informationen für Versuchspersonen oder sonstige Dokumente zur klinischen Prüfung müssen erforderlichenfalls während der

gesamten klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit schriftlich niedergelegten Verfahren für die Kontrolle von Dokumenten und Dokumentenänderungen aktualisiert werden.

Die Dokumentation der Änderungen muss eine Beschreibung der Änderungen, eine Begründung für die Änderungen und Angaben zu ihrem möglichen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit oder Sicherheit oder andere Endpunkte umfassen sowie eine Auflistung der betroffenen Dokumente.

Beabsichtigte Änderungen am CIP müssen überprüft werden und, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, ebenfalls von den in 6.4 genannten Parteien die Zustimmung erhalten. Die Änderungen des CIP und der Einverständniserklärung für Versuchspersonen müssen, sofern gefordert, dem EC und gegebenenfalls den Aufsichtsbehörden mitgeteilt oder durch sie bestätigt werden (siehe 5.6.4). Die Versionsnummer und das Datum der Änderungen müssen dokumentiert werden.

Wenn die Änderung die Integrität der klinischen Prüfung beeinflusst, müssen die vor und nach der Änderung gesammelten Daten statistisch analysiert werden, um den Effekt der Änderung auf die Analyse der Leistungsfähigkeit, der Wirksamkeit und der Sicherheit zu beurteilen. Diese Analyse muss in den klinischen Prüfbericht aufgenommen werden.

7.5.2 Liste zur Identifizierung der Versuchspersonen

An jedem Prüfort muss eine Liste von allen dort in die klinische Prüfung aufgenommenen Versuchspersonen, mit dem Identifizierungscode, verlinkt mit dem Namen oder einer alternative Identifizierung der Versuchsperson oder Kontaktinformationen, geführt werden.

ANMERKUNG Abhängig vom Aufbau der klinischen Prüfung kann am Prüfort eine Liste geführt werden, die alle für eine mögliche Aufnahme in die klinische Prüfung vorausgewählten Personen enthält.

7.5.3 Quelldokumente

Während der gesamten klinischen Prüfung müssen von den Mitgliedern des Teams am Prüfort Quelldokumente sowie eine Dokumentation der Art und des Aufbewahrungsortes dieser Quelldokumente erstellt und aufbewahrt werden.

7.6 Zusätzliche Mitglieder des Teams am Prüfort

Von Zeit zu Zeit darf an neuen oder bestehenden Prüforten neues Personal eingestellt werden. Neues Personal sollte seine Tätigkeit erst aufnehmen, wenn es im Hinblick auf die Anforderungen der klinischen Prüfung ausreichend geschult wurde. Diese Schulung muss dokumentiert werden. Die Namen, die Abzeichnungskürzel, Unterschriften, Funktionen und die für das neue Personal vorgesehenen Autorisierungen müssen dokumentiert werden.

7.7 Privatsphäre der Versuchsperson und Vertraulichkeit der Daten

Während der klinischen Prüfung ist jederzeit durch alle beteiligten Parteien die Vertraulichkeit der Daten sicherzustellen. Alle Daten sind gegen unberechtigten Zugriff zu schützen.

In Berichten und bei der Veröffentlichung von Daten müssen der Schutz der Privatsphäre aller Versuchspersonen und die Vertraulichkeit ihrer Angaben sichergestellt werden.

Der Prüfleiter oder die Einrichtung muss während und nach der klinischen Prüfung für Monitoring, Audits, Überprüfungen durch das EC und Einsichtnahme durch zuständige Behörden direkten Zugang zu den Quelldaten ermöglichen. Sofern gefordert, muss der Prüfleiter oder die Institution vor Beginn der klinischen Prüfung eine Erlaubnis für den direkten Zugang zu Quelldokumenten von der Versuchsperson, der Krankenhausverwaltung und den nationalen Aufsichtsbehörden erhalten.

7.8 Kontrolle der Dokumente und Daten

7.8.1 Nachverfolgbarkeit von Dokumenten und Daten

Alle Dokumente und Daten müssen so erarbeitet und aufbewahrt werden, dass ihre Zuverlässigkeit, Integrität, Kontrolle und Rückverfolgbarkeit sichergestellt ist. Alle Dokumente und nachfolgenden Fassungen im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung müssen identifizierbar und rückverfolgbar sein und auf geeignete Weise aufbewahrt werden, so dass sie den vollständigen Ablauf der Prüfung wiedergeben. Gegebenenfalls muss die Genauigkeit von Übersetzungen garantiert (z. B. durch Beauftragung eines zertifizierten Übersetzers) und dokumentiert werden.

Der Prüfer muss die Genauigkeit, Zuordnung, Vollständigkeit, Lesbarkeit und die Aktualität der dem Sponsor übermittelten Daten in den CRFs und allen geforderten Berichten sicherstellen. Alle Kopien der aufbewahrten ursprünglichen Quelldokumente müssen beglaubigt werden, was durch eine datierte Unterschrift eines der Mitglieder des Teams am Prüfort anzuzeigen ist. An die Erfassung, Überprüfung und Speicherung elektronischer Quelldaten sollten besondere Anforderungen gestellt werden, um deren Zuverlässigkeit, Qualität, Integrität und Rückverfolgbarkeit sicherzustellen (siehe Verweisung [15]).

