

TRANSLATION / NO LEGAL VALUE / NUR FÜR DEN EIGENBENUTZUNG

HARMONISIERTE ICH-LEITLINIE FÜR DIE EU, JAPAN UND DIE USA

LEITLINIE ZUR GUTEN KLINISCHEN PRAXIS  
(CPMP/ICH/135/95)

Konsolidierte ICH-Leitlinie, Stufe 4	1. Mai 1996
Übermittlung an das CPMP	im Juli 1996
Abschließende Genehmigung vom CPMP, Stufe 5	17. Juli 1996
Vorgeschlagenes Datum für das Inkrafttreten (gilt für Studien, die danach beginnen)	17. Januar 1997

**Aktuelle E6(R2) Addendum Stufe 4 Version**

**9. November 2016**

Deutsche Übersetzung vorgelegt von der Arbeitsgruppe  
des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.  
und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) e.V.

Frau Dr. Ansmann, Boehringer Mannheim

Frau Dr. Becker, BPI

Herr Dr. Hoelscher, VFA

Herr Dr. Krempin, Merckle

Herr Dr. Poland, Schering

Herr Dr. Scheffczyk, Braun Melsungen

Herr Stelzer, Gödecke

mit freundlicher Unterstützung von MedPharmTec-Services, München

*Addenda R1→R2 unverbindlich ergänzt durch Herrn Dr. Wolfgang Schimetta, ASOKLIF*

# LEITLINIE ZUR GUTEN KLINISCHEN PRAXIS

## Harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA

### INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS .....	i
EINFÜHRUNG .....	1
1. GLOSSAR .....	2
2. DIE ICH-GRUNDSÄTZE DER GUTEN KLINISCHEN PRAXIS .....	13
3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) / UNABHÄNGIGE ETHIK-KOMMISSION .....	14
3.1 Verantwortlichkeiten .....	14
3.2 Zusammensetzung, Aufgaben und Tätigkeit .....	15
3.3 Verfahrensweisen .....	16
3.4 Aufzeichnungen .....	17
4. PRÜFER .....	18
4.1 Qualifikation des Prüfers und Prüfvereinbarungen .....	18
4.2 Angemessene Ressourcen .....	18
4.3 Medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer .....	19
4.4 Kommunikation mit dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission .....	19
4.5 Einhaltung des Prüfplans .....	20
4.6 Prüfpräparat(e) .....	20
4.7 Randomisierungsverfahren und Entblindung .....	21
4.8 Einwilligungserklärung der Prüfungsteilnehmer .....	21
4.9 Aufzeichnungen und Berichte .....	25
4.10 Berichte zum Fortgang der klinischen Prüfung .....	26
4.11 Meldung von unerwünschten Ereignissen .....	26
4.12 Vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung einer klinischen Prüfung .....	27
4.13 Abschlußbericht(e) des Prüfers .....	27
5. SPONSOR .....	27
5.0 Qualitätsmanagement .....	28
5.1 Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle .....	29
5.2 Auftragsforschungsinstitut (CRO, <i>Contract Research Organization</i> ) .....	29
5.3 Medizinisches Fachwissen .....	30
5.4 Prüfdesign .....	30
5.5 Prüfungsmanagement, Umgang mit Daten sowie Aufbewahrung von Unterlagen .....	30
5.6 Auswahl des Prüfers .....	32
5.7 Zuweisung von Verantwortlichkeiten .....	33
5.8 Entschädigung für Prüfungsteilnehmer und Prüfer .....	33
5.9 Finanzierung .....	33

5.10	Anzeige / Vorlage bei den zuständigen Behörden .....	34
5.11	Bestätigung der Überprüfung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission .....	34
5.12	Informationen zum / zu den Prüfpräparat(en).....	34
5.13	Herstellung, Verpackung, Kennzeichnung und Codierung von Prüfpräparaten .....	35
5.14	Lieferung und Handhabung des / der Prüfpräparate(s).....	35
5.15	Zugang zu Dokumenten.....	36
5.16	Informationen zur Sicherheit .....	36
5.17	Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen .....	37
5.18	Monitoring .....	37
5.19	Audit .....	42
5.20	Mangelnde Compliance .....	43
5.21	Vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung einer klinischen Prüfung .....	43
5.22	Klinische Prüfungs- / Studienberichte.....	43
5.23	Multizenterstudien.....	43
6.	PRÜFPLAN UND PRÜFPLANÄNDERUNGEN .....	44
6.1	Allgemeine Informationen .....	44
6.2	Hintergrundinformationen .....	44
6.3	Zielsetzungen und Zweck der klinischen Prüfung.....	45
6.4	Prüfdesign .....	45
6.5	Auswahl und Ausschluß von Prüfungsteilnehmern .....	46
6.6	Behandlung von Prüfungsteilnehmern .....	46
6.7	Bewertung der Wirksamkeit.....	46
6.8	Bewertung der Sicherheit.....	47
6.9	Statistik.....	47
6.10	Direkter Zugang zu Originaldaten / -dokumenten.....	47
6.11	Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung .....	47
6.12	Ethik .....	47
6.13	Umgang mit den Daten und Aufbewahrung von Aufzeichnungen .....	48
6.14	Finanzierung und Versicherung.....	48
6.15	Verfahrensweise bei einer Veröffentlichung .....	48
6.16	Anhänge .....	48
7.	PRÜFERINFORMATION .....	48
7.1	Einführung.....	48
7.3	Inhalt der Prüferinformation .....	49
7.4	ANHANG 1: TITELSEITE ( <i>Beispiel</i> ).....	54
7.5	ANHANG 2: INHALTSVERZEICHNIS EINER PRÜFERINFORMATION ( <i>Beispiel</i> ) .....	55
8.	ESSENTIELLE DOKUMENTE FÜR DIE DURCHFÜHRUNG EINER KLINISCHEN PRÜFUNG.....	56
8.1	Einführung.....	56
8.2	Vor Beginn der Durchführung der klinischen Prüfung .....	58
8.3	Während der Durchführung der klinischen Prüfung .....	62
8.4	Nach Abschluß oder Abbruch der klinischen Prüfung.....	68

## LEITLINIE ZUR GUTEN KLINISCHEN PRAXIS

### Harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA

#### EINFÜHRUNG

Die Gute Klinische Praxis (GCP, *Good Clinical Practice*) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, daß die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Prüfung erhobenen Daten glaubwürdig sind.

Die Zielsetzung dieser ICH-GCP-Leitlinie ist es, für die Europäische Union (EU), Japan und die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) einen einheitlichen Standard zu schaffen, der die gegenseitige Anerkennung klinischer Daten durch die Zulassungsbehörden in den jeweiligen Zuständigkeitsbereichen fördert.

Die Leitlinie wurde unter Berücksichtigung der bestehenden guten klinischen Praktiken der EU, Japans und der USA sowie Australiens, Kanadas, Nordeuropas und der Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organization*) entwickelt.

Diese Leitlinie sollte bei der Erhebung klinischer Prüfungsdaten, die zur Vorlage bei Zulassungsbehörden vorgesehen sind, eingehalten werden.

Die in dieser Leitlinie aufgestellten Grundsätze können auch auf andere klinische Untersuchungen angewandt werden, die sich auf die Sicherheit und das Wohl von Menschen auswirken können.

#### **ADDENDUM**

Seit der Entwicklung der ICH-GCP-Richtlinie sind Maßstab, Komplexität und Kosten klinischer Prüfungen gestiegen. Entwicklungen in Technologie- und Risikomanagementprozessen bieten neue Möglichkeiten zur Effizienzsteigerung und Fokussierung auf relevante Aktivitäten. Als der ursprüngliche ICH E6 (R1) -Text konzipiert wurde, wurden klinische Prüfungen in einem weitgehend papierbasierten Verfahren durchgeführt. Fortschritte in der Nutzung der elektronischen Datenerfassung und Berichterstattung erleichtern die Umsetzung anderer Ansätze. Beispielsweise kann ein zentrales Monitoring nun einen größeren Vorteil bei einer breiteren Palette von klinischen Prüfungen bieten, als es im ursprünglichen Text vorgeschlagen wird. Daher wurde diese Richtlinie ergänzt, um die Umsetzung von verbesserten und effizienteren Konzepten zur Gestaltung, Durchführung, Überwachung, Aufzeichnung und Berichterstattung von klinischen Prüfungen zu fördern und gleichzeitig weiterhin den Schutz der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse zu gewährleisten. Standards für elektronische Aufzeichnungen und

essentielle Dokumente zur Steigerung der Qualität und Effizienz der klinischen Prüfung wurden ebenfalls aktualisiert.

Diese Leitlinie sollte in Verbindung mit anderen ICH-Richtlinien gelesen werden, die für die Durchführung von klinischen Prüfungen relevant sind (z. B. E2A (Management klinischer Sicherheitsdaten), E3 (klinische Prüfungsberichte), E7 (geriatrische Populationen), E8 (allgemeine Überlegungen zu klinischen Prüfungen), E9 (statistische Prinzipien) und E11 (pädiatrische Populationen)).

Dieses ICH GCP Leitlinien-integrierte Addendum bietet einen einheitlichen Standard für die Europäische Union, Japan, die Vereinigten Staaten, Kanada und die Schweiz, um die gegenseitige Akzeptanz von Daten aus klinischen Prüfungen durch die Regulierungsbehörden in diesen Ländern zu erleichtern. Im Falle eines Konflikts zwischen dem Text E6 (R1) und dem E6 (R2) Addendumtext sollte der E6 (R2) Addendumtext Priorität erhalten.

## 1. GLOSSAR

**Anmerkung des Editors:** Es handelt sich um eine alphabetische Anordnung der deutschen Begriffe. Die Nummerierung bezieht sich auf das engl. Original.

### Änderung (des Prüfplans)

*1.3 Amendment (to the protocol)* Siehe "Prüfplanänderung".

### Audit

#### *1.6 Audit*

Eine systematische und unabhängige Überprüfung der mit der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehenden Aktivitäten und Dokumente zur Feststellung, ob die überprüften studienbezogenen Aktivitäten gemäß Prüfplan, den Standardarbeitsanweisungen (SOPs, *Standard Operating Procedures*) des Sponsors, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wurden und ob die Daten gemäß diesen Anforderungen dokumentiert, ausgewertet und korrekt berichtet wurden.

### Audit-Bericht

#### *1.8 Audit Report*

Die schriftliche Bewertung der Ergebnisse eines Audits durch den Auditor des Sponsors.

### Audit-Trail

#### *1.9 Audit Trail*

Eine Dokumentation, die es ermöglicht, den Ablauf von Ereignissen nachzuvollziehen.

### Audit-Zertifikat

#### *1.7 Audit Certificate*

Die Bescheinigung des Auditors, daß ein Audit stattgefunden hat.

### Auftragsforschungsinstitut (CRO)

### *1.20 Contract Research Organization (CRO)*

Eine Person oder eine Organisation (Auftragsforschungsinstitut, Hochschulinstitut oder andere), die der Sponsor mit der Ausführung einer oder mehrerer der im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung anfallenden Aufgaben und Funktionen beauftragt.

### **Bewertung (in bezug auf die unabhängige Ethik-Kommission)**

#### *1.42 Opinion (in relation to Independent Ethics Committee)*

Die Beurteilung und / oder der Rat einer unabhängigen Ethik-Kommission.

### **Compliance (in bezug auf klinische Prüfungen)**

#### *1.15 Compliance (in relation to trials)*

Einhaltung sämtlicher prüfungsbezogener Anforderungen, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie der geltenden gesetzlichen Bestimmungen.

### **Direkter Zugang**

#### *1.21 Direct Access*

Erlaubnis zur Überprüfung, Auswertung, Verifizierung und Vervielfältigung von Dokumenten und Berichten, die für die Bewertung einer klinischen Prüfung wichtig sind. Alle Parteien (z. B. zuständige Behörden im In- und Ausland, Monitore und Auditoren des Sponsors) mit direktem Zugang sollten unter Berücksichtigung der geltenden gesetzlichen Bestimmungen alle angemessenen Vorkehrungen treffen, um die vertrauliche Behandlung der Identität der Prüfungsteilnehmer sowie der eigentumsrechtlich geschützten Informationen des Sponsors zu wahren.

### **Dokumentation**

#### *1.22 Documentation*

Alle Aufzeichnungen in jeglicher Form (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, schriftliche, elektronische, magnetische oder optische Aufzeichnungen sowie Scanscan-Aufnahmen, Röntgenbilder und Elektrokardiogramme), die die Methoden, Durchführung und / oder Ergebnisse einer klinischen Prüfung, die prüfungsbeeinflussenden Faktoren sowie die getroffenen Maßnahmen beschreiben oder festhalten.

