

DIN EN ISO 14155



ICS 11.100.20

Einsprüche bis 2024-10-02
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 14155:2021-05

Entwurf

**Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen –
Gute klinische Praxis (ISO/DIS 14155:2024);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 14155:2024**

Clinical investigation of medical devices for human subjects –
Good clinical practice (ISO/DIS 14155:2024);
German and English version prEN ISO 14155:2024

Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains –
Bonne pratique clinique (ISO/DIS 14155:2024);
Version allemande et anglaise prEN ISO 14155:2024

Anwendungswarnvermerk

Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-08-02 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil das beabsichtigte Dokument 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.

Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 220 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Das Dokument prEN ISO 14155:2024 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 (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-07-20 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 Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 13485:2016	siehe	DIN EN ISO 13485:2021-12
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 15223-1	siehe	DIN EN ISO 15223-1

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

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 14155:2012-05 wurden folgende Änderungen übernommen:

- a) Änderung der Definition der klinischen Leistung (3.12);
- b) Klarstellung, dass Abweichungen von den Auswahlkriterien nicht zulässig sind, sondern einer Änderung des CIP unterliegen (siehe 5.6.4);
- c) Klarstellung, dass die Einwilligung nach Aufklärung gegebenenfalls vom gesetzlichen Vertreter des Prüfungsteilnehmers eingeholt werden muss (siehe 5.8.1);
- d) Klarstellung, dass der Prüfungsteilnehmer die Möglichkeit haben muss, die Teilnahme mit anderen Personen, z. B. Familienmitgliedern, zu besprechen (siehe 5.8.2);
- e) Klärung des Risikomanagements mit klarer Unterscheidung zwischen Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Produkts und Risiken im Zusammenhang mit den vom CIP geforderten Verfahren, die nicht Teil der normalen klinischen Praxis sind (siehe 6.2.1);
- f) Aufnahme der erforderlichen Bewertung der Restrisiken einschließlich einer quantifizierten Schätzung (siehe 6.2.2);
- g) Berichtigung des Verweises auf Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfprodukts (siehe 6.2.1, 7.4.4, 8.2 Anhang F, Anhang H und 3.2);
- h) Normative Anforderungen (zuvor in Anhang A) zu 6.4 hinzugefügt;
- i) Hinzufügung der Anforderung, dass der Datenüberwachungsausschuss die Bedingungen für die Aussetzung oder den Abbruch der klinischen Prüfung bestätigen muss (siehe 6.11);

- j) Einfügung eines neuen Abschnitts über den Ausschuss für klinische Ereignisse (siehe 3.7, 6.12 und Abschnitt A.14);
- k) Klärung von Situationen, in denen die Meldepflicht für unerwünschte Ereignisse eingeschränkt ist (siehe 7.4.2);
- l) Aufnahme des Risikomanagements im Zusammenhang mit klinischen Verfahren, das im Rahmen des SKI vorgeschrieben ist (siehe 7.4.5);
- m) Klärung des Prozesses der Aussetzung oder vorzeitigen Beendigung der klinischen Prüfung auch in Übereinstimmung mit den aktualisierten Abschnitten 7.4.4 und Bild H.1 (siehe 8.2);
- n) Aktualisierung des Verfahrensabschnitts im CIP mit Methoden und Zeitplan für die Bewertung, Aufzeichnung und Analyse von Variablen und Hinzufügung der Anforderung für die Kalibrierung der Ausrüstung (siehe A.6.4);
- o) Klärung der Anforderungen für Nichtunterlegenheitsmargen und fehlende Daten (siehe Abschnitt A.7);
- p) Hinzufügung der Anforderung, die fehlende Beteiligung des DMC zu begründen (siehe Abschnitt A.14);
- q) Hinzufügung der Anforderung an die Nachbeobachtung der Prüfungsteilnehmer und die fortgesetzte Betreuung, um die von der üblichen Praxis abweichenden Fälle einzubeziehen (siehe Abschnitt A.16);
- r) Klarstellung bezüglich des lokalen Vertreters zur besseren Harmonisierung mit den nationalen regulatorischen Anforderungen (siehe 9.2.1);
- s) Aufnahme der Anforderung einer Implantatkarte (siehe 9.2.2);
- t) Verschiebung der allgemeinen Anforderungen in Abschnitt 6.4 über Zielsetzung und Studiendesign (siehe Abschnitt A.5);
- u) Aktualisierung der Kategorisierung von unerwünschten Ereignissen mit Klärung der Terminologie im aktualisierten Flussdiagramm Bild F1 (siehe Anhang F);
- v) Klarstellung in Anhang H in Übereinstimmung mit 6.2.1 und aktualisiertes Flussdiagramm (siehe Anhang H);
- w) Aufnahme von Schätzwerten und deren Attributen (siehe 6.4, Abschnitt A.5, Abschnitt A.6, Abschnitt A.7, neuer Anhang K);
- x) Aufnahme von Vorsichtsmaßnahmen (siehe Abschnitt B.5), Informationen zur Schulung über die Verwendung von Prüfprodukten (siehe Abschnitt B.2) und In-silico-Tests (siehe Abschnitt B.3).

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 13485:2021-12, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021*

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

DIN EN ISO 15223-1, *Medizinprodukte — Symbole zur Verwendung im Rahmen der vom Hersteller bereitzustellenden Informationen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

Juni 2024

prEN ISO 14155

**Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis
(ISO/DIS 14155:2024)**

Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice (ISO/DIS 14155:2024)

Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonne pratique clinique
(ISO/DIS 14155:2024)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	7
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den Anforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745	8
Vorwort	16
1 Anwendungsbereich	19
2 Normative Verweisungen	19
3 Begriffe	19
4 Zusammenfassung der Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (en: Good Clinical Practice [GCP])	29
5 Ethische Erwägungen	30
5.1 Allgemeines	30
5.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Anreize	30
5.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung	30
5.4 Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank	30
5.5 Verantwortlichkeiten	30
5.6 Kommunikation mit der Ethik-Kommission (EK)	30
5.6.1 Allgemeines	30
5.6.2 Erstvorlage an die EK	31
5.6.3 Von der EK einzuholende Informationen	31
5.6.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EK	31
5.6.5 Fortlaufende, von der EK einzuholende Informationen	32
5.7 Vulnerable Gruppen	32
5.8 Einwilligung nach Aufklärung	33
5.8.1 Allgemeines	33
5.8.2 Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung	33
5.8.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einwilligung nach Aufklärung	34
5.8.4 Dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung zu stellende Informationen	35
5.8.5 Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung	37
5.8.6 Neue Informationen	38
6 Planung der klinischen Prüfung	38
6.1 Allgemeines	38
6.2 Risikomanagement	38
6.2.1 Allgemeines	38
6.2.2 Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes und ihre Offenlegung	39
6.2.3 Durchführung der klinischen Prüfung	39
6.3 Begründung für das Design der klinischen Prüfung	40
6.4 Klinischer Prüfplan (CIP)	40
6.5 Prüferbroschüre (IB)	41
6.6 Prüfbögen (CRFs)	41
6.7 Monitoringplan	41
6.8 Auswahl der Prüfstelle	43
6.9 Vereinbarung(en)	43
6.10 Kennzeichnung	43
6.11 Datenüberwachungskomitee (DMC)	43
6.12 Klinisches Ereigniskomitee (CEC)	44
7 Durchführung der klinischen Prüfung	44
7.1 Allgemeines	44
7.2 Erstbesuch der Prüfstelle	44
7.3 Monitoring der Prüfstelle	44
7.4 Unerwünschte Ereignisse und Produktmängel	45
7.4.1 Signale, die Sofortmaßnahmen erforderlich machen	45

7.4.2	Unerwünschte Ereignisse	45
7.4.3	Produktmängel	45
7.4.4	Risikobewertungsprozess für potenzielle nicht akzeptable Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes	46
7.4.5	Risikomanagement im Zusammenhang mit den im CIP geforderten klinischen Verfahren	47
7.5	Dokumente zur klinischen Prüfung und Dokumentation	47
7.5.1	Änderungen	47
7.5.2	Liste zur Identifizierung der Prüfungsteilnehmer	47
7.5.3	Quelldokumente	47
7.6	Zusätzliche Mitglieder des Teams an der Prüfstelle	48
7.7	Privatsphäre des Prüfungsteilnehmers und Vertraulichkeit der Daten	48
7.8	Kontrolle der Dokumente und Daten	48
7.8.1	Rückverfolgbarkeit von Dokumenten und Daten	48
7.8.2	Aufzeichnen von Daten	48
7.8.3	Elektronische klinische Datensysteme	49
7.9	Verwendungsnachweis für das Prüfprodukt	50
7.10	Erfassung der Prüfungsteilnehmer	50
7.11	Auditierung	51
8	Unterbrechung, Beendigung und Abbruch der klinischen Prüfung	51
8.1	Abschluss der klinischen Prüfung	51
8.2	Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung	52
8.2.1	Allgemeines	52
8.2.2	Unterbrechung	52
8.2.3	Verfahren für die vorzeitige Beendigung	53
8.2.4	Verfahren der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer Unterbrechung	53
8.3	Planmäßige Beendigung	53
8.4	Klinischer Prüfbericht	54
8.5	Risikobewertung und Schlussfolgerungen	55
8.6	Aufbewahrung von Dokumenten	55
9	Verantwortlichkeiten des Sponsors	55
9.1	Klinisches Qualitätsmanagement	55
9.2	Planung und Durchführung der klinischen Prüfung	56
9.2.1	Auswahl und Schulung des klinischen Personals	56
9.2.2	Vorbereitung von Dokumenten und Materialien	57
9.2.3	Durchführung der klinischen Prüfung	58
9.2.4	Monitoring	58
9.2.5	Bewertung und Bericht zur Sicherheit	61
9.2.6	Beendigung der klinischen Prüfung	62
9.3	Externe Vergabe von Funktionen und Verantwortlichkeiten	62
9.4	Kommunikation mit Aufsichtsbehörden	63
10	Verantwortlichkeiten des Hauptprüfers	63
10.1	Allgemeines	63
10.2	Qualifikation des Hauptprüfers	63
10.3	Qualifikation der Prüfstelle	64
10.4	Kommunikation mit der EK	64
10.5	Verfahren zum Einholen der Einwilligung nach Aufklärung	64
10.6	Übereinstimmung mit dem CIP	65
10.7	Medizinische Versorgung von Prüfungsteilnehmern	66
10.8	Berichterstattung über die Sicherheit	66
Anhang A (normativ)	Klinischer Prüfplan (CIP)	68
A.1	Allgemeines	68
A.1.1	Einleitung	68
A.1.2	Identitätsmerkmale des klinischen Prüfplans	68
A.1.3	Sponsor	68
A.1.4	Hauptprüfer, koordinierender Prüfer und Prüfstelle(n)	68
A.1.5	Gesamtübersicht über die klinische Prüfung	69
A.2	Identifizierung und Beschreibung des Prüfproduktes	69

A.3	Begründung für das Design der klinischen Prüfung	69
A.4	Nutzen und Risiken der Verwendung des Prüfproduktes und der Verfahren der klinischen Prüfung	70
A.5	Ziele und Hypothesen der klinischen Prüfung	70
A.6	Design der klinischen Prüfung	70
A.6.1	Allgemeines	70
A.6.2	Prüfprodukt(e) und Komparator(en)	71
A.6.3	Prüfungsteilnehmer	71
A.6.4	Untersuchungen	72
A.6.5	Monitoringplan	72
A.7	Statistische Planung und Analyse	72
A.8	Datenmanagement	74
A.9	Änderungen am klinischen Prüfplan	74
A.10	Abweichungen vom klinischen Prüfplan	75
A.11	Verwendungsnachweis des Produkts	75
A.12	Übereinstimmungserklärung	75
A.13	Verfahren zum Einholen der Einwilligung nach Aufklärung	75
A.14	Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Wirkungen des Produkts und Produktmängel	75
A.15	Vulnerable Population (falls zutreffend)	76
A.16	Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung	76
A.17	Veröffentlichungspolitik	76
A.18	Literaturhinweise	77
Anhang B (normativ) Prüferbroschüre (IB)		78
B.1	Allgemeines	78
B.1.1	Einleitung	78
B.1.2	Bezeichnung der IB	78
B.1.3	Sponsor/Hersteller	78
B.2	Informationen über das Prüfprodukt	78
B.3	Vorklinische Prüfung	79
B.4	Vorliegende klinische Daten	80
B.5	Risikomanagement des Prüfproduktes	80
B.6	Regulatorische und andere Referenzen	80
Anhang C (informativ) Prüfbögen (CRFs)		81
C.1	Allgemeines	81
C.2	Inhalt und Gestaltung	81
C.2.1	Gesamtbetrachtung	81
C.2.2	Deckblatt/Anmeldefenster	81
C.2.3	Kopf- oder Fußzeile/e-CRF-Kennung	81
C.2.4	Arten von CRFs	82
C.3	Verfahrensfragen	82
Anhang D (normativ) Klinischer Prüfbericht		83
D.1	Allgemeines	83
D.2	Deckblatt	83
D.3	Inhaltsverzeichnis	83
D.4	Zusammenfassung	83
D.5	Einleitung	84
D.6	Prüfprodukt und Prüfverfahren	84
D.6.1	Beschreibung des Prüfproduktes	84
D.6.2	Klinischer Prüfplan (CIP)	85
D.7	Ergebnisse	85
D.8	Diskussion und Gesamtschlussfolgerungen	86
D.9	Abkürzungen und Definitionen	87
D.10	Ethische Gesichtspunkte	87
D.11	Prüfer und Verwaltungsstruktur der klinischen Prüfung	87
D.12	Unterschriftenblatt	87
D.13	Anhänge zum Bericht	88
Anhang E (informativ) Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung		89