Wenn die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen in irgendeiner Weise verblindet/ausgeblendet ist, muss diese Verblindung während der gesamten klinischen Prüfung gewährleistet bleiben, auch bei der Dateneingabe und -verarbeitung. Schriftlich niedergelegte Verfahren zum Decodieren verblindeter/ausgeblendeter Zuweisungen bei klinischen Prüfungen müssen befolgt werden.

7.8.2 Aufzeichnen von Daten

Die in den CRFs angegebenen Daten müssen aus Quelldokumenten entnommen werden und mit diesen Quelldokumenten übereinstimmen. Abweichungen müssen schriftlich begründet werden. Im CIP muss festgelegt werden, welche Daten direkt in den CRFs aufgezeichnet werden können.

ANMERKUNG Ob eine direkte Eingabe von Quelldaten in den CRF akzeptabel ist, kann den speziellen Anforderungen eines Krankenhauses an die Dokumentation unterliegen.

Der CRF muss durch den Prüfleiter oder seine(n)/ihre(n) autorisierten Vertreter unterzeichnet und datiert werden. Jede Änderung oder Korrektur an Daten, die in einem Prüfbogen berichtet wurden, muss datiert, mit dem Abzeichnungskürzel versehen und, sofern erforderlich, erläutert werden, und darf den ursprünglichen Eintrag nicht verdecken (d. h. eine Zugriffsprotokollierung ist zu gewährleisten). Dies gilt sowohl für schriftliche als auch elektronische Änderungen oder Korrekturen.

Der Sponsor muss

- a) dem Prüfleiter oder seinem autorisierten Vertreter eine Anleitung zur Durchführung solcher Korrekturen zur Verfügung stellen. Der Sponsor muss über schriftlich niedergelegte Verfahren verfügen, die sicherstellen, dass Änderungen oder Korrekturen an CRFs dokumentiert werden, notwendig sowie lesbar und rückverfolgbar sind und vom Prüfungsleiter oder seinem autorisierten Vertreter gebilligt werden. Es müssen Aufzeichnungen über diese Änderungen und Korrekturen geführt werden;
- b) es muss sichergestellt werden, dass ein Vergleich zwischen den ursprünglichen Daten und Beobachtungen mit den verarbeiteten Daten möglich ist, wenn die Daten bei der Verarbeitung transformiert werden;
- c) es muss ein eindeutiger Identifikationscode für die Versuchspersonen verwendet werden, der die Identifikation aller zu sämtlichen Versuchspersonen angegebenen Daten ermöglicht. Die Verknüpfung zwischen dem Code und den Versuchspersonen muss von Prüfungsleiter an einem sicheren Ort aufbewahrt werden.

7.8.3 Elektronische klinische Datensysteme

Die Validierung von elektronischen klinischen Datensystemen ist erforderlich, um die Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Konstanz der vorgesehenen Leistung des Datensystems von der Entwicklung bis zur Außerbetriebnahme oder Umstellung auf ein neues System beurteilen zu können.

Diese Anforderungen gelten für alle in 3.21 definierten elektronischen Aufzeichnungen, einschließlich elektronischer CRFs sowie elektronischer Systeme zur Eingabe und Verarbeitung von Daten aus Papier-CRFs, die von den Prüforten erhalten wurden.

Wenn elektronische klinische Datenbanken oder elektronische klinische Datensysteme verwendet werden, müssen schriftlich niedergelegte Verfahren eingeführt werden,

- a) um das Vorgehen bei der Systemvalidierung und Funktionstests, der Datenerfassung und -handhabung, der Systemwartung, Maßnahmen zur Systemsicherheit, der Kontrolle von Änderungen, der Datensicherung und -wiederherstellung, der Notfallplanung und der Außerbetriebnahme festzulegen,
- b) Anforderungen an das elektronische klinische Datensystem zum Erfassen und Verarbeiten der Daten zu erstellen und zu dokumentieren,
- c) zu verifizieren und zu validieren, dass die Anforderungen an das elektronische klinische Datensystem durchweg eingehalten werden,
- d) die richtige Zuordnung, Vollständigkeit, Zuverlässigkeit, Widerspruchsfreiheit und Logik der eingegebenen Daten sicherzustellen,
- e) die Genauigkeit der Berichte sicherzustellen,
- f) sicherzustellen, dass Datenänderungen dokumentiert werden und dass es nicht zum Löschen eingegebener Daten kommt, d. h. eine Zugriffs- und Änderungsprotokollierung durchzuführen, sofern das Löschen nicht durch die nationalen Datenschutzgesetze gefordert wird,
- g) ein Sicherheitssystem zu unterhalten, das einen unberechtigten Zugriff auf die Daten verhindert, sowohl intern als auch extern,
- h) eine Aufstellung der Einzelpersonen zu führen, die Zugriff auf das elektronische klinische Datensystem haben sowie die Zugangsdaten und die Rechte, die jedem Benutzer eingeräumt wurden,
- i) die Richtigkeit und Vollständigkeit der dem Sponsor in den CRFs und allen geforderten Berichten übermittelten Daten sicherzustellen, indem der Prüfungsleiter oder ein autorisierter Vertreter eine Unterschrift leistet,
- j) eine angemessene Sicherung, Aufbewahrung und Rückholbarkeit der Daten zu unterhalten,
- k) Benutzer in der korrekten Anwendung des Systems zu schulen, und
- l) gegebenenfalls die Verblindung sicherzustellen, z. B. die Verblindung bei der Dateneingabe und -verarbeitung aufrechtzuerhalten.