## **Einwilligungserklärung**

### *1.28 Informed Consent*

Ein Verfahren, bei dem ein Prüfungsteilnehmer freiwillig seine Bereitschaft erklärt, an einer bestimmten klinischen Prüfung teilzunehmen, nachdem er über alle Gesichtspunkte der klinischen Prüfung informiert wurde, die für seine Teilnahmeentscheidung maßgeblich sein könnten. Die Einwilligung nach Aufklärung wird mittels einer schriftlichen, eigenhändig datierten und unterzeichneten Einwilligungserklärung dokumentiert.

## **Essentielle Dokumente**

### *1.23 Essential Documents*

Dokumente, die einzeln und zusammen die Bewertung der Durchführung einer klinischen Prüfung sowie der Qualität der erhobenen Daten zulassen (siehe Abschnitt 8. Essentielle Dokumente für die Durchführung einer klinischen Prüfung).

## **Geltende gesetzliche Bestimmungen**

### *1.4 Applicable Regulatory Requirement(s)*

Alle geltenden Gesetze und Bestimmungen zur Durchführung von klinischen Prüfungen mit Prüfpräparaten.

## **Genehmigung (in bezug auf *Institutional Review Boards*)**

### *1.5 Approval (in relation to Institutional Review Boards)*

Die zustimmende Entscheidung des IRBs, daß die klinische Prüfung begutachtet wurde und an der Institution unter Beachtung der Auflagen des IRB, der Institution, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie der geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt werden kann.

## **Gesetzlicher Vertreter**

### *1.37 Legally Acceptable Representative*

Eine Einzelperson bzw. eine juristische oder sonstige Person, die nach geltendem Recht dazu befugt ist, im Namen des potentiellen Prüfungsteilnehmers die Einwilligung zu dessen Teilnahme an der klinischen Prüfung zu erklären.

## **Gute Klinische Praxis (GCP)**

### *1.24 Good Clinical Practice (GCP)*

Standard für Planung, Durchführung, Monitoring, Auditing, Dokumentation, Auswertung und Berichterstattung von klinischen Prüfungen, um sicherzustellen, daß die Daten und die berichteten Ergebnisse glaubwürdig und korrekt sind und daß die Rechte und die Integrität sowie die Vertraulichkeit der Identität der Prüfungsteilnehmer geschützt werden.

## **Identifizierungscode für die Prüfungsteilnehmer**

### *1.58 Subject Identification Code*

Eine eindeutige Kennung, die jedem Prüfungsteilnehmer vom Prüfer zugewiesen wird, um die Identität des Prüfungsteilnehmers zu schützen. Sie wird anstelle des Namens des Prüfungsteilnehmers eingesetzt, wenn der Prüfer über unerwünschte Ereignisse und / oder andere prüfungsbezogene Daten berichtet.

## **Inspektion**

### *1.29 Inspection*

Die Durchführung einer offiziellen, behördlichen Überprüfung der Dokumente, Einrichtungen, Aufzeichnungen und aller anderen Ressourcen, die die zuständigen Behörden als mit der klinischen Prüfung in Zusammenhang stehend erachten und die sich im Prüfzentrum, in den Einrichtungen des Sponsors und / oder des Auftragsforschungsinstituts (CRO) oder in anderen Einrichtungen befinden, die von den zuständigen Behörden als beteiligt angesehen werden.

## **Institution (medizinische)**

### *1.30 Institution (medical)*

Jede öffentliche oder private Rechtsperson oder ärztliche bzw. zahnärztliche Einrichtung, an der klinische Prüfungen durchgeführt werden.

## ***Institutional Review Board (IRB)***

### *1.31 Institutional Review Board (IRB)*

Ein unabhängiges Gremium, das sich aus Medizinern, Wissenschaftlern und Laien zusammensetzt, in deren Verantwortung es liegt, den Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der Prüfungsteilnehmer sicherzustellen, indem es u. a. den Prüfplan und dessen Änderungen sowie die Methoden und Unterlagen, mit denen die Einwilligungserklärung der Prüfungsteilnehmer eingeholt und dokumentiert wird, überprüft, genehmigt und kontinuierlich überwacht.

## **Klinische Prüfung / Studie**

### *1.12 Clinical Trial / Study*

Jede Untersuchung am Menschen zur Entdeckung oder Überprüfung klinischer, pharmakologischer und / oder anderer pharmakodynamischer Wirkungen eines Prüfpräparates und / oder zur Erkennung unerwünschter Wirkungen eines Prüfpräparates und / oder zur Ermittlung der Resorption, Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung eines Prüfpräparates mit dem Ziel, dessen Unbedenklichkeit und / oder Wirksamkeit nachzuweisen. Die Begriffe "klinische Prüfung" und "klinische Studie" sind Synonyme.

## **Klinischer Prüfungs- / Studienbericht**

### *1.13 Clinical Trial / Study Report*

Eine schriftliche Darstellung der klinischen Prüfung / Studie zu einem Wirkstoff, der beim Menschen zur Therapie, Prophylaxe oder Diagnose eingesetzt wird. Hierbei werden die klinischen und biometrischen Verfahren, die Wiedergabe der Daten sowie die Auswertungen in einem integrierten Bericht zusammengefaßt (siehe hierzu: *ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*).

## **Koordinierungsausschuß**

### *1.18 Coordinating Committee*

Ein Ausschuß, den ein Sponsor zur Koordinierung einer Multizenterstudie einrichten kann.



## **Koordinierender Prüfer**

### *1.19 Coordinating Investigator*

Ein Prüfer, dem die Verantwortung für die Koordinierung der Prüfer an verschiedenen an einer Multizenterstudie beteiligten Zentren übertragen wurde.

## **Monitoring**

### *1.38 Monitoring*

Die Überwachung des Fortgangs der klinischen Prüfung sowie die Sicherstellung, daß diese gemäß Prüfplan, Standardarbeitsanweisungen (SOPs), Guter Klinischer Praxis (GCP) sowie geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird.

## **Monitor-Bericht**

### *1.39 Monitoring Report*

Ein schriftlicher Bericht des Monitors an den Sponsor, der nach jedem Besuch eines Prüfzentrums und / oder nach jedem studienbezogenen Kontakt gemäß den SOPs des Sponsors erstellt wird.

## **Multizenterstudie/Multizentrische Studie**

### *1.40 Multicentre Trial*

Eine klinische Prüfung, die nach einem einheitlichen Prüfplan, aber an mehreren Prüfzentren und daher von mehreren Prüfern durchgeführt wird.

## **Originaldaten / Quelldaten**

### *1.51 Source Data*

Alle Informationen aus Originalaufzeichnungen und beglaubigten Kopien der Originalaufzeichnungen von klinischen Befunden, Beobachtungen oder anderen Aktivitäten im Rahmen einer klinischen Prüfung, die für die Nachvollziehbarkeit und Bewertung der klinischen Prüfung erforderlich sind. Originaldaten befinden sich in Originaldokumenten (Originalaufzeichnungen oder beglaubigte Kopien).

## **Originaldokumente / Quelldokumente**

### *1.52 Source Documents*

Originaldokumente, -daten und -aufzeichnungen (z. B. Krankenakten, Patientenakteien, Laboraufzeichnungen, Arztberichte, Tagebücher der Prüfungsteilnehmer oder Selbstbeurteilungsskalen, Aufzeichnungen zur Abgabe von Arzneimitteln, Originalaufzeichnungen von automatisierten Geräten, beglaubigte Kopien oder Abschriften, Microfiches, Fotonegative, Mikrofilme oder magnetische Datenträger, Röntgenbilder sowie Aufzeichnungen der an der klinischen Prüfung beteiligten Apotheke, Labors und medizinisch-technischen Abteilungen).

## **Originalkrankenakte**

### *1.43 Original Medical Record*

Siehe "Originaldokumente".

## **Präklinische Prüfung**

### *1.41 Nonclinical Study*

Biomedizinische Studien, die nicht am Menschen durchgeführt werden.

## **Prüfbogen (CRF)**

### *1.11 Case Report Form (CRF)*

Ein geschriebenes, ein auf einem optischen Datenträger oder ein elektronisch gespeichertes Dokument, in dem alle gemäß Prüfplan erforderlichen Informationen dokumentiert werden, die dem Sponsor zu jedem Prüfungsteilnehmer zu berichten sind.

## **Prüfer**

### *1.34 Investigator*

Eine Person, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einem Prüfzentrum verantwortlich ist. Wenn eine klinische Prüfung von einer Gruppe von Einzelpersonen an einem Prüfzentrum durchgeführt wird, ist der Prüfer der verantwortliche Leiter dieser Gruppe und kann als verantwortlicher Prüfer (*Principal Investigator*) bezeichnet werden. Siehe hierzu auch "Zweitprüfer".

## **Prüfer / Institution**

### *1.35 Investigator / Institution*

Ein Ausdruck, der sich auf "der Prüfer und / oder die Institution, sofern von den geltenden gesetzlichen Bestimmungen gefordert" bezieht.

## **Prüferinformation (zum Prüfpräparat)**

### *1.36 Investigator's Brochure*

Eine Zusammenstellung der klinischen und präklinischen Daten zum / zu den Prüfpräparat(en), die für eine klinische Prüfung des / der Prüfpräparate(s) am Menschen relevant sind (siehe hierzu Abschnitt 7. Prüferinformation).

## **Prüfplan**

### *1.44 Protocol*

Ein Dokument, das die Zielsetzung(en), das Design, die Methodik, statistische Überlegungen sowie die Organisation einer klinischen Prüfung beschreibt. Der Prüfplan enthält normalerweise auch Angaben über den Hintergrund und die wissenschaftliche Begründung für die klinische Prüfung. Diese Angaben können jedoch in anderen Dokumenten stehen, auf die im Prüfplan verwiesen wird. In der gesamten ICH-GCP-Leitlinie bezieht sich der Begriff "Prüfplan" auf den Prüfplan und dessen Änderungen.

## **Prüfplanänderung**

### *1.45 Protocol Amendment*

Eine schriftliche Darstellung einer oder mehrerer Änderungen oder einer formalen Klarstellung eines Prüfplans.

## **Prüfpräparat**

### *1.33 Investigational Product*

Die Darreichungsform eines wirksamen Bestandteils oder Plazebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenz verwendet wird. Hierunter fällt auch ein bereits zugelassenes Produkt, wenn es in anderer Form (andere Darreichungsform oder Verpackung) als zugelassen verwendet oder bereitgestellt oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt weiterer Informationen über ein zugelassenes Anwendungsgebiet verwendet wird.

## **Prüfungsteilnehmer**

### *1.57 Subject / Trial Subject*

Eine Person, die an einer klinischen Prüfung teilnimmt und entweder das Prüfpräparat erhält oder als Kontrolle dient.

## **Prüfzentrum**

### *1.59 Trial Site*

Der Ort, an dem prüfungsbezogene Aktivitäten tatsächlich ausgeführt werden.

## **Qualitätskontrolle (QC)**

### *1.47 Quality Control (QC)*

Arbeitstechniken und Aktivitäten, die innerhalb des Systems der Qualitätssicherung eingesetzt werden, um nachzuweisen, daß die Anforderungen an die Qualität der prüfungsbezogenen Aktivitäten erfüllt wurden.

## **Qualitätssicherung (QA)**

### *1.46 Quality Assurance (QA)*

Alle geplanten und systematischen Maßnahmen, die implementiert sind und sicherstellen sollen, daß die klinische Prüfung gemäß der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wird und daß die Daten entsprechend erhoben, dokumentiert (aufgezeichnet) und berichtet werden.

## **Randomisierung**

### *1.48 Randomisation*

Das Verfahren der Zuordnung von Prüfungsteilnehmern zu Behandlungs- oder Kontrollgruppen, wobei die Zuordnung nach einem Zufallsmechanismus vorgenommen wird, um Verzerrungen zu vermindern.

## **Schutzbedürftige Prüfungsteilnehmer**

### *1.61 Vulnerable Subjects*

Personen, deren Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an einer klinischen Prüfung unangemessen beeinflußt werden kann durch die Erwartung von mit der Teilnahme verknüpften Vorteilen (ob gerechtfertigt oder nicht) oder von Repressalien ranghöherer Mitglieder in einer Hierarchie im Falle einer Teilnahmeverweigerung. Beispiele hierfür sind Mitglieder einer hierarchisch gegliederten Gruppe, z. B. Medizin-, Pharmazie-, Zahnmedizinstudenten und

Lehrschwestern, untergeordnetes Krankenhaus- und Laborpersonal, Angestellte der pharmazeutischen Industrie, Angehörige der Streitkräfte sowie auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrte Personen bzw. Häftlinge. Weiterhin zählen zu dieser Gruppe Patienten mit unheilbaren Krankheiten, Personen in Pflegeheimen, Arbeitslose, Mittellose, Patienten in Notfallsituationen, ethnische Minderheiten, Obdachlose, Nomaden, Flüchtlinge, Minderjährige sowie nicht einwilligungsfähige Personen.