Anhang F (informativ) Kategorisierung unerwünschter Ereignisse	97
Anhang G (informativ) Verantwortlichkeiten der Ethik-Kommission (EK)	99
G.1 Allgemeines	99
G.2 Verantwortlichkeiten	99
G.3 Zusammensetzung, Funktionen und Arbeitsweise	100
G.4 Erforderliche Informationen	100
G.5 Verfahrensanweisungen	101
G.6 Schreiben der EK über die nicht ablehnende Bewertung/Stellungnahme	102
G.7 Prüfberichte	102
Anhang H (informativ) Anwendung von ISO 14971 auf klinische Prüfungen	103
Anhang I (informativ) Stadien der klinischen Entwicklung	104
I.1 Hintergrund	104
I.2 Regulatorischer Status	104
I.2.1 Allgemeines	104
I.2.2 Klinische Prüfung vor Inverkehrbringen	104
I.2.3 Klinische Prüfung nach Inverkehrbringen	105
I.3 Klinische Entwicklungsstadien	105
I.3.1 Allgemeines	105
I.3.2 Pilotstadium	105
I.3.3 Bestätigungsstadium (en: pivotal stage)	105
I.3.4 Stadium nach dem Inverkehrbringen	106
I.4 Design der klinischen Prüfung	106
I.4.1 Allgemeines	106
I.4.2 Explorative klinische Prüfung	106
I.4.3 Konfirmatorische klinische Prüfung	106
I.4.4 Klinische Beobachtungsstudie	106
I.5 Bezeichnungen für klinische Prüfungen	106
I.5.1 Allgemeines	106
I.5.2 Erste klinische Prüfung am Menschen	106
I.5.3 Frühe klinische Machbarkeitsstudie	106
I.5.4 Herkömmliche klinische Machbarkeitsstudie	107
I.5.5 Klinische Bestätigungsstudie	107
I.5.6 Register	107
I.6 Belastung für Prüfungsteilnehmer	107
I.6.1 Allgemeines	107
I.6.2 Interventionelle klinische Prüfung	107
I.6.3 Nicht interventionelle klinische Prüfung	107
I.7 Anwendbarkeit der Grundsätze dieses Dokuments	108
Anhang J (informativ) Audits von klinischen Prüfungen	110
J.1 Allgemeines	110
J.2 Sponsor	110
J.3 Prüfstelle	112
Anhang K (informativ) Überlegungen hinsichtlich des Designs von klinischen Prüfungen	113
K.1 Allgemeines	113
K.2 Estimands und interkurrente Ereignisse	113
Literaturhinweise	116

Bilder

Bild F.1 — Flussdiagramm zur Kategorisierung von unerwünschten Ereignissen	97
Bild F.2 — Flussdiagramm zur Kategorisierung von Produktmängeln	98
Bild H.1 — Anwendung der ISO 14971 auf das Management von Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes	103

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang XV der Verordnung (EU) 2017/745 [Amtsblatt L 117]	9
Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen zur Begründung der Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben	14
Tabelle E.1 — Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung vor der klinischen Prüfung	89
Tabelle E.2 — Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung während der klinischen Prüfung	92
Tabelle E.3 — Wesentliche Dokumente zur klinischen Prüfung nach der Prüfung	95
Tabelle I.1 — Synopse der Stadien der klinischen Entwicklung (die Terminologie kann sich je nach Land unterscheiden)	104
Tabelle K.1 — Beispiel eines Estimands und seiner Attribute	114

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 14155:2024) 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 14155:2020 ersetzen.

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

Zum Zusammenhang mit EU-Verordnungen siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 14155:2024 wurde von CEN als prEN ISO 14155:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den Anforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen des von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der Anforderungen des Anhangs XV der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [Amtsblatt L 117] und der System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen, bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm und die Anwendung der in Tabelle ZA.2 jeweils angegebenen Ausgabe der Normen, auf die normativ verwiesen wird, innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden Anforderungen der Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

Dieser Anhang ZA befasst sich mit dem Bezug dieser Europäischen Norm auf Anhang XV der Verordnung (EU) 2017/747 (Tabelle ZA.1). Wo die in Anhang XV angegebenen Anforderungen sich auf Artikel 62 dieser Verordnung beziehen, wurden die im Abschnitt von Artikel 62 angegebenen zugehörigen zitierten Anforderungen ebenfalls bei der Herstellung des Bezugs der Abschnitte dieser Europäischen Norm zu Anhang XV in Tabelle ZA.1 berücksichtigt.

Sofern eine Definition in dieser harmonisierten Norm von einer Definition desselben Begriffs in der Verordnung (EU) 2017/745 abweicht, müssen die Unterschiede im vorliegenden Anhang Z angegeben werden. Wird diese Norm zur Unterstützung der in der Verordnung (EU) 2017/745 festgelegten Anforderungen verwendet, haben die Definitionen in der vorgenannten Verordnung Vorrang.

Handelt es sich bei der Europäischen Norm um eine Übernahme einer Internationalen Norm, kann der Anwendungsbereich dieses Dokuments vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die sie unterstützt, abweichen. Da der Anwendungsbereich der anwendbaren regulatorischen Anforderungen von Land zu Land und von Region zu Region unterschiedlich ist, kann die Norm die europäischen regulatorischen Anforderungen nur in dem Umfang des Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagementprozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagementprozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/745 stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „so weit wie möglich verringert“, „auf das niedrigstmögliche Maß verringert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „beseitigt oder so weit wie möglich verringert“, „eliminiert oder so weit wie möglich verringert“ „beseitigt oder so weit wie möglich minimiert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 und 22 der Verordnung stehen.

Für alle Anforderungen im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen, die in der Verordnung (EU) 2017/745 enthalten sind und auf die in der folgenden Tabelle Bezug genommen wird, müssen Verpflichtungen im Sinne der Verordnung nach ISO 14155 dem „Sponsor“ obliegen, wenn dieser in der EU ansässig ist. Sofern vorhanden, ist der rechtliche Vertreter verantwortlich für die Erfüllung der Verpflichtungen des Sponsors nach Verordnung (EU) 2017/745.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang XV der Verordnung (EU) 2017/745 [Amtsblatt L 117]

Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 an klinische Prüfungen	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
Anhang XV, Kapitel I, 1	Abschnitt 4 a)	Durch eine allgemeine Verweisung auf die Deklaration von Helsinki abgedeckt; es sollte jedoch die neueste Fassung der Deklaration verwendet werden. Nationale/regionale ethische Anforderungen für die klinische Forschung und für den Schutz der Sicherheit, des Wohlbefindens, der Gesundheit und der Rechte der Prüfungsteilnehmer müssen beachtet werden.
Anhang XV, Kapitel I, 2.1	6.2, 6.3, 6.4, 7.4.4, Anhang A, Anhang H	<p>6.2 dieses Dokuments in Kombination mit Anhang H deckt Überlegungen zum Risikomanagement für sowohl das Prüfprodukt selbst als auch für die vom klinischen Prüfplan geforderten Verfahren ab, die über den Behandlungsstandard hinausgehen.</p> <p>6.3 dieses Dokuments verweist auf die Literaturrecherche zum Behandlungsstandard als Grundlage für die Festlegung des geeigneten Designs der Studie sowie auf die Anforderung, jegliche relevanten vorklinischen Daten zu berücksichtigen.</p> <p>6.4 dieses Dokuments in Kombination mit Anhang A verschafft einen detaillierten Überblick über das Design der Studie und die statistischen Erwägungen, die für die Ermittlung wissenschaftlich valider Daten zu Sicherheit, Leistung und klinischem Nutzen erforderlich sind.</p> <p>ANMERKUNG Dieses Dokument beinhaltet den Risikobeurteilungsprozess für potenzielle nicht akzeptable Risiken. Aspekte bezüglich Nutzen-Risiko der Produkte gemäß Artikel 62(1) der Verordnung (EU) 2017/745 werden in dieser Norm durch die Bezugnahme auf ISO 14971 abgedeckt.</p>
Anhang XV, Kapitel I, 2.2	6.3, 6.4, Abschnitt A.2 i), Abschnitt A.3, Abschnitt A.4, Abschnitt A.5, Abschnitt A.6 und Abschnitt A.7	
Anhang XV, Kapitel I, 2.3	6.3, 6.4, Abschnitt A.3, Abschnitt A.4, Abschnitt A.5, Abschnitt A.6 und Abschnitt A.7	
Anhang XV, Kapitel I, 2.4	6.3, 6.4, 6.8, 9.2.1 b) bis e), 10.2, 10.3, Abschnitt A.2 h), Abschnitt A.3, Abschnitt A.6, Abschnitt A.7 und Anhang I	Dieses Dokument befasst sich nicht mit den Anforderungen des Plans für die klinische Bewertung, da dieser kein Bestandteil der klinischen Prüfung ist. 6.3 und Anhang I verweisen jedoch auf die angemessene Literaturrecherche, die vor dem Design einer klinischen Prüfung und der in Anhang I dargestellten klinischen Entwicklungsstadien erforderlich ist.

Tabelle ZA.1 (fortgesetzt)

Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 an klinische Prüfungen	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
Anhang XV, Kapitel I, 2.5	6.2, 6.3, Abschnitt A.2 e), f) und g), Abschnitt A.3, Abschnitt A.4, Abschnitt A.6, Abschnitt A.7 und Abschnitt B.2	
Anhang XV, Kapitel I, 2.6	6.3, Abschnitt A.6 und Abschnitt A.7	
Anhang XV, Kapitel I, 2.7	6.5, 9.2.1 g), 9.2.2, 10.2, Abschnitt A.2 h) und Anhang B	
Anhang XV, Kapitel I, 2.8	8.4, 9.2.6, 10.6 r) und Anhang D	
Anhang XV, Kapitel II, 1	7.1, 9.2.2 g)	Dieses Dokument behandelt keine nationalen Anforderungen für unterschiedliche geographische Regionen, enthält jedoch allgemeine Anweisungen, die Anwendung finden können, sofern nationale Bestimmungen dies erfordern. Details zu den für das Antragsformular erforderlichen Informationen befinden sich vor allem in Anhang A und Anhang B. Zur Verdeutlichung wird die Informationsquelle im Folgenden näher erläutert.
Anhang XV, Kapitel II, 1.1	9.2.1 b), A.1.3	Dieses Dokument legt dar, dass bei der Ernennung eines lokalen Bevollmächtigten dieser lokale Bevollmächtigte als Sponsor agiert und die Verantwortlichkeiten des Sponsors erfüllt. Artikel 62(2) der Verordnung (EU) 2017/745 legt dar, dass bei der Ernennung eines rechtlichen Vertreters dieser dafür verantwortlich ist, die Einhaltung der dem Sponsor aus dieser Verordnung erwachsenden Verpflichtungen sicherzustellen und dass über ihn die gesamte in dieser Verordnung vorgesehene Kommunikation mit dem Sponsor abgewickelt wird.
Anhang XV, Kapitel II, 1.2	B.1.3	
Anhang XV, Kapitel II, 1.3	A.1.2	
Anhang XV, Kapitel II, 1.4 bis 1.7	7.1, 9.2.2 g)	Dies gilt speziell für das Antragsformular, das in den Dokumenten für die klinische Prüfung nicht dargestellt ist. Dieses Dokument bezieht sich auf die Vorlage aller in einem bestimmten Land für die Einleitung der klinischen Prüfung erforderlichen Anträge gegenüber der (den) zuständigen Aufsichtsbehörde(n) zur Überprüfung, Annahme oder Zustimmung.
Anhang XV, Kapitel II, 1.8	Abschnitt A.1.4 b)	Dieses Dokument behandelt keine nationalen Anforderungen. Zum Teil abgedeckt – Mitgliedsstaaten werden über die in diesem Dokument enthaltenen Anschriften der teilnehmenden Institutionen identifiziert.
Anhang XV, Kapitel II, 1.9	Abschnitt A.2 und Abschnitt B.2	
Anhang XV, Kapitel II, 1.10	Abschnitt A.2 und Abschnitt B.2	

Tabelle ZA.1 (*fortgesetzt*)

Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 an klinische Prüfungen	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
Anhang XV, Kapitel II, 1.11	A.1.5	Zum Teil abgedeckt, da A.1.5 nicht ausdrücklich fordert, Prüfungsteilnehmer im Alter von unter 18 Jahren zu identifizieren und ein Datum für den Beginn und den Abschluss der klinischen Prüfung festzulegen, sondern lediglich die Dauer der klinischen Prüfung.
Anhang XV, Kapitel II, 1.12	Abschnitt A.2 j)	
Anhang XV, Kapitel II, 1.13	A.1.4	
Anhang XV, Kapitel II, 1.14	A.1.5	
Anhang XV, Kapitel II, 1.15		Hierbei handelt es sich um eine Festlegung auf nationaler Ebene, die nicht in diesem Dokument behandelt wird.
Anhang XV, Kapitel II, 1.16		Hierbei handelt es sich um eine Festlegung auf nationaler Ebene, die nicht in diesem Dokument behandelt wird.
Anhang XV, Kapitel II, 1.17	Abschnitt B.6 b)	
Anhang XV, Kapitel II, 1.5	6.3, Anhang I	
Anhang XV, Kapitel II, 2.1	Abschnitt B.2, Abschnitt B.4 a)	Dieses Dokument verweist auf erforderliche Informationen zu früheren Designs unter Abschnitt B.4 a) Zusammenfassung der relevanten früheren klinischen Erfahrung mit Medizinprodukten mit ähnlichen Eigenschaften, einschließlich anderer Indikationen in Bezug auf die Verwendung des gleichen Produktes.
Anhang XV, Kapitel II, 2.2	Abschnitt B.2 f) und Abschnitt B.2 g)	
Anhang XV, Kapitel II, 2.3	Abschnitt B.3	
Anhang XV, Kapitel II, 2.4	Abschnitt B.4	
Anhang XV, Kapitel II, 2.4, erster Aufzählungspunkt	6.3, Abschnitt B.2 a), Abschnitt B.4	Zum Teil abgedeckt – dieses Dokument erfordert eine vorherige Bewertung relevanter wissenschaftlicher Literatur, aber erfordert nicht ausdrücklich die Aufnahme derselben in die Prüferbroschüre, mit Ausnahme der unter Abschnitt B.2 a) genannten Informationen.
Anhang XV, Kapitel II, 2.4, zweiter Aufzählungspunkt	6.3, Abschnitt B.2 a), Abschnitt B.4 a) und Abschnitt B.4 b)	Zum Teil abgedeckt – dieses Dokument erfordert eine vorherige Bewertung relevanter wissenschaftlicher Literatur und verfügbarer Daten gleichartiger oder ähnlicher Produkte, aber bezieht sich nicht ausdrücklich auf Sicherheit, Leistung und klinischen Nutzen.
Anhang XV, Kapitel II, 2.5	Abschnitt B.5	
Anhang XV, Kapitel II, 2.6	Abschnitt B.2 c)	
Anhang XV, Kapitel II, 2.7	Abschnitt B.6	Zum Teil abgedeckt – dieses Dokument verweist nicht ausdrücklich auf ein bestimmtes regulatorisches System.

Tabelle ZA.1 (fortgesetzt)

Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 an klinische Prüfungen	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
Anhang XV, Kapitel II, 2.8	Abschnitt A.2 i)	Abweichungen von der üblichen klinischen Praxis sind nicht abgedeckt. Dieses Dokument zieht in Erwägung, dass auf eine bestimmte klinische Prüfung bezogene Informationen eher in den CIP gehören als in die Prüferbroschüre.
Anhang XV, Kapitel II, 3.1.1	Abschnitt A.1.2	
Anhang XV, Kapitel II, 3.1.2	Abschnitt A.1.3	Dieses Dokument legt dar, dass bei der Ernennung eines lokalen Bevollmächtigten dieser lokale Bevollmächtigte als Sponsor agiert und die Verantwortlichkeiten des Sponsors erfüllt. Artikel 62(2) der Verordnung (EU) 2017/745 legt dar, dass bei der Ernennung eines rechtlichen Vertreters dieser dafür verantwortlich ist, die Einhaltung der dem Sponsor aus dieser Verordnung erwachsenden Verpflichtungen sicherzustellen und dass über ihn die gesamte in dieser Verordnung vorgesehene Kommunikation mit dem Sponsor abgewickelt wird.
Anhang XV, Kapitel II, 3.1.3	Abschnitt A.1.4	
Anhang XV, Kapitel II, 3.1.4	Abschnitt A.12 f)	
Anhang XV, Kapitel II, 3.1.5	Abschnitt A.1.5	Keine Angaben zur für diese Übersicht verwendeten Sprache, da dies als länderspezifische regulatorische Anforderung betrachtet wird.
Anhang XV, Kapitel II, 3.2	6.3, Abschnitt A.2, Abschnitt A.3 a) und Abschnitt A.3 b), Abschnitt A.4 a)	Die Sichtung von Referenzliteratur und der gegenwärtige Stand der Technik sind nicht Bestandteil der Identifizierung des Produkts, aber Bestandteil der Begründung des Designs, das aus der unter 6.3 dargestellten Literaturrecherche abgeleitet wird.
Anhang XV, Kapitel II, 3.3	Abschnitt A.4	
Anhang XV, Kapitel II, 3.4	6.3 und Abschnitt A.3	Die Begründung muss auf der Schlussfolgerung der klinischen Bewertung basieren, die den aktuellen Stand der Technik einbezieht.
Anhang XV, Kapitel II, 3.5	Abschnitt A.5	
Anhang XV, Kapitel II, 3.6.1	A.6.1 a), A.6.1 c)	
Anhang XV, Kapitel II, 3.6.2	A.2 a), A.6.1 a)	
Anhang XV, Kapitel II, 3.6.3	Abschnitt A.5, A.6.3 j), Abschnitt A.15	Um die Anforderungen von 3.6.3 vollständig zu erfüllen, sollten die bereitgestellten Informationen gegebenenfalls auch immunschwache oder ältere Prüfungsteilnehmer einbeziehen. Abschnitt A.5 dieses Dokuments fordert jedoch die Relevanz des Designs der Studie für die Zielpopulation sowie A.6.3 j) die Klarstellung des Verhältnisses der Prüfpopulation zur Zielpopulation.

Tabelle ZA.1 (*fortgesetzt*)

Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 an klinische Prüfungen	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
Anhang XV, Kapitel II, 3.6.4	A.6.1 b), Abschnitt A.7 i), Abschnitt A.7 j) und Abschnitt A.7 k)	
Anhang XV, Kapitel II, 3.6.5	A.6.4	
Anhang XV, Kapitel II, 3.6.6	A.6.5	
Anhang XV, Kapitel II, 3.7	Abschnitt A.7	
Anhang XV, Kapitel II, 3.8	Abschnitt A.8	
Anhang XV, Kapitel II, 3.9	Abschnitt A.9	
Anhang XV, Kapitel II, 3.10	Abschnitt A.10	
Anhang XV, Kapitel II, 3.11	Abschnitt A.11	
Anhang XV, Kapitel II, 3.12	Abschnitt A.12	
Anhang XV, Kapitel II, 3.13	Abschnitt A.13	
Anhang XV, Kapitel II, 3.14	Abschnitt A.14	
Anhang XV, Kapitel II, 3.15	Abschnitt A.16, Abschnitt A.7 e) Abschnitt 6), Abschnitt A.7 m)	Die Rückverfolgbarkeit von implantierbaren Produkten ist nicht abgedeckt.
Anhang XV, Kapitel II, 3.16	A.6.4 f) bis h), Abschnitt A.16 c)	Um die Anforderungen unter 3.16 vollständig abzudecken, sollten Informationen zur zusätzlich erforderlichen Behandlung bereitgestellt werden, die sich von der unterscheidet, die bei der betreffenden gesundheitlichen Verfassung üblicherweise erwartet werden.
Anhang XV, Kapitel II, 3.17	Abschnitt A.17	
Anhang XV, Kapitel II, 3.18	Abschnitt A.2, Abschnitt A.5	
Anhang XV, Kapitel II, 3.19	Abschnitt A.18	
Anhang XV, Kapitel II, 4		Zum Teil abgedeckt aufgrund unterschiedlicher nationaler Regelungen weltweit.
Anhang XV, Kapitel II, 4.1	9.2.2 g), B.6 b)	
Anhang XV, Kapitel II, 4.2	7.1, 9.2.2 g) bis 9.2.2 i), 9.4, Abschnitt A.12 c)	
Anhang XV, Kapitel II, 4.3	9.2.2 e) und 9.2.2 g), 9.4, Abschnitt A.12 e)	
Anhang XV, Kapitel II, 4.4	5.8, 9.2.2 g), 9.4	
Anhang XV, Kapitel II, 4.5	5.8.4 e), 7.7, 9.2.2 g)	
Anhang XV, Kapitel II, 4.5, erster Aufzählungspunkt	5.8.4 e), 5.8.5 f) und 5.8.5 g), 7.7, 9.2.2 g)	
Anhang XV, Kapitel II, 4.5, zweiter Aufzählungspunkt	5.8.4 e), 5.8.5 f) und 5.8.5 g), 7.7, 7.8.2 c), 7.8.3 g), 9.2.2 g)	
Anhang XV, Kapitel II, 4.5, dritter Aufzählungspunkt	9.2.2 g)	
Anhang XV, Kapitel III, 2	6.9, 9.2.1 a), 10.8	
Anhang XV, Kapitel III, 4	9.2.1 f), 9.2.3, 9.2.4	
Anhang XV, Kapitel III, 5	8.1, 9.2.3 f), 9.2.4.5	

Tabelle ZA.1 (fortgesetzt)

Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 an klinische Prüfungen	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
Anhang XV, Kapitel III, 6	7.11, 9.1 c)	
Anhang XV, Kapitel III, 7, erster Aufzählungspunkt	8.4, Abschnitt D.2, Abschnitt D.4, Abschnitt D.12	Um die vollständige Übereinstimmung mit dieser Anforderung zu erzielen, muss das Unterschriftenblatt Bestandteil des klinischen Prüfberichts sein. Anmerkung 1 zu 8.4 verweist auf nationale Anforderungen an den Prüfbericht, die weltweit unterschiedlich sein können.
Anhang XV, Kapitel III, 7, zweiter Aufzählungspunkt	8.4, Abschnitt D.2 i) und Abschnitt D.2 h)	
Anhang XV, Kapitel III, 7, dritter Aufzählungspunkt	8.4, Abschnitt D.4	
Anhang XV, Kapitel III, 7, vierter Aufzählungspunkt	D.6.1	
Anhang XV, Kapitel III, 7, fünfter Aufzählungspunkt	D.6.2, Abschnitt D.13	Dieses Dokument erfordert zusätzlich zu der Zusammenfassung des klinischen Prüfplans unter D.6.2 das Vorhandensein des vollständigen Plans im Anhang des Berichts.
Anhang XV, Kapitel III, 7, sechster Aufzählungspunkt	Abschnitt D.7 g)	Eine Begründung und Rechtfertigung der Analyse wird in Abschnitt D.7 g) des Dokuments gefordert.
Anhang XV, Kapitel III, 7, siebter Aufzählungspunkt	Abschnitt D.7 g) 2) und 3)	
Anhang XV, Kapitel III, 7, achter Aufzählungspunkt	Abschnitt D.8	Die Diskussion beinhaltet die klinische Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse im Hinblick auf andere vorliegende Daten, die einschließlich Behandlungsstandard verstanden werden sollten.

Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen zur Begründung der Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 14971	ISO 14971:2019	<i>Medical devices — Application of risk management to medical devices</i>	EN ISO 14971:2019 EN ISO 14971:2019/A11:2021

Die in Spalte 1 der Tabelle ZA.2 aufgeführten Dokumente, auf die in diesem Dokument normativ verwiesen wird, sind teilweise oder als Ganzes für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Das Geltendmachen der Konformitätsvermutung setzt voraus, dass die in Spalte 4 der Tabelle ZA.2 aufgeführte Ausgabe der Normen oder, wenn es keine Ausgabe einer Europäischen Norm gibt, die in Spalte 2 der Tabelle ZA.2 angegebene Ausgabe der entsprechenden Internationalen Norm angewendet wird.