7.9 Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt

Der Zugang zu den Prüfprodukten ist zu kontrollieren und die Prüfprodukte dürfen nur in der klinischen Prüfung und in Übereinstimmung mit dem CIP verwendet werden.

Der Sponsor muss Aufzeichnungen aufbewahren, die den materiellen Standort aller Prüfprodukte aus einer Lieferung von Prüfprodukten an die Prüforten bis zur Rückführung oder Entsorgung dokumentieren. Der

Sponsor muss über Anweisungen zur sicheren Rückführung von Prüfprodukten, einschließlich möglicherweise gefährlicher Produkte, verfügen und gegebenenfalls geeignete Verpackungsmaterialien zur Verfügung stellen. Der Prüfleiter oder ein autorisierter Vertreter muss Aufzeichnungen aufbewahren, die den Empfang, die Verwendung, Rückführung und Entsorgung der Prüfprodukte dokumentieren, die Folgendes enthalten müssen:

- a) das Annahmedatum;
- b) Identifizierung jedes Prüfprodukts (Chargennummer/Seriennummer oder eindeutiger Code);
- c) das Verfallsdatum, sofern zutreffend;
- d) das Datum der Anwendung;
- e) Identifizierung der Versuchsperson;
- f) sofern zutreffend, Datum der Rückführung/Explantation aus der Versuchsperson;
- g) das Datum der Rückführung nicht verwendeter, verfallener oder nicht funktionsfähiger Prüfprodukte, sofern zutreffend.

Für den gesamten Prozess des Verwendungsnachweises müssen schriftlich niedergelegte Verfahren eingeführt werden.

7.10 Berichterstattung über die Versuchspersonen

Über alle in die klinische Prüfung einbezogenen Versuchspersonen (einschließlich Versuchspersonen, die aus der Prüfung ausgeschieden sind oder sich den Nachuntersuchungen entziehen) ist eine dokumentierte Berichterstattung zu führen.

Wenn eine Versuchsperson ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung beendet, müssen die Gründe dokumentiert werden. Der Prüfer muss die Versuchsperson um ihre Erlaubnis bitten, bereits vorhandene Daten verwenden und Nachbeobachtungsdaten über ihren Zustand/ihre Erkrankung erfassen zu dürfen, einschließlich Informationen über die klinische Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit des Produkts. Wird die Erlaubnis erteilt, müssen die betreffenden Daten in den klinischen Prüfbericht aufgenommen werden.

7.11 Auditierung

Audits dürfen vom Sponsor oder einer vom Sponsor benannten externen Organisation durchgeführt werden, um die Übereinstimmung der Durchführung der klinischen Prüfung mit dem CIP, schriftlich niedergelegten Verfahren, dieser Internationalen Norm und den geltenden gesetzlichen Anforderungen zu beurteilen (siehe Anhang J). Diese Audits dürfen alle beteiligten Parteien, Systeme und Einrichtungen einschließen und erfolgen unabhängig und getrennt vom routinemäßigen Monitoring oder Qualitätskontrollen.

Ein Audit ist zweckmäßig

- a) als ein Routinebestandteil des Qualitätssicherungsprogramms des Sponsors,
- b) um die Effektivität der Monitoringaktivitäten zu beurteilen,
- c) beim Auftreten von schwerwiegenden oder wiederholten Abweichungen vom CIP oder bei dem Verdacht des Betrugs,
- d) um einen Prüfort „prüfbereit“ zu machen, d. h. den Prüfort für eine mögliche reguläre Inspektion vorzubereiten, und

e) wenn es von der Aufsichtsbehörde gefordert oder empfohlen wird.

Die Auditoren müssen durch Schulungen und Erfahrung in der sachgerechten Durchführung der Audits qualifiziert sein und dürfen nicht an der klinischen Prüfung beteiligt sein.

Das Auditieren klinischer Prüfsysteme muss in Übereinstimmung mit den schriftlich niedergelegten Verfahren des Sponsors oder mit einem speziellen Plan durchgeführt werden, worin der Gegenstand und die Häufigkeit von Audits, das Vorgehen bei Audits sowie die Form und der Inhalt von Auditberichten ausgeführt sind.

Der Auditplan des Sponsors und die Verfahren für ein Audit einer klinischen Prüfung müssen sich an der Bedeutung der klinischen Prüfung, der Anzahl der Versuchspersonen in der klinischen Prüfung, dem Typ und der Komplexität der klinischen Prüfung, dem Gefährdungsgrad für die Versuchsteilnehmer und etwaigen erkannten Problemen orientieren.

Gegebenenfalls müssen die Auditergebnisse dokumentiert und den betroffenen Parteien mitgeteilt werden. In den Unterlagen des Sponsors muss ein Audit-Zertifikat aufbewahrt werden.

8 Unterbrechung, Beendigung und Abbruch der klinischen Prüfung

8.1 Abschluss der klinischen Prüfung

Als Abschluss einer klinischen Prüfung muss der letzte Termin der letzten Versuchsperson betrachtet werden, wobei auch die Nachbeobachtung im Rahmen der klinischen Prüfung abgeschlossen sein muss, gleichgültig, ob die klinische Prüfung entsprechend dem vorab festgelegten klinischen Prüfplan endet oder vorzeitig beendet wird, es sei denn, der klinische Prüfplan sieht einen anderen Zeitpunkt für das Ende der klinischen Prüfung vor.