### **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (schwerwiegende UAW)**

#### *1.50 Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)*

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt, oder
- eine angeborene Mißbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

(Siehe hierzu: *ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

### **Sponsor**

#### *1.53 Sponsor*

Eine Person, eine Firma, eine Institution oder eine Organisation, die die Verantwortung für die Initiierung, das Management und / oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung trägt.

### **Sponsor-Prüfer**

#### *1.54 Sponsor-Investigator*

Eine Person, die alleine oder zusammen mit anderen eine klinische Prüfung sowohl initiiert als auch durchführt und unter deren direkter Leitung das Prüfpräparat einem Prüfungsteilnehmer verabreicht, an ihn abgegeben oder von ihm angewendet wird. Der Begriff bezieht sich ausschließlich auf Einzelpersonen (d. h. er umfaßt keine Körperschaft bzw. keine Agentur). Zu den Pflichten eines Sponsor-Prüfers zählen sowohl die eines Sponsors als auch die eines Prüfers.

### **Standardarbeitsanweisungen (SOPs)**

#### *1.55 Standard Operating Procedures (SOPs)*

Eingehende, schriftliche Anweisung(en), um die einheitliche Durchführung einer bestimmten Tätigkeit sicherzustellen.

### **Unabhängige Ethik-Kommission**

#### *1.27 Independent Ethics Committee (IEC)*

Ein unabhängiges Gremium (ein *Review Board* oder ein Ausschuß auf institutioneller, regionaler, nationaler oder internationaler Ebene), bestehend aus Mediziner, Wissenschaftlern und Laien. Dieses Gremium ist dafür verantwortlich sicherzustellen, daß die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt werden. Es schafft Vertrauen der Öffentlichkeit in diesen Schutz, indem es unter anderem den Prüfplan der klinischen Prüfung, die Eignung der Prüfer, der Prüfeinrichtungen sowie der Methoden und der Unterlagen, mit denen die Einwilligung der Prüfungsteilnehmer eingeholt und dokumentiert wird, überprüft und zustimmend bewertet.

Der rechtliche Status, die Zusammensetzung, Funktion, Arbeitsweise und die für die unabhängige Ethik-Kommission geltenden gesetzlichen Bestimmungen können sich von Land zu Land unterscheiden, sollten aber sicherstellen, daß die unabhängige Ethik-Kommission gemäß der in dieser Leitlinie beschriebenen Guten Klinischen Praxis (GCP) verfährt.

### **Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC)**

#### *1.25 Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)*

Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee, das vom Sponsor eingesetzt werden kann, um in bestimmten Abständen den Fortgang einer klinischen Prüfung, die Sicherheitsdaten sowie die Hauptzielparameter für die Wirksamkeit zu bewerten und dem Sponsor Empfehlungen zu geben, ob die klinische Prüfung fortgesetzt, geändert oder abgebrochen werden sollte.

### **Unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkung**

#### *1.60 Unexpected Adverse Drug Reaction*

Eine unerwünschte Wirkung, die nach Art und Schweregrad aufgrund der vorliegenden Produktinformation nicht zu erwarten ist (z. B. Prüferinformation für ein nicht zugelassenes Prüfpräparat oder Gebrauchs- und Fachinformation / Zusammenfassung der Produkteigenschaften für ein zugelassenes Produkt). (Siehe hierzu: *ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)**

#### *1.1 Adverse Drug Reaction (ADR)*

Im Rahmen der vor der Zulassung gesammelten klinischen Erfahrungen mit einem neuen Arzneimittel bzw. dessen neuen Anwendungsgebieten, besonders wenn die therapeutische Dosierung noch nicht festgelegt ist: alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein Arzneimittel sollten unabhängig von der Dosis als unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelten. "Arzneimittelwirkung" bedeutet, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einem unerwünschten Ereignis zumindest möglich ist, d. h. ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann.

In bezug auf in den Verkehr gebrachte Arzneimittel gilt: eine Arzneimittelwirkung, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, die üblicherweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder zur Veränderung physiologischer Funktionen angewendet werden (siehe hierzu: *ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

### **Unerwünschtes Ereignis (UE)**

### *1.2 Adverse Event (AE)*

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) kann daher jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines anomalen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung eines Arzneimittels (hier: eines Prüfpräparates) einhergehende Erkrankung sein, ob diese nun mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehen oder nicht (siehe hierzu: *ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

## **Unparteiischer Zeuge**

### *1.26 Impartial Witness*

Eine Person, die von der klinischen Prüfung unabhängig ist und durch Prüfungsbeteiligte nicht in unangemessener Weise beeinflusst werden kann. Sie ist während der Aufklärung und Einwilligung anwesend und liest, falls der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter nicht lesen kann, die Einwilligungserklärung sowie alle weiteren dem Prüfungsteilnehmer ausgehändigten schriftlichen Informationen vor.

## **Verblindung**

### *1.10 Blinding / Masking*

Ein Verfahren, bei dem eine oder mehrere der an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien über die Behandlungszuordnung der Prüfungsteilnehmer in Unkenntnis gehalten werden. Bei einer Einfachblindstudie wissen normalerweise die Prüfungsteilnehmer nicht, welche Behandlung bei ihnen zur Anwendung kommt. Bei einer Doppelblindstudie kennen weder der Prüfungsteilnehmer, der Prüfer, noch der Monitor sowie in einigen Fällen auch nicht die für die Datenauswertung zuständigen Personen die Behandlungszuordnung der Prüfungsteilnehmer.

## **Vergleichspräparat+**

### *1.14 Comparator (Product)*

Ein Prüfpräparat oder ein im Verkehr befindliches Arzneimittel (d. h. eine wirksame Substanz) oder ein Placebo, das in einer klinischen Prüfung als Referenz verwendet wird.

## **Vertrag**

### *1.17 Contract*

Eine schriftliche, datierte und unterschriebene Vereinbarung zwischen zwei oder mehreren beteiligten Parteien, in der Regelungen zur Delegation und Verteilung von Aufgaben und Pflichten und gegebenenfalls finanzielle Regelungen festgehalten werden. Der Prüfplan kann als Grundlage für einen Vertrag herangezogen werden.

## **Vertraulichkeit**

### *1.16 Confidentiality*

Schutz vor Weitergabe von eigentumsrechtlich geschützten Informationen des Sponsors, oder von Informationen die die Identität eines Prüfungsteilnehmers betreffen. Ausgenommen ist die Weitergabe an entsprechend befugte Personen.

## Wohl der Prüfungsteilnehmer

### *1.62 Well-being (of the trial subjects)*

Die körperliche und geistige Integrität der Teilnehmer an einer klinischen Prüfung.

## Zuständige Behörden

### *1.49 Regulatory Authorities*

Behörden mit Regelungsbefugnis. In der ICH-GCP-Leitlinie umfaßt der Begriff "Zuständige Behörden" solche Behörden, die die eingereichten klinischen Daten überprüfen (Zulassungsbehörden) oder Inspektionen durchführen (Überwachungsbehörden) (siehe hierzu "Inspektion").

## Zweitprüfer

### *1.56 Subinvestigator*

Jedes Mitglied eines klinischen Prüfungsteams, das vom Prüfer an einem Prüfzentrum benannt und überwacht wird und wesentliche prüfungsbezogene Maßnahmen durchführt und / oder prüfungsrelevante Entscheidungen trifft (z. B. wissenschaftliche Mitarbeiter, Assistenzärzte, Ärzte in der Ausbildung). Siehe hierzu auch "Prüfer".

## Zwischenbericht der klinischen Prüfung / Studie

### *1.32 Interim Clinical Trial / Study Report*

Ein Bericht mit den Zwischenergebnissen und deren Bewertung auf der Grundlage der während der klinischen Prüfung durchgeführten Auswertungen.

## ADDENDUM

### Beglaubigte Kopie

#### *1.63 Certified Copy*

Eine Kopie (unabhängig von der Art des verwendeten Mediums) des Originalberichts, für die (i.e. durch eine datierte Signatur oder durch Anfertigung über einen validierten Prozess) verifiziert worden ist, dass sie dieselben Informationen wie das Original enthält, (einschließlich Daten, die den Kontext, den Inhalt und die Struktur beschreiben).

### Monitoringplan

#### *1.64 Monitoring Plan*

Ein Dokument, das die Strategie, Methoden, Verantwortlichkeiten und Anforderungen für das Monitoring der klinischen Prüfung beschreibt.

### Validierung computergestützter Systeme

#### *1.65 Validation of Computerized Systems*

Ein Prozess der Feststellung und Dokumentation, dass die festgelegten Anforderungen eines EDV-Systems konsistent vom Entwurf bis zur Stilllegung des Systems oder bis zum Übergang zu einem neuen System erfüllt werden können. Der Ansatz zur Validierung sollte auf einer Risikobewertung beruhen, die die beabsichtigte Nutzung des Systems und das Potenzial des

Systems, den Schutz der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse zu beeinflussen, berücksichtigt.

## 2. DIE ICH-GRUNDSÄTZE DER GUTEN KLINISCHEN PRAXIS

- 2.1 Klinische Prüfungen sollten gemäß den ethischen Grundsätze durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben und mit der Guten Klinischen Praxis sowie mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vereinbar sind.
- 2.2 Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollten die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den zu erwartenden Nutzen für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen werden. Eine klinische Prüfung sollte nur begonnen und fortgesetzt werden, wenn die zu erwartenden Vorteile die Risiken rechtfertigen.
- 2.3 Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer genießen oberste Priorität und haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
- 2.4 Die vorliegenden präklinischen und klinischen Informationen zu einem Prüfpräparat sollten die vorgeschlagene klinische Prüfung hinreichend stützen.
- 2.5 Klinische Prüfungen sollten wissenschaftlich fundiert sein und in einem klar formulierten, detaillierten Prüfplan beschrieben werden.
- 2.6 Eine klinische Prüfung sollte in Übereinstimmung mit dem Prüfplan durchgeführt werden, der zuvor durch ein *Institutional Review Board* (IRB) / eine unabhängige Ethik-Kommission (IEC) genehmigt / zustimmend bewertet wurde.
- 2.7 Die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer sowie die in ihrem Namen getroffenen medizinischen Entscheidungen sollten immer von einem qualifizierten Arzt oder gegebenenfalls einem qualifizierten Zahnarzt verantwortet werden.
- 2.8 Jede an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person sollte durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgabe(n) qualifiziert sein.
- 2.9 Vor der Teilnahme an einer klinischen Prüfung sollte von jedem Prüfungsteilnehmer eine freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung eingeholt werden.
- 2.10 Alle klinischen Prüfungsdaten sollten so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt werden, daß eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung möglich ist.

### ADDENDUM

Dieser Grundsatz gilt für alle in dieser Richtlinie aufgeführten Unterlagen, unabhängig von der Art des verwendeten Mediums.

- 2.11 Die vertrauliche Behandlung der Aufzeichnungen, anhand derer die Identifizierung der Prüfungsteilnehmer möglich wäre, sollte gewährleistet sein, wobei die Regelungen zum



Schutz der Privatsphäre und zur Wahrung der Vertraulichkeit gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen eingehalten werden sollten.

- 2.12 Herstellung, Handhabung und Lagerung der Prüfpräparate sollten gemäß der geltenden Guten Herstellungspraxis (GMP, *Good Manufacturing Practice*) erfolgen. Sie sollten gemäß dem genehmigten Prüfplan angewendet werden.
- 2.13 Es sollten Systeme mit Maßnahmen eingeführt werden, die die Qualität jedes Aspektes der klinischen Prüfung gewährleisten.

### **ADDENDUM**

Aspekte der klinischen Prüfung, die für den Schutz der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse unerlässlich sind, sollten im Mittelpunkt dieser Systeme stehen.

## **3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) / UNABHÄNGIGE ETHIK-KOMMISSION (*IEC, Independent Ethics Committee*)**

### **3.1 Verantwortlichkeiten**

3.1.1 Ein IRB / eine unabhängige Ethik-Kommission sollte die Rechte, die Sicherheit und das Wohl aller Prüfungsteilnehmer schützen. Klinischen Prüfungen, in die unter Umständen besonders schutzbedürftige Prüfungsteilnehmer einbezogen werden, soll erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

3.1.2 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte folgende Dokumente erhalten:

Prüfplan, Prüfplanänderung(en), Formblatt für die schriftliche Einwilligungserklärung sowie aktualisierte Formblätter, die der Prüfer zur Verwendung bei der klinischen Prüfung vorschlägt, Unterlagen zur Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern (z. B. Zeitungsanzeigen), schriftliche Informationen für die Prüfungsteilnehmer, Prüferinformation, verfügbare Informationen zur Sicherheit, Informationen über Zahlungen und mögliche Entschädigungsleistungen für die Prüfungsteilnehmer, aktueller Lebenslauf des Prüfers und / oder weitere Dokumente zum Nachweis seiner Qualifikation sowie alle weiteren Unterlagen, die das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission benötigt, um seiner / ihrer Verantwortung gerecht zu werden.

Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte eine vorgelegte klinische Prüfung innerhalb eines angemessenen Zeitraumes überprüfen und seine / ihre Bewertung schriftlich dokumentieren. Eindeutig zu benennen sind die klinische Prüfung, die überprüften Dokumente sowie mit Datumsangabe eine der folgenden Möglichkeiten:

- Genehmigung / zustimmende Bewertung,
- erforderliche Änderungen vor der Genehmigung / zustimmenden Bewertung,
- Ablehnung / nicht zustimmende Bewertung und

- Rücknahme / Aussetzen einer früheren Genehmigung / zustimmenden Bewertung.

- 3.1.3 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte die Qualifikation des für die vorgelegte klinische Prüfung vorgesehenen Prüfers anhand seines Lebenslaufs und / oder anderer relevanter Nachweise, die das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission anfordert, prüfen.
- 3.1.4 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte jede laufende klinische Prüfung in regelmäßigen Abständen, die dem Risiko für die Prüfungsteilnehmer angemessen sind, jedoch mindestens einmal jährlich, überprüfen.
- 3.1.5 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission kann verlangen, daß den Prüfungsteilnehmern über den in Abschnitt 4.8.10 dargelegten Informationsumfang hinaus weitere Informationen ausgehändigt werden, wenn diese zusätzlichen Informationen nach Einschätzung des IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission den Schutz der Rechte, der Sicherheit und / oder des Wohls der Prüfungsteilnehmer nachhaltig verbessern.
- 3.1.6 Wenn eine nichttherapeutische klinische Prüfung mit der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters des Prüfungsteilnehmers durchgeführt werden soll (siehe 4.8.12, 4.8.14), sollte das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission feststellen, ob der vorgelegte Prüfplan und / oder weitere Dokumente die relevanten ethischen Bedenken angemessen berücksichtigen und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen für klinische Prüfungen dieser Art entsprechen.
- 3.1.7 Falls der Prüfplan Hinweise enthält, daß ein vorheriges Einholen der Einwilligung des Prüfungsteilnehmers bzw. seines gesetzlichen Vertreters nicht möglich ist (siehe 4.8.15), sollte das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission feststellen, daß der vorgelegten Prüfplan und / oder weitere Dokumente die relevanten ethischen Bedenken angemessen berücksichtigen und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen für klinische Prüfungen dieser Art (d. h. in Notfällen) entsprechen.
- 3.1.8 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte sowohl Umfang als auch Art und Weise der Zahlungen an die Prüfungsteilnehmer überprüfen, um zu gewährleisten, daß in dieser Hinsicht weder Druck noch unangemessener Einfluß auf die Prüfungsteilnehmer ausgeübt wird. Die Zahlungen an einen Prüfungsteilnehmer sollten anteilig erfolgen und nicht vollständig vom Abschluß der klinischen Prüfung durch den Prüfungsteilnehmer abhängig sein.
- 3.1.9 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte sicherstellen, daß die Informationen über Zahlungen an die Prüfungsteilnehmer, einschließlich Zahlungsverfahren, -umfang und -zeitplan, in der schriftlichen Einwilligungserklärung und allen weiteren schriftlichen Informationen, die den Prüfungsteilnehmern ausgehändigt werden, enthalten sind. Die Art und Weise, wie die Zahlungen anteilig erfolgen, sollte angegeben sein.

## **3.2 Zusammensetzung, Aufgaben und Tätigkeit**

- 3.2.1 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte aus einer angemessenen Anzahl von Mitgliedern bestehen, die zusammen über die entsprechenden Qualifikationen und Erfahrungen verfügen, um die wissenschaftlichen, die medizinischen sowie die ethischen Gesichtspunkte der vorgelegten klinischen Prüfung überprüfen und bewerten zu können. Es

wird empfohlen, daß das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission folgendermaßen zusammengesetzt sein sollten:

- (a) mindestens fünf Mitglieder.
- (b) mindestens ein Mitglied, dessen Interessenschwerpunkt außerhalb der Wissenschaft liegt.
- (c) mindestens ein Mitglied, das von der Institution / vom Prüfzentrum unabhängig ist.

Nur diejenigen Mitglieder des IRBs / der unabhängigen Ethik-Kommission, die von Prüfer und Sponsor der klinischen Prüfung unabhängig sind, sollten in prüfungsbezogenen Fragen abstimmen / ihre Bewertung abgeben.

Es sollte eine Liste der Mitglieder des IRBs / der unabhängigen Ethik-Kommission sowie ihrer Qualifikationen geführt werden.

- 3.2.2 Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte seine / ihre Aufgaben gemäß schriftlich festgelegten Arbeitsanweisungen ausführen, alle Aktivitäten schriftlich festhalten sowie bei Besprechungen Protokoll führen und gemäß GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen verfahren.
- 3.2.3 Ein IRB / eine unabhängige Ethik-Kommission sollte seine / ihre Entscheidungen bei angekündigten Sitzungen treffen, bei denen zumindest die in den schriftlichen Arbeitsanweisungen festgelegte beschlußfähige Mindestzahl von Mitgliedern anwesend ist.
- 3.2.4 Nur die Mitglieder, die an der Überprüfung und an der Besprechung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission teilnehmen, sollten abstimmen / ihre Bewertung und / oder ihren Rat abgeben.
- 3.2.5 Der Prüfer kann Informationen zu jedem Gesichtspunkt der klinischen Prüfung geben, sollte aber nicht an den Beratungen des IRBs / der unabhängigen Ethik-Kommission oder an seiner / ihrer Abstimmung / Bewertung teilnehmen.
- 3.2.6 Ein IRB / eine unabhängige Ethik-Kommission kann Nichtmitglieder mit Sachkenntnis auf bestimmten Gebieten heranziehen.

### **3.3 Verfahrensweisen**

Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte seine / ihre Verfahrensweisen festlegen, schriftlich dokumentieren und einhalten. Diese sollten umfassen:

- 3.3.1 Die Festlegung der Zusammensetzung (Namen und Qualifikationen der Mitglieder) sowie der Rechtsgrundlage, unter der es / sie eingerichtet ist.
- 3.3.2 Die zeitliche Planung von Sitzungen, die Benachrichtigung der Mitglieder sowie die Durchführung von Sitzungen.
- 3.3.3 Die Durchführung von Überprüfungen zu Beginn sowie in regelmäßigen Abständen im Verlauf von klinischen Prüfungen.
- 3.3.4 Die Festlegung von angemessenen Abständen der regelmäßigen Überprüfung.

- 3.3.5 Die beschleunigte Überprüfung und Genehmigung / zustimmende Bewertung geringfügiger Änderungen gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen bei laufenden klinischen Prüfungen, die vom IRB / von der unabhängigen Ethik-Kommission genehmigt / zustimmend bewertet wurden.
- 3.3.6 Die Festlegung, daß kein Prüfungsteilnehmer in eine klinische Prüfung eingeschlossen werden sollte, bevor das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission seine / ihre schriftliche Genehmigung / zustimmende Bewertung für die klinische Prüfung erteilt hat.
- 3.3.7 Die Festlegung, daß keine Abweichungen vom Prüfplan bzw. Änderungen des Prüfplans ohne vorherige schriftliche Genehmigung / zustimmende Bewertung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission vorgenommen werden dürfen – es sei denn, sie sind notwendig, um unmittelbare Gefahren für die Prüfungsteilnehmer abzuwenden oder wenn Änderungen sich nur auf logistische oder verwaltungstechnische Gesichtspunkte der klinischen Prüfung beziehen (z. B. Wechsel der Monitore, neue Telefonnummern) (siehe 4.5.2).
- 3.3.8 Die Festlegung, daß der Prüfer dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission unverzüglich Bericht erstatten sollte über:
- (a) Abweichungen vom Prüfplan bzw. Änderungen des Prüfplans, um unmittelbare Gefahren für die Prüfungsteilnehmer abzuwenden (siehe 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
  - (b) Änderungen, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Durchführung der klinischen Prüfung gefährden könnten (siehe 4.10.2).
  - (c) Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die zugleich schwerwiegend und unerwartet sind.
  - (d) Neue Informationen, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder die Durchführung der klinischen Prüfung gefährden könnten.
- 3.3.9 Die Gewährleistung, daß das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission den Prüfer / die Institution unverzüglich über folgendes schriftlich in Kenntnis setzt:
- (a) Seine / ihre prüfungsbezogenen Entscheidungen / Bewertungen.
  - (b) Die Gründe für seine / ihre Entscheidungen / Bewertungen.
  - (c) Die Vorgehensweise bei Widerspruch gegen seine / ihre Entscheidungen / Bewertungen.

### 3.4 Aufzeichnungen

Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte alle relevanten Aufzeichnungen (z. B. schriftliche Arbeitsanweisungen, Listen mit Angabe des Berufs und der Zugehörigkeit der Mitglieder, eingereichte Unterlagen, Sitzungsprotokolle sowie Korrespondenz) bis mindestens drei Jahre nach Abschluß der klinischen Prüfung aufbewahren und diese der / den zuständigen Behörde(n) auf Anfrage zur Verfügung stellen.

Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission kann von den Prüfern, Sponsoren oder zuständigen Behörden zur Überlassung seiner / ihrer schriftlichen Arbeitsanweisungen und Mitgliederlisten aufgefordert werden.

## 4. PRÜFER

### 4.1 Qualifikation des Prüfers und Prüfvereinbarungen

- 4.1.1 Ein Prüfer sollte durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung entsprechend qualifiziert sein, um die Verantwortung für die Durchführung der klinischen Prüfung zu übernehmen. Er sollte alle Qualifikationen, die durch die geltenden gesetzlichen Bestimmungen gefordert werden, vorweisen und sie anhand eines aktuellen Lebenslaufs und / oder anderer relevanter Unterlagen, die vom Sponsor, dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission und / oder der / den zuständigen Behörde(n) angefordert werden, nachweisen.
- 4.1.2 Der Prüfer sollte mit dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des / der Prüfpräparate(s), wie er im Prüfplan, in der aktuellen Prüferinformation, in der Gebrauchs- und Fachinformation sowie in weiteren vom Sponsor gelieferten Informationen beschrieben ist, umfassend vertraut sein.
- 4.1.3 Der Prüfer sollte die Gute Klinische Praxis (GCP) sowie die geltenden gesetzlichen Bestimmungen kennen und sie beachten.
- 4.1.4 Der Prüfer / die Institution sollte Monitoring und Audits durch den Sponsor sowie Inspektionen durch die zuständigen Behörden zulassen.
- 4.1.5 Der Prüfer sollte eine Liste der entsprechend qualifizierten Personen führen, an die er wichtige prüfungsbezogene Aufgaben delegiert hat.

### 4.2 Angemessene Ressourcen

- 4.2.1 Der Prüfer sollte (z. B. auf der Grundlage retrospektiver Daten) darlegen können, daß die erforderliche Anzahl geeigneter Prüfungsteilnehmer innerhalb des vereinbarten Zeitraums rekrutiert werden kann.
- 4.2.2 Der Prüfer sollte ausreichend Zeit haben, um die klinische Prüfung innerhalb des vereinbarten Prüfungszeitraums ordnungsgemäß durchzuführen und abzuschließen.
- 4.2.3 Dem Prüfer sollten für den vorgesehenen Prüfungszeitraum qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl und entsprechende Einrichtungen zur Verfügung stehen, damit die klinische Prüfung ordnungsgemäß und sicher durchgeführt werden kann.
- 4.2.4 Der Prüfer sollte sicherstellen, daß alle Personen, die an der klinischen Prüfung mitarbeiten, über den Prüfplan, das /die Prüfpräparat(e) sowie über ihre prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben ausreichend informiert sind.

## *ADDENDUM*

- 4.2.5 Der Prüfer ist für die Überwachung jeder Person oder Partei zuständig, an die der Prüfer prüfungsrelevante Aufgaben und Funktionen, die am Prüfzentrum durchgeführt werden, delegiert.

4.2.6 Wenn der Prüfer / die Institution die Dienste einer Person oder einer Partei bezüglich Durchführung prüfungsrelevanter Aufgaben und Funktionen beibehält, sollte der Prüfer / die Institution dafür sorgen, dass diese Person oder Partei für die Durchführung dieser prüfungsrelevanten Aufgaben und Funktionen qualifiziert ist, und er sollte Verfahren implementieren, um die Unversehrtheit der durchgeführten prüfungsrelevanten Aufgaben und Funktionen sowie aller generierten Daten sicherzustellen.