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

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

Vorwort

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

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Directives, 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-Directives, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

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

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

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

Diese vierte Ausgabe ersetzt die dritte Ausgabe (ISO 14155:2020), die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen sind folgende:

- Änderung der Definition der klinischen Leistungsfähigkeit (3.12);
- Klarstellung, dass Abweichungen von Auswahlkriterien nicht zulässig sind und eine Änderung des CIP erfordern (siehe 5.6.4);
- Klarstellung, dass gegebenenfalls eine Einwilligung nach Aufklärung von dem gesetzlichen Vertreter des Prüfungsteilnehmers einzuholen ist (siehe 5.8.1);
- Klarstellung, dass der Prüfungsteilnehmer die Möglichkeit erhalten muss, seine Teilnahme mit anderen, z. B. Familienangehörigen zu diskutieren (siehe 5.8.2);

- Klarstellung zum Risikomanagement; klare Unterscheidung zwischen Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Produktes und Risiken in Bezug auf die gemäß CIP geforderten zusätzlich zur üblichen klinischen Praxis durchgeführten Verfahren (siehe 6.2.1);
- Einbeziehung der erforderlichen Bewertung von Restrisiken einschließlich quantifizierter Schätzung (siehe 6.2.2);
- Berichtigung des Hinweises auf die im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes stehenden Risiken (siehe 6.2.1, 7.4.4, 8.2 Anhang F, Anhang H und 3.2);
- Ergänzung normativer Anforderungen in 6.4 (vorher in Anhang A);
- Ergänzung der Bestätigung der Bedingungen für eine Unterbrechung oder Beendigung der klinischen Prüfung durch das Datenüberwachungskomitee (siehe 6.11);
- Einbeziehung der ergänzten Abschnitte zum klinischen Ereigniskomitee (siehe 3.7, 6.12 und Abschnitt A.14);
- Klarstellung der Anforderungen für Situationen mit einer reduzierten Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen (siehe 7.4.2);
- Einbeziehung des Risikomanagements im Zusammenhang mit den im CIP geforderten klinischen Verfahren (siehe 7.4.5);
- nähere Erläuterung des Verfahrens für die Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung, auch in Übereinstimmung mit 7.4.4 (aktualisiert) und Bild H.1 (siehe 8.2);
- Aktualisierung des Verfahrensabschnitts im CIP um Verfahren und Wahl des Zeitpunktes für die Bewertung, Aufzeichnung und Analyse der Variablen und Ergänzung der Anforderung der Kalibrierung von Prüfgeräten (siehe A.6.4);
- nähere Erläuterungen zu den Anforderungen für Nichtunterlegenheitsmargen und fehlende Daten (siehe Abschnitt A.7);
- Ergänzung der Anforderung einer Begründung für das Nichtvorhandensein eines DMC (siehe Abschnitt A.14);
- Ergänzung der Anforderung einer Nachbeobachtung und fortgesetzten Versorgung der Prüfungsteilnehmer, um Unterschiede zur üblichen klinischen Praxis einzubeziehen (siehe Abschnitt A.16);
- Erläuterung zum lokalen Bevollmächtigten für eine bessere Harmonisierung mit nationalen behördlichen Anforderungen (siehe 9.2.1);
- Berücksichtigung der Anforderung eines Implantatausweises (siehe 9.2.2);
- allgemeine Anforderungen an den Zweck und das Design der Studie (siehe Abschnitt A.5) in 6.4 verschoben;
- aktualisierte Kategorisierung unerwünschter Ereignisse und Klärung der Terminologie in aktualisiertem Ablaufdiagramm F1 (siehe Anhang F);
- Erläuterungen in Anhang H in Übereinstimmung mit 6.2.1 und aktualisiertem Ablaufdiagramm (siehe Anhang H);
- Ergänzung von Estimands und ihren Attributen (siehe 6.4, Abschnitt A.5, Abschnitt A.6, Abschnitt A.7 und neuer Anhang K);

E DIN EN ISO 14155:2024-09
prEN ISO 14155:2024 (D)

- Ergänzung von Vorsichtsmaßnahmen (siehe Abschnitt B.5), Informationen über die Schulung zur Verwendung des Prüfproduktes (siehe Abschnitt B.2) und In-silico-Prüfungen (siehe Abschnitt B.3).

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

1 Anwendungsbereich

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

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

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

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

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

ANMERKUNG 2 Bei Software als Medizinprodukt (SaMD) gelten für die Demonstration der analytischen Validität (die Ausgabewerte der SaMD sind für vorgegebene Eingabewerte korrekt) und, falls angemessen, der wissenschaftlichen Validität (die Ausgabewerte der SaMD sind mit dem beabsichtigten klinischen Zustand/des beabsichtigten physiologischen Zustands assoziiert) sowie der klinischen Leistungsfähigkeit (die Ausgabewerte der SaMD stehen in einem klinisch sinnvollen Zusammenhang mit der zweckbestimmten Nutzung) der SaMD die Anforderungen dieses Dokuments, soweit sie relevant sind (siehe [5]). Als Rechtfertigung für eine Befreiung von den Anforderungen dieses Dokuments kann die Einzigartigkeit des indirekten Kontakts zwischen den Prüfungsteilnehmern und der SaMD in Erwägung gezogen werden. Dieses Dokument gilt nicht für Medizinprodukte für die *In-vitro*-Diagnostik. Es kann jedoch, in Abhängigkeit vom Produkt und nationalen oder regionalen Anforderungen, Situationen geben, in denen Anwender dieses Dokuments in Erwägung ziehen könnten, ob bestimmte Abschnitte und/oder Anforderungen dieses Dokuments anwendbar sein könnten.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

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

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

3.1

unerwünschte Wirkung des Produkts

ADE, en: adverse device effect

unerwünschtes Ereignis (3.2) im Zusammenhang mit der Verwendung eines *Prüfproduktes* (3.30)

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition bezieht unerwünschte Ereignisse ein, die sich aus nicht ausreichenden oder ungenauen Gebrauchsanweisungen die Aufstellung, die Implantation, die Installation oder das Funktionieren oder etwaige *Fehlfunktionen* (3.34) des Prüfproduktes ergeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht alle Ereignisse ein, die sich aus einem *Anwendungsfehler* (3.53) oder einem bewussten Fehlgebrauch des Prüfproduktes ergeben.

Anmerkung 3 zum Begriff: Dies gilt auch für einen ‚*Komparator*‘ (3.13), wenn der Komparator ein Medizinprodukt ist.

3.2

unerwünschtes Ereignis

AE, en: adverse event

alle bei *Prüfungsteilnehmern* (3.51), dem Anwender oder bei anderen Personen auftretenden unerwünschten medizinischen Ereignisse, unbeabsichtigten Erkrankungen oder Verletzungen oder unerwünschten klinischen Diagnosen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), egal ob diese in Verbindung mit dem *Prüfprodukt* (3.30) stehen oder nicht und ob sie vorhersehbar waren oder nicht

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition bezieht Ereignisse im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes oder dem *Komparator* (3.13) ein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Diese Definition bezieht Ereignisse im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes und einem oder mehreren gemäß CIP erforderlichen zusätzlich zur üblichen klinischen Praxis durchgeführten klinischen Verfahren ein.

Anmerkung 3 zum Begriff: Für Anwender oder andere Personen ist diese Definition auf Ereignisse im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes oder Komparator beschränkt.

3.3

Audit

systematische Überprüfung der mit der *klinischen Prüfung* (3.9) in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente durch (eine) *unabhängige* (3.27) Person(en), um festzustellen, ob die Aktivitäten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung entsprechend dem klinischen Prüfplan durchgeführt und ob die Daten entsprechend dem klinischen Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen, diesem Dokument sowie den geltenden regulatorischen Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden

3.4

Zugriffsprotokollierung

Dokumentation, die die Rekonstruktion eines Ereignisablaufs erlaubt

3.5

Verblinden

Maskieren

Verfahren, bei dem eine oder mehrere der an der *klinischen Prüfung* (3.9) beteiligten Parteien über die Zuordnung der Behandlungsart(en) in Unkenntnis gehalten werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einer Einfachblindstudie wissen die *Prüfungsteilnehmer* (3.51) üblicherweise nicht, welche Behandlung(en) bei ihnen zur Anwendung kommt/kommen. Bei einer Doppelblindstudie wissen üblicherweise weder die Prüfungsteilnehmer, der (die) *Prüfer* (3.31) noch der Monitor sowie in einigen Fällen die zentralen Bewerter, welche Behandlung(en) zur Anwendung kommt/kommen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine klinische Prüfung wird als „beobachterverblindet“ bezeichnet, wenn zumindest der/die *primäre/n Endpunkt/e* (3.23) bewertet wird/werden, ohne dass bekannt ist, ob ein Prüfungsteilnehmer mit einem *Prüfprodukt* (3.30) oder einem *Komparator* (3.13) behandelt wurde.

3.6

Prüfbogen

CRF, en: case report form

Satz gedruckter oder optisch oder elektronisch gespeicherter Dokumente für einzelne *Prüfungsteilnehmer* (3.51), in dem Informationen enthalten sind, über die, wie im klinischen Prüfplan (CIP) festgelegt, dem *Sponsor* (3.50) zu berichten ist

3.7

Ausschuss für klinische Ereignisse

CEC, en: clinical events committee

unabhängiger Ausschuss aus klinischen Experten, der vom Sponsor einberufen werden kann, um eine konsistente Bewertung von Ereignissen in allen teilnehmenden Zentren sicherzustellen und die Risiken einer unzureichenden Berichterstattung zu mindern

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Dokuments sind die englischen Begriffe „central events committee“, „clinical adjudication committee (CAC)“, „endpoint adjudication committee (EAC)“ gleichbedeutend mit CEC.

3.8

beglaubigte Kopie

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

3.9

klinische Prüfung

systematische Prüfung an einem oder mehreren *Prüfungsteilnehmer(n)* (3.51), die vorgenommen wird, um die *klinische Leistungsfähigkeit* (3.12), *Wirksamkeit* (3.21) oder Sicherheit eines *Medizinprodukts* (3.35) zu bewerten

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

3.10

klinischer Prüfplan

CIP, en: clinical investigation plan

Dokument, in dem Begründung, *Ziele* (3.38), Design und präspezifizierte Analysen, Methodik, Organisation, *Monitoring* (3.36), Durchführung und Berichtsführung der *klinischen Prüfung* (3.9) festgelegt sind

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

3.11

klinischer Prüfbericht

Dokument, in dem Design, Durchführung, statistische Analyse und Ergebnisse einer *klinischen Prüfung* (3.9) beschrieben werden

3.12

klinische Leistungsfähigkeit

Fähigkeit eines *Medizinprodukts* (3.35), resultierend aus jeglichen direkten oder indirekten medizinischen Wirkungen, die sich aus seinen technischen oder funktionalen Leistungsmerkmalen, einschließlich der diagnosti-

schen Leistungsmerkmale ergeben, seine vom Hersteller behauptete Zweckbestimmung zu erfüllen und einen klinischen Nutzen für den oder die *Prüfungsteilnehmer* (3.51) entsprechend der vom Hersteller angegebenen Verwendung zu erzielen

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

3.13

Komparator

Medizinprodukt (3.35), Therapie (z. B. aktive Behandlung, übliche klinische Praxis), ein Placebo oder keine Behandlung, das (die) in einer *klinischen Prüfung* (3.9) in der *Kontrollgruppe* (3.16) verwendet wird (werden)

3.14

Computersystem

Einheit aus Hardware und Software (einschließlich zugehöriger Dokumente, z. B. Benutzerhandbuch), die zur Erstellung, Änderung, Aufbewahrung, Archivierung, Bereitstellung oder Übertragung von Informationen in digitaler Form dient, die mit einer *klinischen Prüfung* (3.9) in Zusammenhang stehen

3.15

Auftragsforschungsinstitut

CRO, en: contract research organization

Person oder Organisation, die der *Sponsor* (3.50) mit der Ausführung einer oder mehrerer seiner im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung anfallenden Aufgaben und Funktionen beauftragt hat

3.16

Kontrollgruppe

Gruppe von *Prüfungsteilnehmern* (3.51), die den *Komparator* (3.13) erhält

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

3.17

koordinierender Prüfer

Prüfer (3.31), der durch den *Sponsor* (3.50) benannt wird, um bei der Koordination der Arbeit in einer multi-zentrischen *klinischen Prüfung* (3.9) Unterstützung zu leisten

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

3.18

Datenüberwachungskomitee

DMC, en: data monitoring committee

unabhängiges (3.27) Komitee, das vom *Sponsor* (3.50) eingesetzt werden kann, um in bestimmten Abständen den Fortgang einer *klinischen Prüfung* (3.9), die Sicherheitsdaten oder die kritische *klinische Leistungsfähigkeit* (3.12) oder *Endpunkte* (3.23, 3.24) der *Wirksamkeit* (3.21) zu bewerten und dem Sponsor hinsichtlich der Fortsetzung, Unterbrechung, Änderung oder Beendigung der klinischen Prüfung Empfehlungen zu geben

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

3.19

Abweichung

Fall von bewusster oder unbewusster Nichteinhaltung der Anforderungen des *CIP* (3.10)

3.20

Produktmangel

Unzulänglichkeit eines *Medizinproduktes* (3.35) in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Gebrauchstauglichkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit, einschließlich *Fehlfunktionen* (3.34), *Anwendungsfehler* (3.53) und einer unzureichenden vom Hersteller gelieferten Information, einschließlich der Kennzeichnung.

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Definition bezieht Produktmängel im Zusammenhang mit dem *Prüfprodukt* (3.30) oder dem *Komparator* (3.13) ein.

3.21

Wirksamkeit

durch dokumentierte wissenschaftliche Daten nachgewiesenes Erreichen eines klinisch bedeutungsvollen, beabsichtigten Ergebnisses bei einem definierten Anteil der Zielpopulation, wenn das *Prüfprodukt* (3.30) entsprechend seiner bestimmungsgemäßen Verwendung und in Übereinstimmung mit seiner Gebrauchsanweisung, der *Prüferbroschüre* (3.32) und dem *CIP* (3.10) verwendet wird

3.22

elektronische Aufzeichnung

Kombination von Text, Diagrammen, Daten, Ton- und Bilddokumenten oder sonstigen Informationen in digitaler Form, die mithilfe eines *Computersystems* (3.14) erstellt, geändert, aufbewahrt, archiviert, bereitgestellt oder verteilt wird

BEISPIEL Ein elektronischer CRF.