ANMERKUNG Der Abschluss einer klinischen Prüfung kann auch als Ende der klinischen Prüfung bezeichnet werden.

8.2 Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung

8.2.1 Verfahren für die Unterbrechung oder die vorzeitige Beendigung

Der Sponsor darf die klinische Prüfung sowohl an einem einzelnen Prüfort als auch an sämtlichen Prüforten gleichzeitig infolge dokumentierter schwerwiegender Gründe oder auf Empfehlung des DMC vorzeitig beenden oder aussetzen.

Ein Prüfleiter, die EC oder die Aufsichtsbehörden dürfen die Beteiligung an einer klinischen Prüfung an denjenigen Prüforten unterbrechen oder vorzeitig beenden, für die sie verantwortlich sind.

Wenn sich während der klinischen Prüfung der Verdacht auf ein nicht akzeptables Risiko für die Versuchspersonen einstellt, einschließlich einer schwerwiegenden Gesundheitsbedrohung, oder wenn eine entsprechende Anweisung der EC oder der Aufsichtsbehörden vorliegt, muss der Sponsor die klinische Prüfung unterbrechen, während das Risiko bewertet wird. Der Sponsor muss die klinische Prüfung beenden, wenn das Vorliegen eines nicht akzeptablen Risikos, das nicht vermindert werden kann, bestätigt wird (7.4.4 und Bild H.1).

Der Sponsor muss das Beenden oder Unterbrechen einer Beteiligung eines einzelnen Prüfortes oder Prüfers an der klinischen Prüfung in Betracht ziehen, wenn beim Monitoring oder Auditing schwerwiegende oder wiederholte Abweichungen vonseiten eines Prüfers festgestellt werden.

Wenn es zu einer Unterbrechung oder der vorzeitigen Beendigung kommt, muss die beendende Partei die Entscheidung schriftlich begründen und die anderen Parteien, mit denen sie in direkter Kommunikation steht, unverzüglich informieren.

ANMERKUNG 1 Die üblichen direkten Kommunikationswege sind Sponsor <-> Prüfleiter oder Sponsor <-> EC und Sponsor <-> Aufsichtsbehörde.

Prüfleiter und Sponsor müssen sich gegenseitig über jede Kommunikation, die sie von der EC oder der Aufsichtsbehörde erhalten haben, informieren.

Wenn der Sponsor die Prüfung aus irgendeinem Grund an einem einzelnen Prüfort unterbricht oder vorzeitig beendet, muss der Sponsor die Aufsichtsbehörde, wie jeweils anwendbar, informieren und sicherstellen, dass die EC, entweder durch den Prüfleiter oder den Sponsor, benachrichtigt wird. Wenn die Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung aus Gründen der Sicherheit erfolgte (7.4.4 und Bild H.1), muss der Sponsor alle weiteren Prüfleiter informieren.

Wenn eine Unterbrechung oder eine vorzeitige Beendigung erfolgt,

- a) muss der Sponsor weiterhin Ressourcen bereitstellen, um die Verpflichtungen hinsichtlich der Nachsorge der in die klinische Prüfung aufgenommenen Versuchspersonen, zu erfüllen, und
- b) der Prüfleiter oder sein autorisierter Vertreter muss gegebenenfalls die an seinem Prüfort aufgenommenen Versuchspersonen umgehend informieren.

ANMERKUNG 2 Das Verfahren und die vorgegebene Zeitfolge dieser Kommunikation werden von den Umständen und den erkannten Risiken abhängen.

Alle in 8.3 genannten Tätigkeiten müssen ebenfalls durchgeführt werden.

8.2.2 Verfahren der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer vorübergehenden Unterbrechung

Wenn der Sponsor eine Analyse der Gründe für die Unterbrechung abschließt, notwendige Korrekturmaßnahmen durchführt und beschließt, die klinische Prüfung nach der vorübergehenden Unterbrechung wieder aufzunehmen, muss der Sponsor die Prüfleiter, die EC und gegebenenfalls die Aufsichtsbehörde über die Begründung informieren und ihnen die Daten vorlegen, die zu dieser Entscheidung geführt haben.

ANMERKUNG Die üblichen Kommunikationswege sind Sponsor <-> Prüfleiter oder Sponsor <-> EC und Sponsor <-> Aufsichtsbehörde.

Bevor die klinische Prüfung fortgesetzt wird, muss die Zustimmung der EC und gegebenenfalls der Aufsichtsbehörden eingeholt werden.

Wenn Versuchspersonen über die Unterbrechung informiert wurden, muss der Prüfleiter oder sein autorisierter Vertreter sie über die Gründe der Wiederaufnahme informieren.

8.3 Planmäßige Beendigung

Im Zusammenhang mit der Beendigung müssen planmäßige Aktivitäten durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass alle Aufzeichnungen des Prüfliters vollständig, alle für die Ablage beim Sponsor benötigten Dokumente zusammengestellt, bei der klinischen Prüfung übrig gebliebene Materialien entsorgt, früher festgestellte Probleme gelöst sind und alle Parteien benachrichtigt wurden.