### **4.3 Medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer**

4.3.1 Ein qualifizierter Arzt (oder gegebenenfalls Zahnarzt), der als Prüfer oder Zweitprüfer an der klinischen Prüfung beteiligt ist, sollte für alle prüfungsbezogenen ärztlichen (oder zahnärztlichen) Entscheidungen verantwortlich sein.

4.3.2 Während und nach der Teilnahme eines Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung sollte der Prüfer / die Institution sicherstellen, daß ein Prüfungsteilnehmer bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen, einschließlich klinisch signifikanter Laborwerte, die mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehen, eine angemessene medizinische Versorgung erhält. Der Prüfer / die Institution sollten einen Prüfungsteilnehmer informieren, wenn er / sie eine interkurrente Erkrankung feststellt und eine medizinische Versorgung erforderlich ist.

4.3.3 Es wird empfohlen, daß der Prüfer den Hausarzt des Prüfungsteilnehmers über dessen Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert, falls der Prüfungsteilnehmer einen Hausarzt hat und mit dessen Benachrichtigung einverstanden ist.

4.3.4 Obwohl ein Prüfungsteilnehmer nicht verpflichtet ist, seine Gründe für den vorzeitigen Rücktritt von einer klinischen Prüfung mitzuteilen, sollte der Prüfer in angemessenem Maße versuchen, die Gründe herauszufinden, dabei jedoch die Rechte des Prüfungsteilnehmers in vollem Umfang respektieren.

### **4.4 Kommunikation mit dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission**

4.4.1 Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollte der Prüfer / die Institution die schriftliche und datierte Genehmigung / zustimmende Bewertung des IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission für den Prüfplan, das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung, aktualisierte Formblätter, die Unterlagen zur Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern (z. B. Zeitungsanzeigen) sowie alle weiteren schriftlichen Informationen, die den Prüfungsteilnehmern ausgehändigt werden sollen, vorliegen haben.

4.4.2 Als Teil des schriftlichen Antrags des Prüfers / der Institution an das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte der Prüfer / die Institution dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission eine aktuelle Fassung der Prüferinformation zur Verfügung stellen. Sofern die Prüferinformation während der klinischen Prüfung aktualisiert wird, sollte der Prüfer / die Institution dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission eine Kopie der aktualisierten Prüferinformation zukommen lassen.

4.4.3 Während der klinischen Prüfung sollte der Prüfer / die Institution dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission alle neu zu überprüfenden Unterlagen zur Verfügung stellen.

#### **4.5 Einhaltung des Prüfplans**

- 4.5.1 Der Prüfer / die Institution sollte die klinische Prüfung unter Einhaltung des mit dem Sponsor und - falls erforderlich - mit der / den zuständigen Behörde(n) vereinbarten Prüfplans durchführen, der vom IRB / von der unabhängigen Ethik-Kommission genehmigt / zustimmend bewertet wurde. Der Prüfer / die Institution sowie der Sponsor sollten den Prüfplan oder einen separaten Vertrag zur Bestätigung der Vereinbarung unterzeichnen.
- 4.5.2 Der Prüfer sollte keine Abweichungen vom Prüfplan bzw. Änderungen am Prüfplan ohne Zustimmung des Sponsors und vorherige Überprüfung sowie dokumentierte Genehmigung / zustimmende Bewertung der Änderung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission vornehmen - es sei denn, sie sind notwendig, um unmittelbare Gefahren für die Prüfungsteilnehmer abzuwenden oder wenn die Änderungen sich nur auf logistische bzw. verwaltungstechnische Gesichtspunkte der klinischen Prüfung beziehen (z. B. Wechsel der Monitore, neue Telefonnummern).
- 4.5.3 Der Prüfer oder eine von ihm benannte Person sollte jegliche Abweichung vom genehmigten Prüfplan dokumentieren und erläutern.
- 4.5.4 Der Prüfer kann ohne vorherige Genehmigung / zustimmende Bewertung durch das IRB / die unabhängige Ethikkommission vom Prüfplan abweichen oder eine Änderung am Prüfplan vornehmen, um unmittelbare Gefahren für die Prüfungsteilnehmer abzuwenden. Die vorgenommene Abweichung oder Veränderung sollte zusammen mit einer Begründung und - falls erforderlich - einem Vorschlag für eine Prüfplanänderung so schnell wie möglich folgenden Stellen vorgelegt werden:
- (a) dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission zur Überprüfung und Genehmigung / zustimmenden Bewertung,
  - (b) dem Sponsor zur Zustimmung
  - (c) der / den zuständigen Behörde(n), falls erforderlich.

#### **4.6 Prüfpräparat(e)**

- 4.6.1 Für das / die Prüfpräparat(e) im Prüfzentrum ist der Prüfer / die Institution verantwortlich.
- 4.6.2 Soweit zulässig / erforderlich, kann / sollte der Prüfer / die Institution seine / ihre Verantwortung für das / die Prüfpräparat(e) am Prüfzentrum ganz oder teilweise an einen geeigneten Apotheker oder eine andere geeignete Person übertragen, die der Aufsicht des Prüfers / der Institution untersteht.
- 4.6.3 Der Prüfer / die Institution und / oder ein Apotheker bzw. eine andere geeignete, vom Prüfer / von der Institution benannte Person sollten über die Lieferung des / der Prüfpräparate(s) an das Prüfzentrum, den im Prüfzentrum vorhandenen Bestand, die Verwendung durch die einzelnen Prüfungsteilnehmer sowie über die Rückgabe der unbenutzten Prüfpräparate an den Sponsor oder deren Entsorgung Aufzeichnungen führen. Diese Aufzeichnungen sollten Angaben über Datum, Menge, Chargenbezeichnung, Verfalldatum (falls zutreffend) sowie die eindeutigen Codenummern enthalten, die dem / den Prüfpräparat(en) und den Prüfungsteilnehmern zugewiesen wurden. Die Prüfer sollten Aufzeichnungen führen, die ausreichend dokumentieren, daß den Prüfungsteilnehmern die

im Prüfplan vorgeschriebenen Dosen verabreicht wurden. Diese Aufzeichnungen sollten mit allen vom Sponsor erhaltenen Lieferscheinen abgeglichen werden.

- 4.6.4 Das / die Prüfpräparat(e) sollte(n) gemäß Vorgabe des Sponsors (siehe 5.13.2 und 5.14.3) und gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen gelagert werden.
- 4.6.5 Der Prüfer sollte sicherstellen, daß das / die Prüfpräparat(e) nur gemäß dem genehmigten Prüfplan verwendet wird / werden.
- 4.6.6 Der Prüfer oder eine vom Prüfer / von der Institution benannte Person sollte jedem Prüfungsteilnehmer die korrekte Verwendung des / der Prüfpräparate(s) erläutern und in regelmäßigen, der klinischen Prüfung angemessenen Abständen überprüfen, ob jeder Prüfungsteilnehmer die Anweisungen richtig befolgt.

#### **4.7 Randomisierungsverfahren und Entblindung**

Der Prüfer sollte - sofern zutreffend - die Randomisierungsverfahren der klinischen Prüfung einhalten und gewährleisten, daß der Code nur gemäß Prüfplan gebrochen wird. Handelt es sich bei der klinischen Prüfung um einen Blindversuch, sollte der Prüfer jede vorzeitige Entblindung des / der Prüfpräparate(s) (z. B. versehentliche Entblindung, Entblindung wegen eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses) unverzüglich dokumentieren und dem Sponsor erläutern.

#### **4.8 Einwilligungserklärung der Prüfungsteilnehmer**

- 4.8.1 Beim Einholen sowie bei der Dokumentation der Einwilligungserklärung der Prüfungsteilnehmer nach vorheriger Aufklärung sollte sich der Prüfer an die geltenden gesetzlichen Bestimmungen, an GCP und die ethischen Grundsätze halten, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben. Vor Beginn der klinischen Prüfung sollte dem Prüfer die schriftliche Genehmigung / zustimmende Bewertung des IRBs / der unabhängigen Ethik-Kommission für das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung und alle weiteren schriftlichen Informationen für die Prüfungsteilnehmer vorliegen.
- 4.8.2 Das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung und alle weiteren schriftlichen Informationen für die Prüfungsteilnehmer sollten überarbeitet werden, sobald wichtige neue Informationen bekannt werden, die für die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers relevant sein könnten. Jedes überarbeitete Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung und jede neue schriftliche Information sollten vor ihrer Verwendung vom IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission genehmigt / zustimmend bewertet werden. Der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter sollte rechtzeitig informiert werden, wenn neue Informationen vorliegen, die für die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers zur weiteren Teilnahme an der klinischen Prüfung relevant sein könnten. Die Mitteilung dieser Informationen sollte dokumentiert werden.
- 4.8.3 Weder der Prüfer noch die an der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeiter sollten einen Prüfungsteilnehmer zur Teilnahme bzw. zur weiteren Teilnahme an einer klinischen Prüfung zwingen oder unangemessen beeinflussen.
- 4.8.4 Die mündlichen und schriftlichen Informationen zur klinischen Prüfung, einschließlich des Formblatts zur schriftlichen Einwilligungserklärung, sollten keine Formulierungen enthalten,



die dazu führen, daß der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter auf seine gesetzlich festgelegten Rechte verzichtet oder diesen Anschein erweckt oder die den Prüfer, die Institution, den Sponsor bzw. deren Beauftragte von ihrer Haftung bei Fahrlässigkeit entbinden oder diesen Anschein erwecken.

- 4.8.5 Der Prüfer oder eine von ihm benannte Person sollte den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter, sofern der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, seine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, über alle relevanten Gesichtspunkte der klinischen Prüfung in vollem Umfang informieren, einschließlich der durch das IRB / die unabhängige Ethikkommission genehmigten / zustimmend bewerteten schriftlichen Informationen.
- 4.8.6 Die mündlichen und schriftlichen Informationen über die klinische Prüfung, einschließlich des Formblatts zur schriftlichen Einwilligungserklärung, sollten möglichst ohne Verwendung von Fachausdrücken formuliert werden und für den Prüfungsteilnehmer bzw. seinen gesetzlichen Vertreter und gegebenenfalls den unparteiischen Zeugen verständlich sein.
- 4.8.7 Vor dem Einholen der Einwilligungserklärung des Prüfungsteilnehmers nach dessen vorheriger Aufklärung sollte der Prüfer oder eine von ihm benannte Person dem Prüfungsteilnehmer bzw. seinem gesetzlichen Vertreter genügend Zeit und Gelegenheit geben, sich nach Einzelheiten der klinischen Prüfung zu erkundigen und sich für oder gegen eine Teilnahme an der klinischen Prüfung zu entscheiden. Alle Fragen zur klinischen Prüfung sollten zur Zufriedenheit des Prüfungsteilnehmers bzw. seines gesetzlichen Vertreters beantwortet werden.
- 4.8.8 Vor der Teilnahme eines Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung sollte das Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung vom Prüfungsteilnehmer bzw. seinem gesetzlichen Vertreter und von der Person, die das Aufklärungsgespräch geführt hat, eigenhändig datiert und unterzeichnet werden.
- 4.8.9 Sofern ein Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter nicht lesen kann, sollte ein unparteiischer Zeuge während des Aufklärungsgespräches anwesend sein. Nachdem die schriftliche Einwilligungserklärung und alle weiteren den Prüfungsteilnehmern auszuhändigenden, schriftlichen Informationen vorgelesen und dem Prüfungsteilnehmer bzw. seinem gesetzlichen Vertreter erläutert worden sind und der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter mündlich in die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung eingewilligt und – falls er dazu in der Lage ist – die schriftliche Einwilligungserklärung eigenhändig datiert und unterzeichnet hat, sollte der unparteiische Zeuge die Einwilligungserklärung eigenhändig datieren und unterzeichnen. Durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestätigt der unparteiische Zeuge, daß die Informationen in der Einwilligungserklärung sowie alle weiteren schriftlichen Informationen dem Prüfungsteilnehmer bzw. seinem gesetzlichen Vertreter umfassend erläutert und offensichtlich verstanden wurden und daß der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter nach der Aufklärung freiwillig eingewilligt hat.
- 4.8.10 Im Aufklärungsgespräch und in der schriftlichen Einwilligungserklärung sowie in allen weiteren den Prüfungsteilnehmern auszuhändigenden schriftlichen Informationen sollte folgendes erläutert werden:

(a) daß die klinische Prüfung Teil eines Forschungsvorhabens ist.