3.23

Endpunkt

<primärer> Hauptparameter, der herangezogen wird, um den Beweis für die *klinische Leistungsfähigkeit* (3.12), *Wirksamkeit* (3.21) oder Sicherheit in einer *klinischen Prüfung* (3.9) zu liefern

3.24

Endpunkt

<sekundärer> Parameter zur Bewertung der sekundären *Ziele* (3.38) einer *klinischen Prüfung* (3.9)

3.25

Ethik-Kommission

EK

unabhängiges (3.27) Gremium, dessen Verantwortung darin besteht, *klinische Prüfungen* (3.9) zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der an einer *klinischen Prüfung* (3.9) teilnehmenden *Prüfungsteilnehmer* (3.51) geschützt sind

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

3.26

Hypothese

überprüfbare Aussage, die aus dem *Ziel* (3.38) der *klinischen Prüfung* (3.9) abgeleitet wird, um auf Grundlage eines vorab festgelegten statistischen Tests eine Schlussfolgerung zu diesem Ziel zu ziehen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Primärhypothese wird auf Grundlage des vorab festgelegten *primären Endpunkts* (3.23) formuliert und wird in der Regel zur Berechnung der Stichprobengröße verwendet.

3.27

unabhängig

nicht in die Entwicklung des Prüfproduktes oder die Durchführung einer *klinischen Prüfung* (3.9) einbezogen, mit Ausnahme der spezifisch zugewiesenen Verantwortlichkeiten, um eine Verzerrung oder einen Interessenkonflikt zu vermeiden

3.28

Einwilligung nach Aufklärung

Prozess, in dem eine Person freiwillig ihre Bereitschaft erklärt, an einer bestimmten *klinischen Prüfung* (3.9) teilzunehmen, nachdem sie über alle Aspekte dieser Prüfung informiert wurde, die für eine Entscheidung über die Teilnahme relevant sind

3.29

Prüfstelle

Einrichtung oder Ort, in der/an dem die *klinische Prüfung* (3.9) durchgeführt wird

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

3.30

Prüfprodukt

Medizinprodukt (3.35), das in einer *klinischen Prüfung* (3.9) im Hinblick auf die Sicherheit, *klinische Leistungsfähigkeit* (3.12) oder *Wirksamkeit* (3.21) bewertet wird

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

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

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

3.31

Prüfer

einzelnes Mitglied eines Teams an der *Prüfstelle* (3.29), das vom *Hauptprüfer* (3.40) einer Prüfstelle benannt und überwacht wird und prüfungsbezogene klinische Verfahren durchführt oder wichtige prüfungsrelevante klinische und medizinische Behandlungsentscheidungen trifft

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

3.32

Prüferbroschüre

IB, en: investigator's brochure

Zusammenstellung der aktuellen klinischen und nichtklinischen Informationen über das/die *Prüfprodukt(e)* (3.30), das/die für die *klinische Prüfung* (3.9) von Bedeutung ist/sind

3.33

gesetzlicher Vertreter

Einzelperson, juristische oder sonstige Körperschaft, die nach geltendem Recht dazu befugt ist, im Namen eines potenziellen *Prüfungsteilnehmers* (3.51) die Einwilligung zu dessen Teilnahme an der *klinischen Prüfung* (3.9) zu erklären

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

3.34

Fehlfunktion

Versagen eines *Prüfproduktes* (3.30), entsprechend seiner vorgesehenen Zweckbestimmung zu funktionieren, wenn es in Übereinstimmung mit der Gebrauchsanweisung, dem CIP oder der IB verwendet wird

3.35

Medizinprodukt

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

- Erkennung, Verhütung, *Monitoring* (3.36), Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen;
- Untersuchung, Ersatz, Veränderung oder Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- Lebenserhaltung oder Lebensunterstützung;
- Empfängnisregelung;
- Desinfektion von Medizinprodukten;
- Bereitstellung von Informationen mittels *In-vitro*-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben;

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

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

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

[QUELLE: ISO 13485:2016, 3.11]

3.36

Monitoring

Vorgang der Überwachung des Fortschritts einer *klinischen Prüfung* (3.9), um sicherzustellen, dass diese in Übereinstimmung mit dem CIP, schriftlichen Arbeitsanweisungen, diesem Dokument und den anwendbaren regulatorischen Anforderungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird

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

3.37

multizentrische Prüfung

klinische Prüfung (3.9), die nach einem einzigen klinischen Prüfplan (CIP) durchgeführt wird und an zwei oder mehreren *Prüfstellen* (3.29) stattfindet

3.38

Ziel

Hauptzweck der Durchführung einer *klinischen Prüfung* (3.9)

3.39

Aufnahmezeitpunkt

Zeitpunkt nach der *Rekrutierung* (3.44), aber vor der Durchführung von Verfahren im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung, an dem ein *Prüfungsteilnehmer* (3.51) die *Einwilligung nach Aufklärung* (3.28) unterschreibt und datiert

3.40

Hauptprüfer

qualifizierte Person, die für die Durchführung der *klinischen Prüfung* (3.9) an einer *Prüfstelle* (3.29) verantwortlich ist

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

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

3.41

Qualitätssicherung

geplante und systematische Tätigkeiten, die festgelegt werden, um sicherzustellen, dass die *klinische Prüfung* (3.9) durchgeführt und die dabei gesammelten Daten erhoben, dokumentiert (aufgezeichnet) und berichtet werden, wie es diesem Dokument und den regulatorischen Anforderungen entspricht

3.42

Qualitätskontrolle

operative Techniken und Tätigkeiten, die im Rahmen der *Qualitätssicherung* (3.41) angewendet bzw. unternommen werden, um sicherzustellen, dass die Anforderungen an die Qualität der im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung durchgeführten Tätigkeiten erfüllt sind

3.43

Randomisierung

Verfahren der Zuordnung von *Prüfungsteilnehmern* (3.52) zum *Prüfprodukt* (3.30) oder zu *Kontrollgruppen* (3.16), wobei die Zuordnung auf einem anerkannten statistischen Verfahren basiert, bei dem ein Zufallsverfahren eine nicht vorhersehbare Zuordnung festlegt, um Verzerrungen zu reduzieren

3.44

Rekrutierung

aktive Bemühungen zur Ermittlung von *Prüfungsteilnehmern* (3.51), die für die Aufnahme in die *klinische Prüfung* (3.9) geeignet sein können

3.45

schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts

SADE, en: serious adverse device effect

unerwünschte Wirkung des Produkts (3.1), die durch die typischen Folgen für ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* (3.46) gekennzeichnet ist

3.46

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SAE, en: serious adverse event

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

- a) Tod;
- b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands des *Prüfungsteilnehmers* (3.51), des Anwenders oder sonstiger Personen, die durch eine oder mehrere der nachstehenden Folgen gekennzeichnet ist:
 - 1) eine lebensbedrohende Erkrankung oder Verletzung; oder
 - 2) eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion, einschließlich chronischer Krankheit; oder
 - 3) eine Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes; oder
 - 4) einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung einer lebensbedrohenden Krankheit oder Verletzung oder einer dauernden Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion;
- c) Schädigung eines Fetus, Fetaltod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden, einschließlich einer körperlichen oder geistigen Beeinträchtigung.

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein geplanter Krankenhausaufenthalt auf Grund vorbestehender Erkrankung oder ein vom *CIP* (3.10) gefordertes Verfahren, der oder das nicht mit einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes verbunden ist, wird nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis betrachtet.

3.47

schwerwiegende Gesundheitsgefahr

Signal durch ein unerwünschtes Ereignis oder einen *Produktmangel* (3.20), das auf eine bevorstehende Lebensgefahr oder eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands von *Prüfungsteilnehmern* (3.51), Anwendern oder sonstigen Personen hinweist und das sofortige Abhilfemaßnahmen für andere Prüfungsteilnehmer, Anwender oder sonstige Personen erfordert

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

3.48

Quelldaten

alle Angaben in ursprünglichen Aufzeichnungen, beglaubigten Kopien von ursprünglichen Aufzeichnungen klinischer Befunde, Beobachtungen oder sonstiger Aktivitäten bei einer *klinischen Prüfung* (3.9), die für die Rekonstruktion und Auswertung der klinischen Prüfung erforderlich sind

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

3.49

Quelldokument

Originaldokument oder *beglaubigte Kopie* (3.8) eines gedruckten, optischen oder elektronischen Dokuments, das *Quelldaten* (3.48) enthält

BEISPIEL Krankenhausaufzeichnungen, Laboraufzeichnungen, Verwendungsnachweise für das Prüfprodukt, Fotonegative, Röntgenfilme, Aufzeichnungen, die an der *Prüfstelle* (3.29), in Laboratorien und in den medizinisch-technischen Abteilungen, die an der *klinischen Prüfung* (3.9) beteiligt sind, aufbewahrt werden.

3.50

Sponsor

Einzelperson, Unternehmen, Institution oder Organisation, die die Verantwortung und Haftung für die Initiierung oder Durchführung einer *klinischen Prüfung* (3.9) sowie die Aufstellung der Finanzierung übernimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Wenn ein *Prüfer* (3.31) 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.

3.51

Prüfungsteilnehmer

Person, die entweder als Empfänger des *Prüfproduktes* (3.30) oder eines *Komparators* (3.13) an einer *klinischen Prüfung* (3.9) teilnimmt

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies schließt gesunde Freiwillige ein.

3.52

unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts

USADE, en: unanticipated serious adverse device effect

schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts (3.45), die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen in der aktuellen Risikobewertung nicht identifiziert wurde

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

3.53

Benutzungsfehler

Durchführung oder Unterlassung einer Anwender-Handlung bei der Benutzung des *Medizinprodukts* (3.35), die zu einem anderen Ergebnis führt, als dem vom Hersteller vorgesehenen oder vom User erwarteten

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

Anmerkung 2 zum Begriff: Benutzungsfehler können sich aus einer fehlenden Übereinstimmung von Eigenschaften des Anwenders, der Benutzerschnittstelle (en: User Interface), der Aufgabe oder der Nutzungsumgebung ergeben.

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

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

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

[QUELLE: ISO 14971:2019, 3.30]

3.54

Validierung

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

3.55

Verifizierung

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

3.56

vulnerabler Prüfungsteilnehmer

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

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

- a) Klinische Prüfungen müssen in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben (siehe [8]) und die mit diesem Dokument vereinbar sind.
- b) Bevor eine klinische Prüfung eingeleitet wird, müssen vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den erwarteten Nutzen für die einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen werden. Eine klinische Prüfung darf nur dann eingeleitet und fortgesetzt werden, wenn der erwartete Nutzen die Risiken rechtfertigt.
- c) Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer haben oberste Priorität und müssen Vorrang vor allen anderen Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft haben.
- d) Die vorliegenden nichtklinischen und klinischen Informationen über das Prüfprodukt müssen geeignet sein, die vorgeschlagene klinische Prüfung zu rechtfertigen.
- e) Die klinischen Prüfungen müssen wissenschaftlich fundiert sein und in einem klaren und ausführlichen klinischen Prüfplan (CIP) beschrieben werden.
- f) Eine klinische Prüfung muss in Übereinstimmung mit dem CIP durchgeführt werden, der zuvor von der Ethik-Kommission befürwortet wurde/keine ablehnende Stellungnahme erhalten hat und gegebenenfalls von den Aufsichtsbehörden die Genehmigung/Nichtablehnung erhalten hat.
- g) Die medizinische Versorgung, die die Prüfungsteilnehmer erhalten, und die medizinischen Entscheidungen, die in ihrem Namen getroffen werden, müssen der Verantwortlichkeit von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unterliegen.
- h) An der Planung, Durchführung, Aufzeichnung einer klinischen Prüfung und der Berichterstattung darüber beteiligte Personen müssen durch ihre Ausbildung, Schulung und Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgabe(n) qualifiziert sein.
- i) Vor der Teilnahme an einer klinischen Prüfung muss von jedem Prüfungsteilnehmer eine freiwillig abgegebene Einwilligung nach Aufklärung eingeholt werden.

ANMERKUNG 1 Es können Ausnahmen gelten (siehe 5.8.3).

- j) Alle Informationen im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung müssen in einer Weise aufgezeichnet, behandelt und sicher gespeichert werden, die eine genaue Berichterstattung, Interpretation, Monitoring, Auditierung und Verifizierung erlaubt.
- k) Die Vertraulichkeit von Aufzeichnungen, anhand derer Prüfungsteilnehmer identifiziert werden könnten, muss unter Beachtung der Vorschriften zum Datenschutz und zur Vertraulichkeit gewahrt werden.
- l) Prüfprodukte müssen in Übereinstimmung mit den grundsätzlichen Prinzipien (siehe [8]) konzeptioniert, hergestellt, behandelt und gelagert werden. Sie müssen in Übereinstimmung mit dem genehmigten CIP, der IB (Prüferbroschüre) und der Gebrauchsanweisung des Herstellers verwendet werden.