- a) Mit Abschluss der Aufzeichnungen muss sichergestellt sein, dass
 - 1) alle wichtigen Dokumente vollständig und auf dem neuesten Stand sind,
 - 2) alle CRFs vollständig sind,
 - 3) alle ausstehenden Fragen entschieden sind,

- 4) der aktuelle Stand aller fortdauernden unerwünschten Ereignisse dokumentiert ist,
 - 5) Vorkehrungen für das Archivieren und Aufbewahren der Aufzeichnungen getroffen wurden, und
 - 6) die Entsorgung dokumentiert ist von:
 - i) Prüfprodukten;
 - ii) verbliebenen Proben (z. B. Blut oder Gewebe);
 - iii) sonstigen klinischen Prüfmaterialien.
- b) Die Benachrichtigung umfasst
- 1) die Benachrichtigung der EC und
 - 2) die Benachrichtigung der Aufsichtsbehörden, falls erforderlich, innerhalb des durch nationale Bestimmungen festgelegten Zeitrahmens.

8.4 Klinischer Prüfbericht

Nach der Beendigung der klinischen Prüfung muss ein Bericht über die klinische Prüfung in Übereinstimmung mit den anwendbaren Bestimmungen erstellt werden, auch wenn die klinische Prüfung vorzeitig beendet wurde.

- a) Der klinische Prüfbericht muss in schriftlicher Form vorgelegt werden.
- b) Der klinische Prüfbericht muss eine Identifizierung des Produkts (der Produkte), eine Beschreibung der Methodik und des Designs der klinischen Prüfung, alle Abweichungen vom CIP, die Datenanalyse zusammen mit allen Statistiken sowie eine kritische Bewertung der Ergebnisse im Vergleich zu den Zielstellungen der klinischen Prüfung enthalten.
- c) Die im klinischen Prüfbericht dargestellten Ergebnisse müssen auf nachvollziehbare und rückführbare Weise von den in den CRFs angegebenen Daten abgeleitet worden sein. Es müssen Aufzeichnungen aufbewahrt werden, die dies belegen.
- d) Im Bericht müssen die Daten jedes Prüfortes für alle Versuchspersonen berücksichtigt werden. Die Identität der Versuchspersonen darf aus dem Bericht der klinischen Prüfung oder aus veröffentlichten Ergebnissen nicht erkennbar sein.
- e) Wenn anwendbar, muss der Bericht über die klinische Prüfung dem koordinierenden Prüfer und allen anderen Prüfleitern zugänglich gemacht werden. Der Sponsor muss Aufzeichnungen darüber führen und aufbewahren, dass der Bericht der klinischen Prüfung zur Überprüfung zur Verfügung gestellt wurde. Wenn ein Prüfer dem Bericht über die klinische Prüfung vollständig oder in Teilen nicht zustimmt, sind dessen Kommentare festzuhalten und den anderen Prüfleitern mitzuteilen.
- f) Der Sponsor und der koordinierende Prüfer müssen aufgefordert werden, den Bericht zu unterzeichnen und damit ihr Einverständnis mit dem Inhalt des klinischen Prüfberichts anzuzeigen. Wenn kein koordinierender Prüfer benannt wurde, muss die Unterschrift des Prüfleiters eingeholt werden.
- g) Der klinische Prüfbericht muss, wie in den nationalen Bestimmungen gefordert, der EC und den Aufsichtsbehörden zur Verfügung gestellt werden.
- h) Die Ergebnisse der klinischen Prüfung müssen in die öffentlich zugängliche Datenbank eingegeben werden, in der die klinische Prüfung registriert wurde (siehe 5.4).

ANMERKUNG 1 Eine weitere Anleitung zum Inhalt des klinischen Prüfberichts ist in Anhang D gegeben.

ANMERKUNG 2 Die Veröffentlichung der positiven, nicht eindeutigen und negativen Ergebnisse der klinischen Prüfung wird empfohlen, um damit zukünftige Forschungen, Produktentwicklungen und medizinische Behandlungen zu unterstützen.

8.5 Berücksichtigung der Ergebnisse beim Risikomanagement

Nach Abschluss der klinischen Prüfung sollte eine förmliche Überprüfung der Risikoinformationen durchgeführt werden (D.8) und in die Risikoanalyse und den klinischen Evaluationsbericht aufgenommen werden, wobei in beiden Dokumenten die Schlussfolgerungen zum Risiko-Nutzen-Verhältnis aktualisiert werden sollten.

8.6 Aufbewahrung von Dokumenten

Der Sponsor und der Prüfleiter müssen, wie von den geltenden gesetzlichen Bestimmungen gefordert, die klinischen Prüfdokumente aufbewahren. Sie müssen Maßnahmen ergreifen, um eine zufällige oder vorzeitige Vernichtung dieser Dokumente zu verhindern. Der Prüfleiter oder Sponsor darf die Aufsicht über die Aufzeichnungen auf eine andere Person/Partei übertragen und muss die Übertragung am Prüfort oder in der Einrichtung des Sponsors dokumentieren.

ANMERKUNG Eine Liste der wesentlichen Dokumente, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und in den Unterlagen des Sponsors oder am Prüfort aufbewahrt werden, findet sich in Anhang E.

Dokumente zur klinischen Prüfung, wie u. a. CIP, IB, CRF und klinische Prüfberichte, sollten in die Dokumentation zur Gestaltung und Entwicklung des Prüfprodukts im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems des Herstellers aufgenommen werden. Bei durch einen Sponsorprüfer eingeleiteten klinischen Prüfungen sollte dies im Rahmen des Möglichen erfolgen.