- (b) der Zweck der klinischen Prüfung.
- (c) die Behandlung(en) während der klinischen Prüfung und die Wahrscheinlichkeit für eine randomisierte Zuteilung zu einer Behandlung.
- (d) die einzuhaltende Vorgehensweise bei der klinischen Prüfung, einschließlich aller invasiven Verfahren.
- (e) die Verpflichtungen des Prüfungsteilnehmers.
- (f) die experimentellen Gesichtspunkte der klinischen Prüfung.
- (g) die nach vorliegendem Kenntnisstand vorhersehbaren Risiken oder Unannehmlichkeiten für den Prüfungsteilnehmer und - falls zutreffend - für einen Embryo, Fötus oder gestillten Säugling.
- (h) der nach vorliegendem Kenntnisstand zu erwartende Nutzen. Sofern für den Prüfungsteilnehmer kein klinischer Nutzen zu erwarten ist, sollte er darauf aufmerksam gemacht werden.
- (i) alternative Behandlungen oder Behandlungsverfahren, die dem Prüfungsteilnehmer zur Verfügung stehen, sowie deren wesentliche, potentielle Nutzen und Risiken.
- (j) die Entschädigung und / oder Behandlung, die dem Prüfungsteilnehmer im Falle einer mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Schädigung zur Verfügung stehen.
- (k) Sofern zutreffend, das vorgesehene, in Raten an den Prüfungsteilnehmer zu zahlende Entgelt für die Teilnahme an der klinischen Prüfung.
- (l) Sofern zutreffend, die zu erwartenden Auslagen des Prüfungsteilnehmers durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung.
- (m) daß die Teilnahme an der klinischen Prüfung freiwillig ist und daß der Prüfungsteilnehmer seine Teilnahme jederzeit verweigern oder aus der klinischen Prüfung ausscheiden kann, ohne daß ihm dadurch Nachteile entstehen oder er Vorteile verzichtet, auf die er ansonsten Anspruch hat.
- (n) daß dem / den Monitor(en), dem / den Auditor(en), dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission sowie der / den zuständigen Behörde(n) in dem gemäß geltender gesetzlicher Bestimmungen zulässigen Maße direkter Zugang zu den medizinischen Originalaufzeichnungen des Prüfungsteilnehmers zur Überprüfung der klinischen Prüfverfahren und / oder der Daten gewährt wird, ohne dabei die Vertraulichkeit der Daten des Prüfungsteilnehmers zu verletzen, und daß der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter durch Unterzeichnung einer schriftlichen Einwilligungserklärung den Zugang zu seinen Daten gestattet.
- (o) daß die Aufzeichnungen, anhand derer der Prüfungsteilnehmer identifiziert werden kann, vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen, sofern dies nicht durch die geltenden Gesetze anders geregelt ist. Falls die Ergebnisse der klinischen Prüfung veröffentlicht werden, bleibt die Identität des Prüfungsteilnehmers vertraulich.

- (p) daß der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter rechtzeitig informiert wird, falls Informationen bekannt werden, die für die Bereitschaft des Prüfungsteilnehmers zur weiteren Teilnahme an der klinischen Prüfung relevant sein könnten.
  - (q) die Personen, an die man sich bezüglich weiterer Informationen zur klinischen Prüfung und zu den Rechten der Prüfungsteilnehmer wenden soll, sowie diejenigen, zu denen man im Falle einer mit der klinischen Prüfung im Zusammenhang stehenden Schädigung Verbindung aufnehmen sollte.
  - (r) die vorhersehbaren Umstände und / oder Gründe, bei deren Eintreten die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung beendet werden kann.
  - (s) Die voraussichtliche Dauer der Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung.
  - (t) Die ungefähre Anzahl der Prüfungsteilnehmer.
- 4.8.11 Vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung sollte der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter eine Ausfertigung der unterzeichneten und datierten schriftlichen Einwilligungserklärung sowie alle weiteren für die Prüfungsteilnehmer bereitgestellten schriftlichen Informationen erhalten. Solange ein Prüfungsteilnehmer an der klinischen Prüfung teilnimmt, sollte er bzw. sein gesetzlicher Vertreter eine Kopie der datierten und unterzeichneten, aktualisierten Einwilligungserklärung sowie eine Kopie aller Änderungen der schriftlichen Informationen für die Prüfungsteilnehmer erhalten.
- 4.8.12 Sofern eine (therapeutische oder nichttherapeutische) klinische Prüfung Prüfungsteilnehmer einbezieht, die nur mit der Einwilligung ihrer gesetzlichen Vertreter in die klinische Prüfung eingeschlossen werden können (z. B. Minderjährige oder Patienten mit schwerer Demenz), dann sollte der Prüfungsteilnehmer in einem seiner Auffassungsgabe entsprechenden Maße über die klinische Prüfung informiert werden und - falls er dazu in der Lage ist - die schriftliche Einwilligungserklärung eigenhändig datieren und unterzeichnen.
- 4.8.13 Mit Ausnahme der in 4.8.14 beschriebenen Umstände sollte eine nichttherapeutische klinische Prüfung (d. h. eine klinische Prüfung, bei der kein unmittelbarer klinischer Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zu erwarten ist) nur mit Prüfungsteilnehmern durchgeführt werden, die ihre Einwilligung persönlich erteilen und die schriftliche Einwilligungserklärung eigenhändig datieren und unterzeichnen.
- 4.8.14 Nichttherapeutische klinische Prüfungen können bei Prüfungsteilnehmern mit Einwilligung ihrer gesetzlichen Vertreter durchgeführt werden, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt sind:
- (a) Die Zielsetzungen der klinischen Prüfung lassen sich nicht mittels einer klinischen Prüfung an Teilnehmern erreichen, die persönlich eine Einwilligungserklärung abgeben können.
  - (b) Die vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer sind gering.
  - (c) Negative Auswirkungen auf das Wohl des Prüfungsteilnehmers sind auf ein Mindestmaß beschränkt und gering.
  - (d) Die klinische Prüfung ist gesetzlich nicht verboten.

- (e) Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission wird ausdrücklich um Genehmigung / zustimmende Bewertung des Einschlusses solcher Prüfungsteilnehmer ersucht, und die schriftliche Genehmigung / zustimmende Bewertung schließt diesen Gesichtspunkt ausdrücklich ein.

Abgesehen von gerechtfertigten Ausnahmen sollten klinische Prüfungen dieser Art mit Patienten durchgeführt werden, die an einer Krankheit oder an Beschwerden leiden, für deren Behandlung das Prüfpräparat vorgesehen ist. Teilnehmer an diesen klinischen Prüfungen sollten besonders engmaschig überwacht und ausgeschlossen werden, falls die klinische Prüfung sie allem Anschein nach übermäßig belastet.

- 4.8.15 In Notfällen, wenn eine vorherige Einwilligung des Prüfungsteilnehmers nicht möglich ist, sollte die Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters, sofern anwesend, eingeholt werden. Wenn eine vorherige Einwilligung des Prüfungsteilnehmers nicht möglich und sein gesetzlicher Vertreter nicht erreichbar ist, sollten für den Einfluß des Prüfungsteilnehmers Maßnahmen vorgesehen sein, die im Prüfplan und / oder an anderer Stelle beschrieben sind und für die eine dokumentierte Genehmigung / zustimmende Bewertung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission vorliegt, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohl des Prüfungsteilnehmers zu schützen und die Einhaltung der geltenden gesetzlichen Bestimmungen zu gewährleisten. Der Prüfungsteilnehmer bzw. sein gesetzlicher Vertreter sollte so schnell wie möglich über die klinische Prüfung informiert werden und seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme erteilen. Gegebenenfalls (siehe 4.8.10) sollten ergänzende Einwilligungen von anderer Seite eingeholt werden.

## 4.9 Aufzeichnungen und Berichte

### *ADDENDUM*

- 4.9.0 Der Prüfer / die Institution sollte ausreichende und genaue Quelldokumente und eine Prüfungsdokumentation führen, die alle einschlägigen Beobachtungen zu jedem Prüfungsteilnehmer des Prüfzentrums enthalten. Quelldaten sollten zurechenbar, lesbar, zeitgleich, original, genau und vollständig sein. Änderungen an Quelldaten sollten nachvollziehbar sein, sollten den ursprünglichen Eintrag nicht verdecken und sollten ggf. (z.B. über einen Audit-Trail) erläutert werden.
- 4.9.1 Der Prüfer sollte die Genauigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität der Daten gewährleisten, die in den Prüfbogen und in allen geforderten Berichten an den Sponsor weitergeleitet werden.
- 4.9.2 Die im Prüfbogen dokumentierten Daten, die aus den Originalunterlagen stammen, sollten mit den Originalunterlagen übereinstimmen. Unstimmigkeiten sollten erklärt werden.
- 4.9.3 Alle Änderungen oder Korrekturen an einem Prüfbogen sollten mit Datum, Initialen und (falls erforderlich) mit einer Erklärung versehen sein und den Originaleintrag nicht verdecken (d. h. jeder Vorgang muß nachvollziehbar sein). Dies gilt sowohl für schriftliche als auch für elektronisch vorgenommene Änderungen oder Korrekturen (siehe 5.18.4 (n)). Die Sponsoren sollten den Prüfern und / oder den von den Prüfern benannten Vertretern Anleitungen zur Durchführung solcher Korrekturen zur Verfügung stellen. Die Sponsoren sollten schriftliche Arbeitsanweisungen haben, um zu gewährleisten, daß die Änderungen oder Korrekturen in

den Prüfbogen, die durch die von den Sponsoren benannten Vertreter vorgenommen wurden, dokumentiert werden, erforderlich sind und vom Prüfer gebilligt werden. Der Prüfer sollte Aufzeichnungen über Änderungen und Korrekturen aufbewahren.

- 4.9.4 Der Prüfer / die Institution sollte die Prüfungsunterlagen führen und aufbewahren - wie unter "Essentielle Dokumente für die Durchführung einer klinischen Prüfung" (siehe 8.) angegeben und durch die geltenden gesetzlichen Bestimmungen vorgeschrieben. Der Prüfer / die Institution sollte Maßnahmen ergreifen, um eine versehentliche oder vorzeitige Vernichtung dieser Unterlagen zu verhindern.
- 4.9.5 Essentielle Dokumente sollten mindestens bis zwei Jahre nach der letzten Genehmigung eines Zulassungsantrags in einer ICH-Region aufbewahrt werden und solange, bis keine schwebenden oder in Erwägung gezogenen Zulassungsanträge in einer ICH-Region mehr vorliegen, oder bis zum Ablauf von mindestens zwei Jahren nach der formellen Einstellung der klinischen Entwicklung des Prüfpräparates. Diese Unterlagen sollten jedoch für eine längere Zeit aufbewahrt werden, falls dies aufgrund der geltenden gesetzlichen Bestimmungen oder gemäß einer Vereinbarung mit dem Sponsor gefordert wird. Der Sponsor ist dafür verantwortlich, den Prüfer / die Institution zu informieren, wenn diese Unterlagen nicht länger aufbewahrt werden müssen (siehe 5.5.12).
- 4.9.6 Die finanziellen Gesichtspunkte der klinischen Prüfung sollten in einer Vereinbarung zwischen dem Sponsor und dem Prüfer / der Institution dokumentiert sein.
- 4.9.7 Auf Ersuchen des Monitors, Auditors, des IRBs / der unabhängigen Ethik-Kommission oder der zuständigen Behörde(n) sollte der Prüfer / die Institution alle geforderten prüfungsbezogenen Aufzeichnungen für den direkten Zugang zur Verfügung stellen.

#### **4.10 Berichte zum Fortgang der klinischen Prüfung**

- 4.10.1 Der Prüfer sollte dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission jährlich oder - falls vom IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission gefordert - auch häufiger eine schriftliche Zusammenfassung des Standes der klinischen Prüfung vorlegen.
- 4.10.2 Der Prüfer sollte dem Sponsor, dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission (siehe 3.3.8) und gegebenenfalls der Institution unverzüglich jede Änderung schriftlich berichten, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und / oder die Durchführung der klinischen Prüfung beeinträchtigen könnte.

#### **4.11 Meldung von unerwünschten Ereignissen**

- 4.11.1 Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) sollten dem Sponsor unverzüglich gemeldet werden, es sei denn, es handelt sich um SUEs, die im Prüfplan oder in einem anderen Dokument (z. B. der Prüferinformation) nicht als unverzüglich meldepflichtig ausgewiesen sind. Auf diese Sofortmeldung sollte schnellstmöglich ein eingehender schriftlicher Bericht folgen. In der Sofortmeldung sowie in den Folgeberichten sollten die Prüfungsteilnehmer nicht mit ihren Namen und / oder Adressen, sondern anhand der eindeutigen, den Prüfungsteilnehmern zugewiesenen Codenummern identifiziert werden. Der Prüfer sollte ebenso die geltenden gesetzlichen Bestimmungen in bezug auf die

Meldung unerwarteter und schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen an die zuständige(n) Behörde(n) und das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission einhalten.