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

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

5 Ethische Erwägungen

5.1 Allgemeines

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

5.2 Unangemessene Beeinflussungen oder Anreize

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

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

5.3 Schadenersatz und ergänzende gesundheitliche Betreuung

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

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

ANMERKUNG Solche Erstattungen und Vereinbarungen können Gegenstand nationaler Bestimmungen sein.

5.4 Registrierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank

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

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

5.5 Verantwortlichkeiten

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

5.6 Kommunikation mit der Ethik-Kommission (EK)

5.6.1 Allgemeines

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

5.6.2 Erstvorlage an die EK

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

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

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

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

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

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

5.6.3 Von der EK einzuholende Informationen

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

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

5.6.4 Fortlaufende Kommunikation mit der EK

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

- a) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;

- b) Anträge auf Abweichungen und Berichte über Abweichungen, sofern die Abweichung die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer oder die wissenschaftliche Integrität der klinischen Prüfung betreffen; Anträge auf Abweichungen von Auswahlkriterien sind nicht zulässig und erfordern eine Änderung des CIP [siehe 5.6.4 e)];
- c) Abweichungen vom CIP, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Prüfungsteilnehmer zu schützen, die unter Notfallbedingungen ohne vorhergehende Zustimmung durch den Sponsor und die EK vorgenommen werden dürfen, wobei derartige Abweichungen möglichst umgehend dokumentiert und dem Sponsor und der EK angezeigt werden müssen;
- d) Fortschrittsberichte einschließlich einer Zusammenfassung hinsichtlich der Sicherheit und der Abweichungen;
- e) Änderungen an Dokumenten, die bereits von der EK bestätigt wurden;

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

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

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

5.6.5 Fortlaufende, von der EK einzuholende Informationen

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

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

5.7 Vulnerable Gruppen

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

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

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

ANMERKUNG 2 Diese Bedingungen gelten möglicherweise nicht für gesunde Freiwillige.

5.8 Einwilligung nach Aufklärung

5.8.1 Allgemeines

Die Einwilligung nach Aufklärung ist in schriftlicher Form von dem Prüfungsteilnehmer oder, wo zutreffend, von seinem gesetzlichen Vertreter einzuholen und die Durchführung dieses Verfahrens ist zu dokumentieren, bevor ein für die klinische Prüfung spezifisches Verfahren an einem Prüfungsteilnehmer angewandt wird, ausgenommen, wenn besondere Umstände, wie in 5.8.3.4 beschrieben, vorliegen.

ANMERKUNG Die datierte Unterzeichnung kann elektronisch erfolgen.

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

5.8.2 Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung

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

- a) alle Aspekte der klinischen Prüfung, die für die Entscheidung des Prüfungsteilnehmers zur Teilnahme an der gesamten klinischen Prüfung relevant sind, erläutern;
- b) jeglichen Zwang oder übermäßige unzulässige Einwirkung auf oder Anreize für den Prüfungsteilnehmer zur Teilnahme vermeiden;
- c) weder die gesetzlichen Rechte der Prüfungsteilnehmer aufheben noch den entsprechenden Anschein erwecken;
- d) Sprache in einer Form verwenden, die für Laien geeignet und nicht fachspezifisch ist und von dem Prüfungsteilnehmer verstanden wird;
- e) dem Prüfungsteilnehmer ausreichend Zeit geben, die Patienten- oder Probandeninformation und Einwilligung nach Aufklärung zu lesen und zu verstehen und, sofern gewünscht, diese mit anderen, z. B. Familienangehörigen, zu diskutieren, um über die Teilnahme an der klinischen Prüfung nachzudenken;
- f) persönlich datierte Unterschriften des Prüfungsteilnehmers und des Hauptprüfers oder eines autorisierten Vertreters enthalten, der verantwortlich für die Durchführung des Verfahrens zur Einwilligung nach Aufklärung ist;
- g) dem Prüfungsteilnehmer eine Kopie der unterschriebenen und datierten Patienten- oder Probandeninformation und Einwilligung nach Aufklärung und weitere schriftliche Informationen zur Verfügung stellen;
- h) die Dokumentation des Verfahrens in den Quelldokumenten des Prüfungsteilnehmers und die Aufbewahrung der unterzeichneten Einwilligung nach Aufklärungen der Prüfstelle zusammen mit den wesentlichen Dokumenten sicherstellen;
- i) aufzeigen, wie die Einwilligung nach Aufklärung unter besonderen Umständen (siehe 5.8.3) eingeholt und dokumentiert wird, wenn der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, diese selbst abzugeben;

- j) sicherstellen, dass künftigen und bereits teilnehmenden Prüfungsteilnehmern während der gesamten klinischen Prüfung wichtige neue Informationen zur Verfügung gestellt werden, die möglicherweise die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers, weiter an der klinischen Prüfung teilzunehmen, beeinflussen.

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

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

5.8.3 Besondere Umstände hinsichtlich der Einwilligung nach Aufklärung

5.8.3.1 Allgemeines

Die Bestimmungen in 5.8.3.2 bis 5.8.3.4 unterliegen nationalen Vorschriften.

5.8.3.2 Prüfungsteilnehmer, die gesetzliche Vertreter benötigen

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

5.8.3.3 Prüfungsteilnehmer, die nicht lesen oder schreiben können

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

5.8.3.4 Notfallbehandlungen

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

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

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

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

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

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

- a) der künftige Prüfungsteilnehmer erfüllt die Notfallbedingungen und ist offensichtlich in einer lebensbedrohenden Situation;
- b) von einer gegenwärtig zur Verfügung stehenden Behandlung wird kein ausreichender klinischer Nutzen erwartet;
- c) es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ein lebensbedrohendes Risiko für den künftigen Prüfungsteilnehmer vermieden werden kann, wenn die Behandlung wie im CIP beschrieben angewendet wird;
- d) der potenzielle Nutzen der Teilnahme an der klinischen Prüfung übersteigt die erwarteten Risiken;
- e) der gesetzliche Vertreter kann nicht umgehend erreicht und informiert werden.

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

5.8.4 Dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung zu stellende Informationen

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

ANMERKUNG 1 Nationalen Bestimmungen entsprechend können weitere Elemente erforderlich sein.

a) Beschreibung und Zweck:

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

b) Möglicher Nutzen:

- 1) Beschreibung des Nutzens für die Prüfungsteilnehmer, der nach dem bisherigen Kenntnisstand erwartet wird (wenn kein direkter therapeutischer Nutzen erwartet wird, muss dies angegeben werden);

- 2) Beschreibung eines möglichen Nutzens für die Forschung oder öffentliche Gesundheit.
- c) Risiken und Unannehmlichkeiten für den Prüfungsteilnehmer und, sofern zutreffend, für einen Embryo, Fetus oder einen Säugling:
- 1) Beschreibung vorhersehbarer unerwünschter Wirkungen des Produkts;
 - 2) Beschreibung von Risiken im Zusammenhang mit der im CIP geforderten klinischen Verfahren, die sich von den Standardverfahren an der Prüfstelle unterscheiden;
 - 3) Erklärung, dass unvorhersehbare Risiken auftreten können;
 - 4) Beschreibung der Unannehmlichkeiten.
- d) Alternative(s) Verfahren:
- 1) Angaben zu etablierten alternativen Behandlungen oder Verfahren, die dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung stehen können sowie deren möglicher Nutzen und mögliche Risiken.
- e) Vertraulichkeit:
- 1) Erklärung, die bestätigt, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers vertraulich ist;
 - 2) Erklärung, die bestätigt, dass Aufzeichnungen, einschließlich Proben, die Rückschlüsse auf die Identität des Prüfungsteilnehmers erlauben, vertraulich behandelt werden;
 - 3) Erklärung, die bestätigt, dass der Prüfungsteilnehmer versteht, dass gesetzlich zuständige Behörden, Vertreter der EK 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 des Prüfungsteilnehmers veröffentlicht werden dürfen;
 - 5) Erklärung, die bestätigt, dass der Prüfungsteilnehmer einer Weitergabe personenbezogener Daten über die jeweilige geographische Region hinaus zustimmt.
- ANMERKUNG 2 Für 2) und 5) können nationale Anforderungen an den Schutz personenbezogener Daten gelten.
- 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 Prüfungsteilnehmer, 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 dem Prüfungsteilnehmer 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) bei der klinischen Prüfung.
- i) Ansprechpartner:
- 1) wer wird in Bezug auf Fragen zur klinischen Prüfung kontaktiert;

- 2) wer wird im Falle einer Schädigung kontaktiert;
- 3) wer wird bei Fragen zu Rechten von Prüfungsteilnehmern kontaktiert.
- j) Erklärung, die feststellt, dass neue Befunde oder Gründe für eine etwaige Änderung des CIP, die die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers zur weiteren Teilnahme beeinflussen, dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung gestellt werden müssen.
- k) Erklärung, die angibt, dass der Hausarzt nur mit Zustimmung des Prüfungsteilnehmers über die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung informiert wird.
- l) Wenn dies für die klinische Prüfung relevant ist, eine Erklärung, die angibt, dass für den Fall, dass der Prüfungsteilnehmer zum Zweck der Nachverfolgung nicht erreichbar ist, mit Zustimmung des Prüfungsteilnehmers
 - 1) eine von dem Prüfungsteilnehmer bezeichnete Person über die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme durch den Hauptprüfer informiert wird, der den Prüfungsteilnehmer erreichen oder Informationen über deren Gesundheitszustand in Erfahrung bringen möchte,
 - 2) das Melderegister durch den Hauptprüfer kontaktiert werden darf, um zu erfahren, wo der Prüfungsteilnehmer sich aufhält.

ANMERKUNG 3 Für einige oder alle oben genannten Punkte können nationale Anforderungen an den Schutz personenbezogener Daten gelten.

- m) Erklärung, die angibt, dass eine Beschreibung der klinischen Prüfung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank (siehe 5.4) registriert wurde oder registriert werden muss.

ANMERKUNG 4 Hinsichtlich der Offenlegung der Identifikations-/Registriernummer für den Prüfungsteilnehmer können nationale Bestimmungen gelten.

- n) Abbruch:
 - 1) Umstände, unter denen die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers durch den Hauptprüfer beendet werden kann, sofern zutreffend;
 - 2) Umstände, unter denen der Sponsor die klinische Prüfung unterbrechen oder vorzeitig beenden kann.

5.8.5 Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung

In die Einwilligung nach Aufklärung muss Folgendes aufgenommen werden:

- a) die Zustimmung zur freiwilligen Teilnahme an der klinischen Prüfung und zum Einhalten der Anweisungen des Prüfers;
- b) eine Erklärung, die feststellt, dass die Verweigerung der Teilnahme nicht dazu führt, dass der Prüfungsteilnehmer eine Strafe erhält oder Leistungen nicht erhält, die ihm üblicherweise zustehen;
- c) eine Erklärung, die feststellt, dass eine Unterbrechung/ein Ausscheiden und damit die Rücknahme der Einwilligung nach Aufklärung zu einem beliebigen Zeitpunkt für den Prüfungsteilnehmer 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 des Prüfungsteilnehmers beantwortet wurden, sowie eine Bestätigung des Prüfungsteilnehmers, dass er während des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung alle vorgesehenen Informationen erhalten hat und genügend Zeit hatte, über die Teilnahme nachzudenken;

- f) eine Erklärung, die bestätigt, dass der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter der Verwendung der relevanten personenbezogenen Daten des Prüfungsteilnehmers zum Zweck der klinischen Prüfung zustimmt;
- g) eine Erklärung, die bestätigt, dass der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter zustimmt, dass Vertretern des Sponsors, Aufsichtsbehörden und Vertretern der EK der direkte Zugang zu den medizinischen Aufzeichnungen des Prüfungsteilnehmers gewährt wird;
- h) eine Erklärung, in der der Prüfungsteilnehmer den Namen einer durch den Hauptprüfer zu kontaktierenden Person für den Fall angibt, dass der Prüfungsteilnehmer zum Zweck der Nachverfolgung nicht erreichbar ist.

ANMERKUNG Es können nationale Anforderungen an den Schutz personenbezogener Daten gelten.

5.8.6 Neue Informationen

Wenn neue Informationen bekannt werden, die die zukünftige Gesundheit und medizinische Betreuung des Prüfungsteilnehmers wesentlich beeinflussen können, müssen diese Informationen dem (den) betroffenen Prüfungsteilnehmer(n) in Schriftform zur Verfügung gestellt werden. Wenn relevant, müssen alle betroffenen Prüfungsteilnehmer 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, Schulung oder Erfahrung für die Ausführung ihrer Aufgaben qualifiziert sein, und dies muss entsprechend dokumentiert werden (siehe 9.2.1).

Der Sponsor muss Zugriff auf die für die klinische Prüfung relevante medizinische Expertise haben.

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

6.2 Risikomanagement

6.2.1 Allgemeines

Die Entscheidung, eine klinische Prüfung eines Prüfproduktes zu beginnen oder fortzusetzen, erfordert, dass das/die mit seiner Verwendung in Zusammenhang stehende/n in der Risikoanalyse identifizierte/n Restrisiko/Restrisiken sowie das Risiko/die Risiken für die Prüfungsteilnehmer, die mit den im CIP geforderten, zusätzlich zur üblichen klinischen Praxis (siehe Abschnitt I.6) durchgeführten klinischen Verfahren, verknüpft sind, gegen die erwarteten Vorteile für die Prüfungsteilnehmer abgewogen werden.