9 Verantwortlichkeiten des Sponsors

9.1 Klinisches Qualitätsmanagement

Auf die Prozess der klinischen Prüfung müssen Qualitätsmanagementprinzipien angewendet werden, um sicherzustellen, dass die klinische Prüfung geplant, durchgeführt und überwacht wird und dass Daten erfasst, dokumentiert, aufgezeichnet und angegeben werden wie in dieser Internationalen Norm, dem CIP, allen folgenden Änderungen dazu und allen sonstigen anwendbaren Normen und gesetzlichen Anforderungen festgelegt. Der Sponsor muss

- a) schriftliche klinische Qualitätsverfahren einführen und dauerhaft anwenden,
- b) Aufzeichnungen aufbewahren, um die Einhaltung der Vorgaben durch alle an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien zu dokumentieren,
- c) sicherstellen, dass gegebenenfalls die Anforderungen an die Auditierung nach 7.11 eingehalten werden und
- d) erhebliche Abweichungen von den Anforderungen dieser Internationalen Norm begründen und dokumentieren (siehe auch Anhang I zu Beispielen für Ausnahmen).

Klinische Qualitätsverfahren können in die entsprechenden Teilbereiche des allgemeinen Qualitätssystems des Sponsors integriert werden.

ANMERKUNG Zu weiteren Informationen siehe ISO 13485 oder entsprechende gesetzliche Anforderungen.

9.2 Planung und Durchführung der klinischen Prüfung

9.2.1 Auswahl und Schulung des klinischen Personals

Vor Beginn der klinischen Prüfung muss der Sponsor

- a) die mit der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehenden Aufgaben und Verantwortlichkeiten als schriftliche Vereinbarung(en) festlegen, einführen und zuweisen, wie in 6.9 definiert,
- b) ausreichend qualifizierte Prüfleiter auswählen, wie in 6.8 und 10.2 beschrieben,
- c) gegebenenfalls einen koordinierenden Prüfer auswählen, was bei einer multizentrischen Prüfung sinnvoll ist,
- d) Angaben zu möglichen Interessenkonflikten von Prüfleitern und Prüfern einholen,
- e) sicherstellen, dass die Mitglieder des Teams am Prüfort und die ihnen zugewiesenen Autorisierungen in einer detaillierten Liste geführt werden, wie in 7.2 definiert,
- f) einen oder mehrere Monitore benennen oder bestimmen, die vom/von den Prüfort/en unabhängig sind, oder anderenfalls die Verantwortlichkeiten des Monitors übernehmen und
- g) die Dokumentation und Verifizierung der Schulung, der Erfahrung, der wissenschaftlichen oder klinischen Kenntnisse aller relevanten beteiligten Parteien sicherstellen, damit die klinische Prüfung adäquat durchgeführt werden kann, einschließlich der Schulung bezüglich
 - 1) der Anwendung des/der Prüfprodukts/Prüfprodukte und gegebenenfalls des Vergleichsprodukts,
 - 2) des Verwendungsnachweises für das Prüfprodukt (siehe 7.9),
 - 3) der IB,
 - 4) des CIP,
 - 5) der CRFs,
 - 6) des Verfahrens und des Formulars zur schriftlichen Einverständniserklärung sowie weiterer schriftlicher Informationen, die den Versuchspersonen zur Verfügung gestellt werden und
 - 7) der schriftlichen Verfahrensanweisungen des Sponsors, dieser Internationalen Norm und aller anwendbaren gesetzlichen Anforderungen,
- h) sicherstellen, dass bei multizentrischen Prüfungen alle Prüfer und alle beteiligten Parteien Informationen über die einheitliche Bewertung und Dokumentation der klinischen und Laborbefunde erhalten,
- i) sicherstellen, dass alle Tätigkeiten in Zusammenhang mit der klinischen Prüfung, bei denen an den Prüforten möglicherweise ein Kontakt zwischen Versuchspersonen und Vertretern des Sponsors stattfindet, im CIP und in der Einverständniserklärung beschrieben werden und dass diese Arbeiten in einer Weise erfolgen, die die Datensicherheit nicht beeinträchtigt,

ANMERKUNG Personen wie Monitore, Außendiensttechniker oder Produktspezialisten, die technischen Sachverstand in die Umsetzung der klinischen Prüfung einbringen, sind Beispiele für Vertreter des Sponsors.
- j) die Notwendigkeit eines Datenüberwachungskomitees in Betracht ziehen und gegebenenfalls das Komitee einrichten.