- 4.11.2 Unerwünschte Ereignisse und / oder anomale Laborwerte, die im Prüfplan als kritisch für die Bewertung der Sicherheit genannt werden, sollten dem Sponsor gemäß den für die Meldung geltenden Bestimmungen sowie innerhalb des vom Sponsor im Prüfplan festgelegten Zeitraums berichtet werden.
- 4.11.3 Bei der Meldung von Todesfällen sollte der Prüfer dem Sponsor und dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission alle zusätzlich angeforderten Informationen (z. B. Autopsieberichte und medizinische Abschlußberichte) zur Verfügung stellen.

#### **4.12 Vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung einer klinischen Prüfung**

Wenn die klinische Prüfung aus irgendeinem Grund vorzeitig beendet oder unterbrochen wird, sollte der Prüfer / die Institution die Prüfungsteilnehmer unverzüglich informieren, die angemessene Therapie und Nachbeobachtung der Prüfungsteilnehmer gewährleisten und – sofern aufgrund der geltenden gesetzlichen Bestimmungen erforderlich – die zuständige(n) Behörde(n) davon in Kenntnis setzen. Darüber hinaus gilt:

- 4.12.1 Falls der Prüfer eine klinische Prüfung ohne vorherige Zustimmung des Sponsors beendet oder unterbricht, sollte der Prüfer – soweit zutreffend – die Institution benachrichtigen. Der Prüfer / die Institution sollte unverzüglich den Sponsor und das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission davon in Kenntnis setzen und dem Sponsor sowie dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission eine eingehende schriftliche Erklärung zur Beendigung bzw. Unterbrechung der klinischen Prüfung vorlegen.
- 4.12.2 Falls der Sponsor eine klinische Prüfung beendet oder unterbricht (siehe 5.21), sollte der Prüfer unverzüglich – soweit zutreffend – die Institution benachrichtigen. Der Prüfer / die Institution sollte unverzüglich das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission davon in Kenntnis setzen und dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission eine eingehende schriftliche Erklärung zur Beendigung bzw. Unterbrechung der klinischen Prüfung vorlegen.
- 4.12.3 Wenn die Genehmigung / zustimmende Bewertung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission zurückgenommen bzw. ausgesetzt wird (siehe 3.1.2 und 3.3.9), sollte der Prüfer – soweit zutreffend – die Institution benachrichtigen. Der Prüfer / die Institution sollte unverzüglich den Sponsor davon in Kenntnis setzen und ihm eine eingehende schriftliche Erklärung zur Beendigung bzw. Unterbrechung der klinischen Prüfung vorlegen.

#### **4.13 Abschlußbericht(e) des Prüfers**

Bei Abschluß der klinischen Prüfung sollte der Prüfer – soweit zutreffend – die Institution benachrichtigen. Der Prüfer / die Institution sollte dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission eine Zusammenfassung des Ausgangs der klinischen Prüfung sowie der / den zuständigen Behörde(n) alle angeforderten Berichte vorlegen.

## **5. SPONSOR**

## ADDENDUM

### 5.0 Qualitätsmanagement

Der Sponsor sollte ein System implementieren, um die Qualität in allen Phasen des klinischen Prüfungsprozesses zu managen.

Die Sponsoren sollten Aktivitäten für die klinische Prüfung im Fokus haben, die für die Gewährleistung des Schutzes der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse unerlässlich sind. Das Qualitätsmanagement umfasst die Konzeption effizienter Prüfpläne sowie von Werkzeugen und Verfahren für die Datenerfassung und -verarbeitung ebenso wie die Sammlung von Informationen, die für Entscheidungsfindungen essentiell sind.

Die Methoden zur Gewährleistung und Kontrolle der klinischen Prüfungsqualität sollten in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken und der Bedeutung der gesammelten Informationen stehen. Der Sponsor sollte sicherstellen, dass alle Aspekte der klinischen Prüfung operativ machbar sind und sollte unnötige Komplexität, Verfahren und Datenerfassung vermeiden. Prüfpläne, Prüfbögen (CRFs) und andere operative Dokumente sollten klar, prägnant und konsistent sein.

Das Qualitätsmanagementsystem sollte einen risikobasierten Ansatz verwenden, wie unten beschrieben.

#### 5.0.1 Kritische Prozess- und Datenidentifikation

Während der Prüfplanentwicklung sollte der Sponsor diejenigen Prozesse und Daten identifizieren, die für den Schutz der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse von entscheidender Bedeutung sind.

#### 5.0.2 Risikoidentifizierung

Der Sponsor sollte Risiken für kritische Prozesse und Daten der klinischen Prüfung identifizieren. Risiken sollten sowohl auf Systemebene (z. B. Standardarbeitsanweisungen, EDV-gestützte Systeme, Personal) als auch auf der Ebene der klinischen Prüfung (z. B. Design der klinischen Prüfung, Datenerfassung, informiertes Einwilligungsverfahren) berücksichtigt werden.

#### 5.0.3 Risikobewertung

Der Sponsor sollte die identifizierten Risiken anhand bestehender Risikokontrollen bewerten, indem er Folgendes berücksichtigt:

- (a) Die Wahrscheinlichkeit von auftretenden Fehlern.
- (b) Das Ausmaß der Feststellbarkeit dieser Fehler.
- (c) Die Auswirkungen solcher Fehler auf den Schutz der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse.

#### 5.0.4 Risikokontrolle

Der Sponsor sollte entscheiden, welche Risiken zu reduzieren und / oder welche Risiken zu akzeptieren sind. Der Ansatz, mit dem das Risiko auf ein akzeptables Maß reduziert wird, sollte im Verhältnis zur Bedeutung des Risikos stehen. Maßnahmen zur Risikominderung können in Prüfplandesign und -implementierung, in Monitoringpläne, in Vereinbarungen zwischen Parteien (mit der Definition von Rollen und Verantwortlichkeiten), in systematische Schutzmaßnahmen zur Einhaltung von Standardarbeitsanweisungen sowie in Schulungen in Prozessen und Verfahren einbezogen werden.

Vordefinierte Qualitätstoleranzgrenzen sollten unter Berücksichtigung der medizinischen und statistischen Merkmale der Variablen sowie des statistischen Designs der klinischen Prüfung festgelegt werden, um systematische Probleme zu erkennen, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse beeinträchtigen können. Die Erkennung von Abweichungen von den vorgegebenen Toleranzgrenzen sollte eine Untersuchung auslösen, um festzustellen, ob eine Maßnahme erforderlich ist.

#### 5.0.5 Risikokommunikation

Der Sponsor sollte die Qualitätsmanagementaktivitäten dokumentieren. Der Sponsor sollte Qualitätsmanagementaktivitäten denjenigen kommunizieren, die an solchen Aktivitäten beteiligt sind oder davon betroffen sind, um die Risikobetrachtung und die kontinuierliche Verbesserung während der Durchführung der klinischen Prüfung zu erleichtern.

#### 5.0.6 Risikobericht

Der Sponsor sollte in regelmäßigen Abständen die Maßnahmen zur Risikokontrolle überprüfen, um festzustellen, ob die implementierten Maßnahmen des Qualitätsmanagements unter Berücksichtigung der neuen Kenntnisse und Erfahrungen weiterhin wirksam und relevant sind.

#### 5.0.7 Risikoberichterstattung

Der Sponsor sollte den in der klinischen Prüfung implementierten Qualitätsmanagementansatz beschreiben und wichtige Abweichungen von den vorgegebenen Qualitätstoleranzgrenzen und Abhilfemaßnahmen im klinischen Prüfungsbericht (ICH E3, Abschnitt 9.6 Datenqualitätssicherung) zusammenfassen.

### 5.1 Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle

- 5.1.1 Der Sponsor ist für die Einrichtung und Aufrechterhaltung von Systemen zur Qualitätssicherung und -kontrolle begleitet von schriftlichen SOPs verantwortlich, um zu gewährleisten, daß die klinischen Prüfungen gemäß Prüfplan, GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt und daß die Daten dementsprechend erhoben , dokumentiert (aufgezeichnet) und berichtet werden.
- 5.1.2 Der Sponsor muß die Zustimmung aller beteiligter Parteien erlangen, um den direkten Zugang (siehe "Direkter Zugang") zu allen an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfzentren, Originaldaten / -dokumenten und Berichten zum Zweck der Durchführung von Monitoring und Audits durch den Sponsor sowie von Inspektionen durch in- und ausländische Behörden sicherzustellen.
- 5.1.3 Die Qualitätskontrolle sollte für jeden Schritt des Umgangs mit Daten gelten, um zu gewährleisten, daß alle Daten zuverlässig sind und korrekt verarbeitet wurden.
- 5.1.4 Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfer / Institution sowie anderen an der klinischen Prüfung beteiligten Parteien sollten schriftlich entweder als Teil des Prüfplans oder in einem separaten Vertrag getroffen werden.

### 5.2 Auftragsforschungsinstitut (CRO, *Contract Research Organization*)

- 5.2.1 Ein Sponsor kann seine prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben ganz oder teilweise einem Auftragsforschungsinstitut übertragen. Letztendlich liegt die Verantwortung für die



Qualität und Glaubwürdigkeit der Prüfungsdaten stets beim Sponsor. Das Auftragsforschungsinstitut sollte ein System für Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung einrichten.

- 5.2.2 Alle prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben, die einem Auftragsforschungsinstitut übertragen und von diesem übernommen werden, sollten schriftlich festgelegt werden.

## **ADDENDUM**

Der Sponsor sollte die Aufsicht über alle in seinem Auftrag durchgeführten prüfungsrelevanten Aufgaben und Funktionen gewährleisten, einschließlich prüfungsrelevanter Aufgaben und Funktionen, die von dem von ihm beauftragten Auftragsforschungsinstitut (CRO) an eine andere Partei weitergegeben werden.

- 5.2.3 Alle prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben, die einem Auftragsforschungsinstitut nicht ausdrücklich übertragen und von diesem nicht übernommen werden, fallen weiterhin in den Verantwortungsbereich des Sponsors.

- 5.2.4 Alle in dieser Leitlinie vorhandenen Verweise auf einen Sponsor gelten in dem Umfang auch für ein Auftragsforschungsinstitut, in dem es die prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben eines Sponsors übernommen hat.

### **5.3 Medizinisches Fachwissen**

Der Sponsor sollte entsprechend qualifiziertes medizinisches Personal benennen, das bei prüfungsbezogenen medizinischen Fragen oder Problemen für eine Beratung kurzfristig zur Verfügung steht. Falls erforderlich, können auch externe Berater für diesen Zweck herangezogen werden.

### **5.4 Prüfdesign**

- 5.4.1 Der Sponsor sollte in allen Stadien der klinischen Prüfung – von der Konzeption des Prüfplans und der Prüfbogen sowie der Planung der Auswertung bis hin zur statistischen Auswertung und zur Erstellung der /des Zwischen- und Abschlußberichte(s) der klinischen Prüfung qualifiziertes Personal (z. B. Biometriker, klinische Pharmakologen und Ärzte) den Erfordernissen entsprechend einsetzen.

- 5.4.2 Zur weiteren Orientierung: siehe 6. Prüfplan sowie Prüfplanänderung(en), *ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports* sowie weitere relevante ICH-Empfehlungen zu Prüfdesign, Prüfplan und Durchführung.

### **5.5 Prüfungsmanagement, Umgang mit Daten sowie Aufbewahrung von Unterlagen**

- 5.5.1 Der Sponsor sollte qualifizierte Personen zur Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfung insgesamt, zum Umgang mit den Daten und zu deren Überprüfung, zur Durchführung statistischer Analysen sowie zur Erstellung der klinischen Prüfungsberichte einsetzen.

- 5.5.2 Der Sponsor kann die Einrichtung eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees (IDMC), in Erwägung ziehen, das in Abständen den Fortgang einer klinischen Prüfung –

einschließlich der Sicherheitsdaten und der Hauptzielparameter für die Wirksamkeit – bewertet und dem Sponsor die Fortführung, Änderung oder den Abbruch einer klinischen Prüfung empfiehlt. Das IDMC sollte schriftliche Verfahrensregeln festlegen und bei allen Sitzungen Protokoll führen.

5.5.3 Bei Einsatz von EDV-Systemen zur elektronischen Verarbeitung und / oder von Systemen zur elektronischen Fernübertragung der Prüfungsdaten sollte der Sponsor:

- (a) gewährleisten und dokumentieren, daß die elektronischen Datenverarbeitungssysteme den vom Sponsor festgelegten Anforderungen bezüglich Vollständigkeit, Genauigkeit, Zuverlässigkeit und gleichbleibender Leistung (d. h. Validierung) entsprechen.

#### **ADDENDUM**

Der Sponsor sollte seinen Ansatz für die Validierung solcher Systeme auf eine Risikobewertung stützen, die die beabsichtigte Nutzung des Systems und das Potenzial des Systems zur Beeinflussung des Schutzes der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse berücksichtigt

- (b) SOPs für den Einsatz dieser Systeme bereitstellen.