ANMERKUNG 1 Die „Verwendung des Prüfproduktes“ beinhaltet Risiken des Produktes / der Technologie selbst und seines/seiner in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Anwendungsverfahren(s).

ANMERKUNG 2 Die im CIP geforderten „klinischen Verfahren“ können Verfahren der Nachbeobachtung beinhalten, die zusätzlich zur üblichen klinischen Praxis durchgeführt werden. Die übliche klinische Praxis kann von Region zu Region unterschiedlich ausfallen.

Während der gesamten klinischen Prüfung müssen Risikomanagementaktivitäten durchgeführt werden.

Für das Prüfprodukt, einschließlich aller für seine Verwendung erforderlichen klinischen Verfahren (siehe 6.2.2), muss der Sponsor Risikotoleranzgrenzen vorab festlegen oder ermitteln, und er muss ein

Verfahren der Risikobewertung vorsehen, durch das festgestellt wird, ob bei Erreichen oder Überschreiten der Grenzwerte Maßnahmen erforderlich sind (siehe Anhang H).

ANMERKUNG 3 Im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes bezogene Risikotoleranzgrenzen werden üblicherweise von der Inzidenz von Gesundheitsschäden abgeleitet. In einer klinischen Prüfung wird ein Gesundheitsschaden als unerwünschte Wirkung des Produkts betrachtet.

Sowohl auf die Planung als auch auf die Durchführung der klinischen Prüfungen muss ein risikobasierter Ansatz angewendet werden, um die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der erfassten klinischen Daten (siehe 6.2.3) sicherzustellen. Das Risikomanagement weicht von den in Anhang H und ISO 14971 beschriebenen Grundsätzen ab.

6.2.2 Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes und ihre Offenlegung

Restrisiken in Verbindung mit der Verwendung des Prüfproduktes müssen vor der Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit ISO 14971 im Verhältnis zu der Stichprobengröße der klinischen Prüfung/Population bewertet werden (siehe Anhang H). Diese Risikobewertung muss eine objektive Überprüfung der publizierten und nicht publizierten medizinischen und wissenschaftlichen Daten enthalten oder darauf verweisen. Die Bewertung des Restrisikos sollte für die untersuchte(n) Indikation(en) und Population(en) relevant sein.

ANMERKUNG 1 Es ist bekannt, dass die beobachtete Eintrittsrate von unerwünschten Wirkungen des Produkts in klinischen Prüfungen aufgrund von Berichterstattungsraten, Besonderheiten der Patientenpopulation, Indikationen und des Stichprobenumfangs der klinischen Prüfung von der Eintrittsrate in der allgemeinen Population abweichen kann.

Eine Zusammenfassung der Nutzen-Risiko-Bewertung muss in den relevanten Dokumenten zur klinischen Prüfung offengelegt werden. Das Restrisiko, einschließlich einer Charakterisierung seiner Art (Gefahren), Inzidenz (Auftreten), seines Schweregrades und seiner Folgen (Gesundheitsschäden), muss in der IB (siehe Abschnitt B.5) und in der Gebrauchsanweisung offengelegt werden. Der nötige Grad an Detailliertheit muss vom Sponsor festgelegt und im Sinne der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer gehandhabt werden.

Der CIP muss alle vorhersehbaren unerwünschten Wirkungen des Produkts sowie eine Begründung der allgemeinen Bewertung der Restrisiken im Verhältnis zu dem Nutzen enthalten (siehe Abschnitt A.4). Alle vorhersehbaren unerwünschten Wirkungen des Produkts müssen in der Einwilligung nach Aufklärung (siehe 5.8.4) offengelegt werden.

ANMERKUNG 2 Der Grad der Offenlegung kann von der Ethik-Kommission oder regulatorischen Überprüfungen abhängen.

Die Informationen zu Risiken und Nutzen müssen innerhalb der unterschiedlichen Dokumente, d. h. IB, IFU, CIP und Einwilligung nach Aufklärung, abgestimmt sein.

Ergeben die definierten Risikominderungsmaßnahmen, die identifizierten Restrisiken oder das Risikomanagement, dass eine Schulung in Bezug auf das Prüfprodukt erforderlich ist, sollte der Sponsor Überlegungen zum Umfang der Schulung anstellen (z. B. Tiermodell, Ausbildung an Leichen, Unterstützung für die Anwender während der gesamten klinischen Prüfung).

6.2.3 Durchführung der klinischen Prüfung

Der Sponsor muss Risiken, die mit der Durchführung der klinischen Prüfung verbunden sind, ermitteln, bewerten und kontrollieren, um die ethische und wissenschaftlich korrekte Durchführung der klinischen Prüfung und die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung sicherzustellen.

Risiken im Zusammenhang mit den vom CIP geforderten klinischen Untersuchungen, außer denen, die sich auf das Medizinprodukt beziehen, müssen anhand einer Literaturrecherche identifiziert werden. Über ihre Offenlegung im CIP und gegebenenfalls in der Einwilligung nach Aufklärung muss durch den Sponsor entschieden werden, und er muss diese Risiken im Sinne der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer handhaben.

Risikokontrollmaßnahmen sollten sowohl auf der Ebene des klinischen Qualitätsmanagementsystems (z. B. Standardarbeitsanweisungen, computerisierte Systeme, Personal) als auch auf der Ebene der Planung und Durchführung der klinischen Prüfung (z. B. Design der klinischen Prüfung, Datenerfassung, Einwilligung nach Aufklärung, Monitoring) berücksichtigt werden.

6.3 Begründung für das Design der klinischen Prüfung

Die Begründung für das Design der klinischen Prüfung muss sich auf die fachgerechte Bewertung der vorklinischen Daten sowie die Ergebnisse einer klinischen Bewertung einschließlich bestehender klinischer Daten zu dem untersuchten Produkt stützen (siehe [7] und [10]) und muss mit dem Ergebnis der Risikobewertung abgestimmt sein.

Die klinische Bewertung beinhaltet eine Beurteilung und eine Analyse der anwendbaren Daten zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfproduktes oder ähnlicher Produkte oder Therapien. Die Bewertung muss für die Zweckbestimmung des Prüfproduktes und für das vorgeschlagene Verfahren der Verwendung des Prüfproduktes oder ähnlicher Produkte oder Therapien relevant sein. Dabei handelt es sich um eine wissenschaftliche Tätigkeit, die in Übereinstimmung mit wissenschaftlichen Standards durchgeführt werden muss (siehe [7] und [10]).

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 Komparators/der Komparatoren, für die Durchführung einer Randomisierung oder Verblindung sowie für die Anwendung anderer Methoden zur Minimierung von Verzerrungen.

Die klinische Prüfung muss auf die Bewertung des Prüfproduktes hinsichtlich seiner Eignung für den Zweck/die Zwecke und die Population(en), für die es vorgesehen ist, ausgelegt sein. Sie muss so ausgelegt sein, dass sichergestellt ist, dass die gewonnenen Ergebnisse klinisch relevant und wissenschaftlich valide sind und die Ziele der klinischen Prüfung betreffen, insbesondere die Ermittlung des Nutzen-Risiko-Profiles des Prüfproduktes.

Bei der Planung jeder klinischen Prüfung eines Medizinprodukts sind verschiedene Faktoren von Bedeutung, wie z. B. allgemeine Überlegungen zu den Ursachen von Verzerrungen und deren Minimierung sowie spezielle Überlegungen im Zusammenhang mit den Zielen der klinischen Prüfung, der Auswahl der Prüfungsteilnehmer, der Endpunkte hinsichtlich der Prüfungsteilnehmer, der Stratifizierung, der Auswahl der Prüfstelle sowie der Auswahl des Komparators (siehe Abschnitt A.6 und Abschnitt A.7).

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

ANMERKUNG 1 Die Notwendigkeit, eine klinische Prüfung durchzuführen, um die regulatorischen 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 [6] und [9]).

ANMERKUNG 3 Alle Informationen hierzu können [10] [11] und [15] entnommen werden.

6.4 Klinischer Prüfplan (CIP)

Der CIP muss die in Anhang A festgelegten Angaben enthalten.

Im CIP müssen die Ziele der klinischen Prüfung klar dargestellt sein. Diese sollten sich primär auf die Sicherheit, Leistungsfähigkeit oder Wirksamkeit der vorgegebenen bestimmungsgemäßen Verwendung des Prüfproduktes beziehen.

Das vorgeschlagene Design muss unter Berücksichtigung wissenschaftlicher und ethischer Grundsätze ausreichend begründet sein. Das/die Ziel(e) und das klinische Entwicklungsstadium des Prüfproduktes entscheiden, ob ein exploratives, konfirmatorisches oder beobachtendes Design sachgerecht ist, um sicherzustellen, dass die Ziele der klinischen Prüfung erreicht werden können.

Das/die Ziel(e) muss/müssen, falls vorhanden, mit den Hypothesen sowie den zugehörigen Endpunkten in Zusammenhang stehen, die für die Zielpopulation relevant sind.

Die Ziele der klinischen Prüfung müssen direkt in die Vorspezifizierung und die Operationalisierung des primären Endpunkts/der primären Endpunkte einfließen.

ANMERKUNG Ziele können gegebenenfalls in einen oder mehrere Estimand(s) übersetzt werden, der/die interdisziplinären wissenschaftlichen Input für die Definition von interkurrenten Ereignissen und die Festlegung von Analysestrategien erfordert/erfordern (siehe Anhang K).

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

6.5 Prüferbroschüre (IB)

Der Zweck der Prüferbroschüre besteht darin, dem Hauptprüfer und dem Team an der Prüfstelle ausreichende Sicherheits- und 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). Kommt es im Verlauf einer klinischen Prüfung zu einer Änderung des Designs des Prüfproduktes, 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 Hauptprüfer muss/müssen den Erhalt der IB und aller nachfolgenden Änderungen schriftlich bestätigen und muss/müssen alle darin enthaltenen Informationen vertraulich behandeln.

Die IB muss die in Anhang B aufgeführten Informationen enthalten.

6.6 Prüfbögen (CRFs)

Die CRFs sind zu entwickeln, um die Daten jedes aufgenommenen Prüfungsteilnehmers entsprechend der Forderung des CIP zu erfassen. Die CRFs müssen Angaben zum Befinden jedes Prüfungsteilnehmers zum Zeitpunkt der Aufnahme 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 Prüfstellen Anweisungen zum korrekten Ausfüllen, Korrigieren und Unterzeichnen der CRFs gibt sowie die Anforderungen an den Umgang mit Abweichungen bei der klinischen Prüfung oder unbekannten oder fehlenden Daten enthält, sodass weniger Rückfragen zu Daten durch den Sponsor erforderlich sind.

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

6.7 Monitoringplan

Der Sponsor muss den Umfang und die Art des Monitorings festlegen, die auf Grundlage der Risikobeurteilung (siehe 6.2) für die klinische Prüfung geeignet sind. Der Umfang und die Art des Monitorings, einschließlich der Strategie der Verifizierung der Quelldaten gegenüber einer zentralisierten Datenüberprüfung (Beurteilung ohne Besuch der Prüfstelle), des Schutzes der Prüfungsteilnehmer und einer zeitnahen Berichterstattung, müssen sich auf das Ziel, das Design, die Komplexität, die Größe, die kritischen Datenpunkte und Endpunkte

der klinischen Prüfung und den Grad der Variation von der üblichen klinischen Praxis stützen – risikobasiertes Monitoring.

ANMERKUNG 1 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.

ANMERKUNG 2 Aktivitäten des zentralisierten Monitorings können u. a. die Untersuchung der Datenqualität, Fernkontakte mit der Prüfstelle, erneute Stellungnahmen durch die EK, Prüfung von unerwünschten Ereignissen, DMC-Überprüfungen und Verwendungsnachweise für das Prüfprodukt sein.

Im Allgemeinen besteht die Notwendigkeit eines Vor-Ort-Monitorings während der gesamten klinischen Prüfung. Ein zentralisiertes Monitoring kann zusätzlich als Ergänzung des Vor-Ort-Monitorings durchgeführt werden. In Ausnahmefällen kann der Sponsor festlegen, dass ein zentralisiertes Monitoring zusammen mit Verfahren wie dokumentierten Prüferschulungen und Zusammenkünften/Konferenzen, einer umfassenden schriftlichen Anleitung oder Telefongesprächen eine angemessene Durchführung der klinischen Prüfung sicherstellen kann. Unter diesen Umständen muss der Sponsor eine Begründung für den Verzicht auf die Überprüfung der Quelldaten liefern. Darüber hinaus muss der Sponsor sicherstellen, dass die Prozesse der Datenaufzeichnung, Dateneingabe, Berichterstellung sowie die diesbezüglichen Anforderungen klar festgelegt sind, einen zeitnahen Zugriff auf die klinischen Daten sicherstellen und die Dokumentation unterstützen.