9.2.2 Vorbereitung von Dokumenten und Materialien

Vor Beginn der klinischen Prüfung muss der Sponsor

- a) die in Abschnitt 5, 6 und 7 beschriebenen Dokumente erstellen und die Zustimmung der jeweils Zuständigen durch eine datierte Unterschrift sicherstellen. Kopien sind gegebenenfalls allen beteiligten Parteien zur Verfügung zu stellen und der Erhalt ist durch datierte Unterschriften zu bestätigen,
- b) gegebenenfalls die Genauigkeit der Übersetzung sicherstellen,
- c) sicherstellen, dass eine Lieferung der Prüfprodukte nach 7.9 für die klinische Prüfung rechtzeitig zur Verfügung steht. Prüfprodukte dürfen dem Prüfleiter so lange nicht zur Verfügung gestellt werden, bis alle Anforderungen zum Start der klinischen Prüfung erfüllt sind;
- d) Verfahren zum Verwendungsnachweis für das Produkt einführen, die die sofortige Identifikation und nötigenfalls den Rückruf von Produkten ermöglicht, die bei der klinische Prüfung verwendet wurden,
- e) in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen eine Versicherung abschließen, die die Behandlungskosten der Versuchspersonen für den Fall von Schädigungen infolge der klinischen Prüfung abdeckt,
- f) alle finanziellen Vereinbarungen zwischen dem Prüfungsleiter oder dem Prüfort und dem Sponsor dokumentieren,
- g) alle in einem bestimmten Land für die Einleitung der klinischen Prüfung erforderlichen Anträge den zuständigen Aufsichtsbehörden zur Überprüfung, Annahme oder Zustimmung vorlegen (in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Anforderungen),
- h) sicherstellen, dass eine Zustimmung/zustimmende Stellungnahme der EC erhalten und dokumentiert wird und dass entsprechende Vorsorge getroffen wird, um alle von der EC auferlegten Bedingungen zu erfüllen,
- i) sicherstellen, dass von der EC oder der Aufsichtsbehörde geforderte Änderungen durchgeführt und vom Prüfleiter dokumentiert wurden und die Zustimmung/zustimmende Stellungnahme der EC oder gegebenenfalls der Aufsichtsbehörde erhalten wurde und
- j) die Informationen zur klinischen Prüfung vor der Rekrutierung der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registrieren (siehe 5.4).

9.2.3 Durchführung der klinischen Prüfung

Der Sponsor ist verantwortlich für

- a) den Verwendungsnachweis des Prüfproduktes während der Dauer der klinischen Prüfung,
- b) das Dokumentieren der Korrespondenz mit allen an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien, einschließlich der EC und der Aufsichtsbehörden,
- c) das Sicherstellen eines angemessenen Monitoring der klinischen Prüfung durch Bestimmen des Umfangs und der Art des Monitoring, einschließlich der Strategie zur Verifizierung der Quelldaten auf der Grundlage von Überlegungen zu Zielstellung, Design, Komplexität, Größe, wichtigen Datenpunkten und Endpunkten der klinischen Prüfung,
- d) das Sicherstellen der Durchführung und Dokumentation von Risikomanagementaktivitäten (siehe auch 6.2 und 7.1),

- e) das Überprüfen des Monitoringberichts (der Monitoringberichte) und Weiterverfolgen der in dem (den) Monitoringbericht(en) geforderten Maßnahme(n) (siehe auch 9.2.4.7),
- f) das unverzügliche Ergreifen von Maßnahmen zum Sicherstellen der Einhaltung aller Anforderungen an klinische Prüfungen,
- g) die Durchführung und Dokumentation einer Ursachenanalyse und die Umsetzung geeigneter Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen, wenn eine mangelnde Einhaltung den Schutz der Versuchspersonen oder die Verlässlichkeit der Ergebnisse der klinische Prüfung erheblich beeinträchtigt, und
- h) nach Bestätigung der Datenintegrität die Vorlage von Verlaufsberichten bei allen überprüfenden ECs und den Aufsichtsbehörden, wenn angefordert, einschließlich einer Zusammenfassung hinsichtlich der Sicherheit und der Abweichungen.

9.2.4 Monitoring

9.2.4.1 Allgemeines

Das Monitoring muss in Übereinstimmung mit dem Monitoringplan erfolgen (siehe 6.7).

Der Zweck des Monitoring einer klinische Prüfung ist es, zu verifizieren, dass

- a) die Rechte und das Wohlbefinden der Versuchspersonen geschützt werden,
- b) die angegebenen Daten genau, vollständig und anhand der Quelldokumente verifizierbar sind, und
- c) die Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit dem bestätigten CIP, späteren Änderungen, der vorliegenden Internationalen Norm und den anwendbaren Anforderungen der EC erfolgt.

9.2.4.2 Qualifikationen des Monitors

Monitore müssen

- a) durch Schulung und Erfahrung und durch wissenschaftliches oder klinisches Wissen auf dem Gebiet dieser Internationalen Norm qualifiziert sein,
- b) Kenntnisse über den Gebrauch des/der Prüfprodukts/Prüfprodukte und die relevanten Anforderungen, den CIP und die Einverständniserklärung besitzen (siehe 5.8),
- c) sowohl in Bezug auf die klinischen Qualitätssicherungsverfahren des Sponsors, die für die Monitoringaktivitäten relevant sind, als auch auf alle besonderen Verfahren für das Monitoring einer bestimmten klinischen Prüfung geschult sein.

Die Schulung ist in den Akten des Sponsors zu dokumentieren.

9.2.4.3 Bewertung der Prüforte

Der Monitor muss jeden Prüfort bewerten, um nachzuweisen, dass der Prüfleiter

- a) über angemessene Qualifikationen verfügt,
- b) über angemessene Mittel, einschließlich der Einrichtungen, Laboratorien, Geräte und eines qualifizierten Teams am Prüfort verfügt,

- c) Zugang zu einer ausreichenden Anzahl von Versuchspersonen hat.

9.2.4.4 Start der Prüfung am Prüfort

Der Monitor muss in Übereinstimmung mit dem Monitoringplan an jedem Prüfort zum Start der Prüfung sicherstellen, dass der Prüfleiter und das Team am Prüfort

- a) die folgenden Dokumente erhalten und deren Anforderungen und Inhalt verstanden haben:
 - 1) den CIP;
 - 2) die IB;
 - 3) die Einverständniserklärung;
 - 4) die CRFs,
 - 5) die Gebrauchsanweisungen;
 - 6) gegebenenfalls alle schriftlichen Übereinkünfte zur klinischen Prüfung;
- b) Zugang zu einer ausreichenden Anzahl von Prüfprodukten haben,
- c) in der Verwendung des Prüfproduktes geschult wurden, und
- d) mit den in Abschnitt 10 beschriebenen Verantwortlichkeiten eines Prüflleiters vertraut sind.