Der Sponsor muss durch die Überwachung der klinischen Prüfung und eine zeitnahe Meldung von unerwünschten Ereignissen sicherstellen, dass unvorhergesehene unerwünschte Wirkungen des Produkts erkannt und schnell untersucht werden, sodass nötigenfalls zusätzliche Risikokontrollmaßnahmen umgesetzt werden können (siehe 7.4.4).

Die Ergebnisse der Risikobeurteilung müssen zum Erstellen eines risikobasierten Monitoringplans und einer unterstützenden Begründung verwendet werden. Der Monitoringplan muss Folgendes beschreiben:

- a) die mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken (siehe 6.2.3) und zweckentsprechende Informationen über geeignete Risikokontrollmaßnahmen;
- b) die Prozesse, die überwacht werden müssen, einschließlich der Daten, deren Verifizierung in den Quelldokumenten erforderlich ist;
- c) die Monitoringverfahren (vor Ort, ggf. eine Kombination aus Vor-Ort- und, soweit gerechtfertigt, zentralisiertem Monitoring);
- d) die Verantwortlichkeiten;
- e) die Verfahren und Anforderungen für die Überwachung der Prüfung;
- f) die Methoden zur Dokumentation und Kommunikation der Monitoringergebnisse;
- g) die Methoden zur Einhaltung der Vorgaben;
- h) den Prozess der Eskalation bei Fällen anhaltender oder außergewöhnlicher Verletzung der Vorgaben;
- i) die Aspekte der klinischen Prüfung, die besonderer Aufmerksamkeit bedürfen, weil sie bei falscher oder unzureichender Durchführung den Schutz der menschlichen Prüfungsteilnehmer oder die Integrität der Daten beeinträchtigen würden;
- j) die besonderen Anforderungen im Hinblick auf den Schutz personenbezogener Daten.

Der Monitoringplan muss auf das Stadium der klinischen Entwicklung und die Art der klinischen Prüfung zugeschnitten sein (siehe [12] und [13]).

6.8 Auswahl der Prüfstelle

Der Sponsor muss vor dem Beginn des Prozesses zur Qualifizierung der Prüfstelle die für die erfolgreiche Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Kriterien festlegen, betreffend u. a. die nötige Ausstattung der Prüfstelle, die Qualifikation des Hauptprüfers und die Art des Umfeldes (z. B. Krankenhaus vs. häusliches Umfeld).

Die Einrichtungen der Prüfstelle sollten den Einrichtungen ähnlich sein, die für die bestimmungsgemäße Verwendung des/der Prüfproduktes/Prüfprodukte erforderlich sind, obgleich an Prüfstellen während der klinischen Prüfung möglicherweise zusätzliche Ausrüstung und Möglichkeiten benötigt werden, um sicherzustellen, dass die notwendigen Sicherheitsvorkehrungen getroffen sind.

Vor Beginn der klinischen Prüfung müssen die Qualifikationen des/der Hauptprüfer(s) und die Eignung der Prüfstelle(n) überprüft und in einem Auswahlbericht zur Prüfstelle dokumentiert werden. Die Begründung für die Auswahl einer Prüfstelle muss dokumentiert werden.

ANMERKUNG Die Begründung zur Auswahl der Prüfstelle kann auf den vorherigen Erfahrungen des Sponsors mit dem Hauptprüfer oder der Prüfstelle basieren.

6.9 Vereinbarung(en)

Zwischen dem Sponsor, dem/den Hauptprüfer/n bzw. der Prüfstelle(n) und gegebenenfalls sonstigen beteiligten Parteien (z. B. Prüfern, Auftragsforschungsinstituten 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 Situationen angeben, in denen sich die Parteien aufgrund ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung die regulatorischen Verantwortlichkeiten mit dem Sponsor teilen.

6.10 Kennzeichnung

Auf dem Prüfprodukt, der Gebrauchsanweisung oder der Verpackung muss angegeben sein, dass das Prüfprodukt ausschließlich zur Verwendung in einer klinischen Prüfung bestimmt ist, es sei denn, dies ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt J.7).

ANMERKUNG Siehe ISO 15223-1 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 Risikobewertung ergeben und sowohl die Risiken in Verbindung mit der Verwendung des Prüfproduktes als auch in Verbindung mit der Beteiligung der Prüfungsteilnehmer an der klinischen Prüfung umfassen.

Die Hauptaufgabe des DMCs muss im CIP beschrieben sein.

Der Sponsor oder das DMC muss eine Satzung erstellen, um u. a. Folgendes zu dokumentieren:

- a) die Verantwortlichkeiten und Umfang der Tätigkeiten des DMCs;
- b) die Häufigkeit, die Form und die Dokumentierung seiner Treffen;
- c) Vorkehrungen für den Umgang mit Notfallsituationen;

- d) Bestätigung der Bedingungen für eine Unterbrechung oder Beendigung der klinischen Prüfung, sofern für das Sicherheitsmanagement relevant [siehe Abschnitt A.16 a)].

ANMERKUNG Weitere Informationen zur Einrichtung eines DMCs und zum Inhalt der Satzung siehe [18].

6.12 Klinisches Ereigniskomitee (CEC)

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

Die Entscheidung zur Einrichtung eines CECs kann in der Notwendigkeit begründet sein, die Auswirkung einer möglichen Variabilität von Schlussfolgerungen aus den Ergebnisdaten zu reduzieren.

Der Sponsor oder das CEC muss eine Satzung erstellen, um u. a. Folgendes zu dokumentieren:

- Maßnahmen für eine zentrale Überprüfung und Klassifizierung von Endpunkten der Sicherheit oder Wirksamkeit in unvoreingenommener, vertraulicher und auf Grundlage eines Konsens basierender Weise;
- Kriterien, mit denen festgelegt wird, ob potentielle Endpunkte der CIP-Definition und den CIP-Endpunkten entsprechen;
- Sicherstellung standardisierter Endpunktergebnisse für die statistische Analyse;
- Klassifizierung von Ereignissen (einschließlich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen des Produkts und Produktmängeln) im Zusammenhang mit der Verwendung eines Prüfproduktes oder der klinischen Verfahren, die im Rahmen des CIP erforderlich sind, sowie deren Erwartbarkeit.

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 nicht ablehnenden Bewertung/ Stellungnahme der EK beginnen und, wenn gefordert, vor dem Erhalt der Genehmigung durch die Aufsichtsbehörden der Länder, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird.

Der Sponsor muss während der gesamten klinischen Prüfung ein fortlaufendes Risikomanagement sicherstellen, wobei alle Aspekte im Zusammenhang mit dem Prüfprodukt, den im CIP geforderten klinischen Verfahren und dem Prüfungsprozess berücksichtigt werden (siehe 6.2 und 7.4.4).

7.2 Erstbesuch der Prüfstelle

Zu Beginn der klinischen Prüfung muss durch den Sponsor oder Monitor ein Erstbesuch jeder teilnehmenden Prüfstelle 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 Abzeichnungskürzel, Unterschriften, Funktionen und die für den Hauptprüfer vorgesehenen Autorisierungen sowie die Mitglieder des Teams an der Prüfstelle aufgeführt sind.

ANMERKUNG Je nach Typ und Komplexität der klinischen Prüfung und der damit verbundenen Risiken kann der Erstbesuch einer Prüfstelle in Form eines Telefongesprächs oder einer anderen Art der Kommunikation erfolgen, wie in dem risikobasierten Monitoringplan festgelegt.

7.3 Monitoring der Prüfstelle

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

Die Ergebnisse aller Monitoringtätigkeiten (vor Ort [siehe 9.2.4.7] und zentralisiert) müssen dokumentiert werden.

7.4 Unerwünschte Ereignisse und Produktmängel

7.4.1 Signale, die Sofortmaßnahmen erforderlich machen

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

Jede schwerwiegende Gesundheitsgefahr kann ein spezielles Berichtsverfahren entsprechend den in 9.2.5 beschriebenen regulatorischen 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, die Anwender oder andere Personen betreffen, können, unter Berücksichtigung der Datenschutzregelungen (siehe 7.7), getrennt von unerwünschten Ereignissen, die Prüfungsteilnehmer betreffen, gemeldet werden.

ANMERKUNG 3 Für die Meldung von unerwünschten Ereignissen während klinischer Prüfungen nach dem Inverkehrbringen können bestimmte nationale Bestimmungen gelten.

Einige klinische Prüfungen können mit einer reduzierten Aufzeichnung oder Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen verbunden sein. Ausnahmen für die Aufzeichnung oder Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen müssen im CIP angegeben, eindeutig begründet [siehe Abschnitt A.14 d)] und vorab von der EK sowie gegebenenfalls von der Aufsichtsbehörde genehmigt sein. Dies kann bestimmte klinische Prüfungen nach dem Inverkehrbringen beinhalten oder Prüfungen, für die im CIP eine reduzierte Berichterstattung zu unerwünschten Ereignissen festgelegt ist.

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

7.4.3 Produktmängel

Alle Produktmängel eines Prüfproduktes müssen während der gesamten klinischen Prüfung dokumentiert werden und vom Sponsor in Übereinstimmung mit schriftlich niedergelegten Verfahren zum Umgang mit einem nichtkonformen Produkt gehandhabt werden. Der Sponsor muss gegebenenfalls geeignete Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen ergreifen, um die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, Anwender und sonstiger Personen zu wahren. Produktmängel des Komparators müssen gegebenenfalls dokumentiert werden.

Der Sponsor muss für die sichere Rückführung des von dem Produktmangel betroffenen Prüfproduktes Sorge tragen (siehe 7.9).

Produktmängel, die nicht zu einem unerwünschten Ereignis geführt haben, aber zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung des Produkts 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. Gegebenenfalls müssen Analysen gebrauchter oder explantierter Prüfprodukte zur Gewinnung unterstützender Informationen durchgeführt werden.

7.4.4 Risikobewertungsprozess für potenzielle nicht akzeptable Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes

Im Verlauf einer klinischen Prüfung auftretende Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfproduktes müssen wie folgt gehandhabt werden (siehe Bild H.1).

- a) Jede Person, die ein Ereignis feststellt oder eine Information erhält, das/die einen Einfluss auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, Anwender oder anderer Personen haben könnte, ist verpflichtet, den Hauptprüfer und den Sponsor über ihre Bedenken zu informieren.
- b) Risiken werden anhand festgelegter Risikotoleranzgrenzen überwacht.
- c) Wenn bedenkliche Umstände festgestellt wurden, muss vom Sponsor in Absprache mit dem Hauptprüfer und gegebenenfalls anderen Beratern eine vorläufige Risikoanalyse durchgeführt werden. Die vorläufige Risikoanalyse kann Folgendes ergeben.
 - 1) Die neuen Informationen spiegeln sich bereits ausreichend in der vorhandenen Risikobewertung wider und die einzelnen Restrisiken sowie das Gesamtreisiko für Prüfungsteilnehmer, Anwender und sonstige Personen bleiben akzeptabel. Der Sponsor muss sicherstellen, dass eine Begründung hierfür in die Dokumentation zur klinischen Prüfung aufgenommen wird.
 - 2) Die neuen Informationen spiegeln sich nicht ausreichend in der vorhandenen Risikobewertung wider, der Sponsor muss die umfassende Risikobewertung aktualisieren, um die Akzeptabilität des Risikos zu bestimmen.
 - 3) Wurde ein nicht akzeptables Risiko oder eine schwerwiegende Gesundheitsgefahr erkannt, muss der Sponsor die Aufnahme in die klinische Prüfung möglichst umgehend unterbrechen und die vorläufige Risikoanalyse muss dokumentiert und den interessierten Parteien mitgeteilt werden, wie in 8.2.1 und 8.2.2 vorgeschrieben, während weitere Untersuchungen durchgeführt werden.
- d) Wenn die vorläufige Risikoanalyse zur Feststellung eines möglicherweise nicht akzeptablen Risikos geführt hat, muss der Sponsor geeignete Maßnahmen für eine umfassende Risikobewertung in Übereinstimmung mit ISO 14971 treffen. Gegebenenfalls sollten ein DMC oder Experten zur Beratung hinzugezogen werden oder die Risikobewertung durchführen.
- e) Die umfassende Risikobewertung kann Folgendes ergeben.
 - 1) Die Risikobewertung wird um die neuen Informationen ergänzt und einzelne Restrisiken sowie das Gesamtreisiko für Prüfungsteilnehmer, Anwender und sonstige Personen bleiben akzeptabel. Der Sponsor muss 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 8.2.4).
 - 2) Zur Sicherstellung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Validität der klinischen Prüfung können z. B. die folgenden Korrekturmaßnahmen ergriffen werden:
 - i) wenn die Korrekturmaßnahmen die Validität der klinischen Prüfung nicht beeinflussen, muss der Sponsor die Nutzen-Risiko-Analyse überprüfen, um eine Fortsetzung der klinischen Prüfung zu rechtfertigen; vor der Wiederaufnahme der klinischen Prüfung werden die erforderlichen Maßnahmen ergriffen (siehe 8.2.4); siehe Bild H.1 zu den Auswirkungen auf die Dokumente der klinischen Prüfung;