9.2.4.5 Routinemäßige Monitoringbesuche

Der Monitor muss routinemäßige Monitoringaktivitäten durchführen, um nachzuweisen, dass

- a) die Übereinstimmung mit dem CIP, allen nachfolgenden Änderungen, dieser Internationalen Norm und den gesetzlichen Anforderungen gewahrt bleibt. Abweichungen sind mit dem Prüfleiter oder seinem autorisierten Vertreter zu besprechen, zu dokumentieren und dem Sponsor mitzuteilen
- b) ausschließlich berechnigte Mitglieder des Teams am Prüfort, wie in 9.2.1 e) aufgeführt, an der klinischen Prüfung teilnehmen,
- c) das Prüfprodukt und gegebenenfalls das Vergleichsprodukt in Übereinstimmung mit dem CIP, der IB oder der Gebrauchsanweisung verwendet werden und dem Sponsor mitgeteilt wird, wenn Änderungen entweder am Produkt, am Anwendungsverfahren oder am CIP erforderlich sind,
- d) Ressourcen am Prüfort, einschließlich der Laboratorien, Geräte und des Teams am Prüfort, während der gesamten Dauer der klinischen Prüfung den Anforderungen entsprechen,
- e) der Prüfleiter weiterhin Zugang zu einer angemessenen Anzahl von Versuchspersonen und Prüfprodukten hat,
- f) von jeder Versuchsperson oder ihrem gesetzlichen Vertreter vor der Durchführung von Verfahren im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung unterzeichnete und datierte Formulare zur Einverständniserklärungen erhalten wurden,
- g) Quelldokumente, einschließlich der Dokumente zu Art und Standort des Prüforts, sowie sonstige Aufzeichnungen zur klinischen Prüfung richtig, vollständig und aktuell sind und ordnungsgemäß aufbewahrt und gepflegt werden,

- h) CRFs vollständig sind, zeitnah ausgefüllt werden, widerspruchsfrei mit den Quelldokumenten sind, die Anforderungen im CIP erfüllen und dass Rückfragen zu den CRFs vollständig beantwortet wurden,
- i) erforderliche Korrekturen, Zusätze oder Streichungen, die in den CRFs erfolgen, datiert, erläutert, sofern erforderlich, und mit dem Abzeichnungskürzel des Prüfleiters oder seinem autorisierten Vertreter versehen werden. Der Monitor darf keine Korrekturen, Zusätze oder Streichungen an den CRFs vornehmen,
- j) von Versuchspersonen nicht wahrgenommene Termine, nicht durchgeführte Test oder Untersuchungen sowie aus der klinischen Prüfung ausgeschiedene Versuchspersonen (gegebenenfalls einschließlich des Grundes) in den CRFs aufgeführt werden,
- k) alle unerwünschten Ereignisse und Produktmängel dem Sponsor mitgeteilt werden und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Produktmängel, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung hätten führen können, dem Sponsor ohne nicht gerechtfertigte Verzögerung gemeldet werden,
- l) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegebenenfalls der EC und der Aufsichtsbehörde gemeldet werden,
- m) Abweichungen (siehe 5.6.5 b)) der EC gemeldet werden und, wenn dies den nationalen Bestimmungen entspricht, auch der Aufsichtsbehörde gemeldet werden,
- n) die Lagerung und der Verwendungsnachweis des Prüfprodukts korrekt erfolgen und das Rückverfolgbarkeitsverfahren eingehalten und in den Akten des Prüfers dokumentiert wird,
- o) alle sonstigen geforderten Berichte, Mitteilungen, Anträge, Einreichungen und die Korrespondenz in den Akten des Prüfers aufbewahrt werden und dass diese Dokumente richtig, vollständig, aktuell, lesbar, datiert sind und mit der Bezeichnung der klinischen Prüfung gekennzeichnet sind,
- p) die Instandhaltung und Kalibrierung der für die Bewertung im Rahmen der klinischen Prüfung erforderlichen Geräte gegebenenfalls durchgeführt und dokumentiert wird,
- q) die aktuellen Labor-Normalwerte, Laborzertifikate, Akkreditierungen oder sonstige Validierungen in den Akten des Prüfers vorliegen, sofern gefordert,
- r) das Ausscheiden von Versuchspersonen dokumentiert wurde. Der Monitor muss dies mit dem Prüfleiter oder seinem autorisierten Vertreter diskutieren,
- s) Nichteinhaltung der in der Einverständniserklärung beschriebenen Anforderungen durch Versuchspersonen, dokumentiert ist. Der Monitor muss dies mit dem Prüfleiter oder seinem autorisierten Vertreter diskutieren,
- t) der Prüfleiter und das Team am Prüfort über alle relevanten Aktualisierungen der Dokumente in Bezug auf die klinische Prüfung gut unterrichtet sind und Bescheid wissen,
- u) alle gegebenenfalls erforderlichen Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen durchgeführt wurden und effektiv waren.

9.2.4.6 Aktivitäten bei Beendigung

Der Monitor muss die in Abschnitt 8 beschriebenen Tätigkeiten zur Beendigung der klinischen Prüfung ausführen.