#### **ADDENDUM**

Die Standardverfahrensanweisungen (SOPs) sollten Systemeinstellung, -installation und -verwendung umfassen. Die SOPs sollten die Systemvalidierung und -funktionsüberprüfung, die Datenerfassung und -bearbeitung, die Systemwartung, Systemsicherheitsmaßnahmen, Änderungskontrollen, die Datensicherung, die Systemwiederherstellung, Planungen für Notfälle und die Stilllegung beschreiben. Die Verantwortlichkeiten des Sponsors, der Prüfer und anderer Parteien hinsichtlich der Verwendung dieser computergestützten Systeme sollten klar sein, und die Benutzer sollten in ihrer Verwendung ausgebildet werden.

- (c) gewährleisten, daß die Systeme so konzipiert sind, daß Änderungen an den Daten nur möglich sind, wenn diese Änderungen dokumentiert werden und bereits eingegebene Daten nicht gelöscht werden können (d. h. Führung eines Audit-, Daten- bzw. Edit-Trails).
- (d) ein Sicherheitssystem bereitstellen, das den unbefugten Zugriff auf die Daten durch unbefugte Personen verhindert.
- (e) eine Liste der Personen führen, die zur Änderung von Daten autorisiert sind (siehe 4.1.5 und 4.9.3).
- (f) eine angemessene Datensicherung durchführen.
- (g) eine Blindversuchsanordnung absichern, falls vorhanden (z. B. die Verblindung während der Dateneingabe und -verarbeitung aufrechterhalten).

#### **ADDENDUM**

- (h) die Integrität der Daten sicherstellen, einschließlich aller Daten, die den Kontext, den Inhalt und die Struktur beschreiben. Dies ist besonders wichtig, wenn Änderungen an den EDV-Systemen vorgenommen werden, wie z. B. Software-Upgrades oder Migration von Daten.

- 5.5.4 Falls Daten bei der Bearbeitung transformiert werden, sollte es immer möglich sein, die Originaldaten und -beobachtungen mit den verarbeiteten Daten zu vergleichen.
- 5.5.5 Der Sponsor sollte einen eindeutigen Code zur Identifizierung der Prüfungsteilnehmer (siehe Glossar: "Identifizierungscode") verwenden, der eine Identifizierung aller berichteten Daten jedes Prüfungsteilnehmers ermöglicht.
- 5.5.6 Der Sponsor bzw. andere Personen, in deren Besitz sich die Daten befinden, sollten alle sponsorspezifischen essentiellen Dokumente über die klinische Prüfung aufbewahren (siehe 8. Essentielle Dokumente für die Durchführung einer klinischen Prüfung).
- 5.5.7 Der Sponsor sollte alle sponsorspezifischen essentiellen Dokumente gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen der Länder aufbewahren, in denen das Produkt zugelassen ist und / oder in denen der Sponsor die Zulassung zu beantragen beabsichtigt.
- 5.5.8 Falls der Sponsor die klinische Entwicklung eines Prüfpräparates einstellt (d. h. für eine oder alle Indikationen, Arten der Anwendung, Darreichungsformen oder Dosierungen), sollte der Sponsor alle sponsorspezifischen essentiellen Dokumente bis mindestens zwei Jahre nach der formellen Einstellung bzw. in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen aufbewahren.
- 5.5.9 Falls der Sponsor die klinische Entwicklung eines Prüfpräparates einstellt, sollte der Sponsor alle Prüfer / Institutionen und alle zuständigen Behörden davon in Kenntnis setzen.
- 5.5.10 Jegliche Übertragung der Eigentumsrechte an den Daten sollte der / den zuständigen Behörde(n) gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen gemeldet werden.
- 5.5.11 Sponsorspezifische essentielle Dokumente sollten bis mindestens zwei Jahre nach der letzten Genehmigung eines Zulassungsantrags in einer ICH-Region aufbewahrt werden und solange, bis keine schwebenden oder in Erwägung gezogenen Zulassungsanträge in einer ICH-Region mehr vorliegen, oder bis mindestens zwei Jahre nach der formellen Einstellung der klinischen Entwicklung des Prüfpräparates. Diese Unterlagen sollten jedoch längere Zeit aufbewahrt werden, falls dies aufgrund der geltenden gesetzlichen Bestimmungen erforderlich ist oder falls sie vom Sponsor benötigt werden.
- 5.5.12 Der Sponsor sollte den Prüfer / die Institution schriftlich darüber informieren, daß die essentiellen Dokumente aufbewahrt werden müssen, und sollte ihn / sie ebenfalls schriftlich davon in Kenntnis setzen, wenn die prüfungsbezogenen essentiellen Dokumente nicht mehr benötigt werden.

## **5.6 Auswahl des Prüfers**

- 5.6.1 Der Sponsor ist für die Auswahl des / der Prüfer(s) / der Institution(en) verantwortlich. Jeder Prüfer sollte aufgrund seiner Aus- und Weiterbildung und Erfahrung qualifiziert sein und ausreichend Ressourcen (siehe 4.1, 4.2) haben, um die klinische Prüfung, für die er ausgewählt wurde, ordnungsgemäß durchzuführen. Falls bei Multizenterstudien ein Koordinierungsausschuß eingerichtet werden soll und / oder ein oder mehrere koordinierende Prüfer ausgewählt werden sollen, ist der Sponsor für die Organisation und / oder Auswahl verantwortlich.

5.6.2 Bevor der Sponsor eine vertragliche Vereinbarung mit einem Prüfer / einer Institution zur Durchführung einer klinischen Prüfung eingeht, sollte er dem Prüfer / der Institution den Prüfplan und eine aktuelle Prüferinformation zur Verfügung stellen und ihm / ihr ausreichend Zeit für die Durchsicht des Prüfplans und der überlassenen Informationen geben.

5.6.3 Der Sponsor sollte vom Prüfer / der Institution die Zusicherung erhalten:

- (a) die klinische Prüfung gemäß GCP, den geltenden gesetzlichen Bestimmungen (siehe 4.1.3) sowie dem Prüfplan durchzuführen, dem der Sponsor zugestimmt hat und der durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission genehmigt / zustimmend bewertet wurde (siehe 4.5.1);
- (b) die Anweisungen zur Datenaufzeichnung und Berichterstattung zu befolgen;
- (c) Monitoring, Audits und Inspektionen zuzulassen (siehe 4.1.4) und
- (d) alle prüfungsbezogenen essentiellen Dokumente bis zu dem Zeitpunkt aufzubewahren, an dem der Sponsor den Prüfer / die Institution davon in Kenntnis setzt, daß diese Unterlagen nicht mehr benötigt werden (siehe 4.9.4 und 5.5.12).

Sponsor und Prüfer / Institution sollten zur Bestätigung dieser Vereinbarung den Prüfplan oder ein separates Dokument unterzeichnen.

## 5.7 Zuweisung von Verantwortlichkeiten

Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollte der Sponsor alle prüfungsbezogenen Pflichten und Aufgaben klar umreißen, festlegen und zuweisen.

## 5.8 Entschädigung für Prüfungsteilnehmer und Prüfer

5.8.1 Falls es aufgrund der geltenden gesetzlichen Bestimmungen erforderlich ist, sollte der Sponsor eine Versicherung abschließen oder den Prüfer / die Institution gegen rechtliche oder finanzielle Forderungen aus der klinischen Prüfung absichern, außer bei Schadensforderungen, die aus einem ärztlichen Kunstfehler und / oder Fahrlässigkeit resultieren.

5.8.2 Der Sponsor sollte mit seiner Versicherung und seinen Arbeitsanweisungen auch die Frage der Kosten einer Behandlung von Prüfungsteilnehmern gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen für den Fall regeln, daß in Zusammenhang mit der klinischen Prüfung Schädigungen auftreten.

5.8.3 Wenn Prüfungsteilnehmer eine Entschädigung erhalten, sollten Art und Weise der Entschädigung den geltenden gesetzlichen Bestimmungen entsprechen.

## 5.9 Finanzierung

Die finanziellen Gesichtspunkte der klinischen Prüfung sollten in einer Vereinbarung zwischen Sponsor und Prüfer / Institution dokumentiert werden.

## **5.10 Anzeige / Vorlage bei den zuständigen Behörden**

Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollte der Sponsor (oder der Sponsor und der Prüfer, falls die geltenden gesetzlichen Bestimmungen dies fordern) bei der / den zuständigen Behörde(n) den jeweils erforderlichen Antrag zur Prüfung, Annahme und / oder Genehmigung (gemäß den jeweils geltenden gesetzlichen Bestimmungen) für den Beginn der klinischen Prüfung einreichen. Jede Anzeige / Vorlage sollte datiert sein und ausreichende Informationen zur Identifizierung des Prüfplans enthalten.

## **5.11 Bestätigung der Überprüfung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission**

5.11.1 Der Sponsor sollte vom Prüfer / von der Institution folgendes erhalten:

- (a) Name und Adresse des IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission, das bzw. die für den Prüfer / die Institution zuständig ist.
- (b) Eine Erklärung des IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission, daß deren Organisation und Arbeitsweise GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen entsprechen.
- (c) Die dokumentierte Genehmigung / zustimmende Bewertung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sowie – falls vom Sponsor gewünscht –aktuelle Kopien des Prüfplans, des Formblatts zur schriftlichen Einwilligungserklärung sowie aller weiteren schriftlichen Informationen für die Prüfungsteilnehmer, Unterlagen zur Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern sowie von Dokumenten, die mit Zahlungen und Entschädigungsleistungen an die Prüfungsteilnehmer im Zusammenhang stehen, und alle übrigen Dokumente, die das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission angefordert hat.

5.11.2 Falls das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission seine / ihre Genehmigung / zustimmende Bewertung von durchzuführenden Änderungen abhängig macht, z. B. Änderungen am Prüfplan, am Formblatt zur schriftlichen Einwilligungserklärung und weiteren schriftlichen Informationen für die Prüfungsteilnehmer und / oder an anderen Verfahren, sollte der Sponsor vom Prüfer / von der Institution eine Kopie der vorgenommenen Änderung(en) erhalten mit Angabe des Datums, an dem das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission seine / ihre Genehmigung / zustimmende Bewertung hierzu erteilt hat.

5.11.3 Der Sponsor sollte vom Prüfer / von der Institution die Unterlagen einschließlich der Datumsangaben von allen erneuten Genehmigungen / zustimmenden Bewertungen durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sowie von jeder Rücknahme oder einstweiligem Ruhen der Genehmigung / zustimmenden Bewertung erhalten.

## **5.12 Informationen zum / zu den Prüfpräparat(en)**

5.12.1 Bei der Planung von klinischen Prüfungen sollte der Sponsor gewährleisten, daß ausreichende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus präklinischen Studien und / oder klinischen Prüfungen vorliegen, die die Verabreichung am Menschen, speziell an der Population, die untersucht werden soll, mit der vorgesehenen Darreichungsform, Dosierung und Behandlungsdauer stützen.

5.12.2 Der Sponsor sollte die Prüferinformation aktualisieren, sobald bedeutsame neue Informationen bekannt werden (siehe 7. Prüferinformation).

### **5.13 Herstellung, Verpackung, Kennzeichnung und Codierung von Prüfpräparaten**

5.13.1 Der Sponsor sollte gewährleisten, daß die Prüfpräparate (gegebenenfalls einschließlich des / der wirksamen Vergleichsprodukte(s) und Placebo) gemäß dem Entwicklungsstadium des Produktes gekennzeichnet sind, gemäß der geltenden Guten Herstellungspraxis (GMP) hergestellt und so kodiert und gekennzeichnet werden, daß eine eventuelle Verblindung gewährleistet wird. Darüber hinaus sollte die Kennzeichnung den geltenden gesetzlichen Bestimmungen entsprechen.

5.13.2 Der Sponsor sollte für das / die Prüfpräparat(e) zulässige Lagertemperaturen, Lagerbedingungen (z. B. Schutz vor Lichteinwirkung), Lagerzeiten und gegebenenfalls geeignete Flüssigkeiten und Verfahrensanweisungen zur Rekonstitution (bei Trockensubstanzen) und Infusionsvorrichtungen festlegen. Der Sponsor sollte alle Beteiligten (z. B. Monitore, Prüfer, Apotheker, Lagerverwalter) über diese Bestimmungen informieren.

5.13.3 Das /die Prüfpräparat(e) sollte(n) so verpackt sein, daß Kontamination und unannehmbare Qualitätseinbußen während Transport und Lagerung vermieden werden.

5.13.4 Bei Blindversuchen sollte das Kodiersystem für das / die Prüfpräparat(e) Vorkehrungen umfassen, die bei einem medizinischen Notfall eine rasche Identifizierung des Präparates ermöglichen, aber ein unbemerktes Entblinden verhindern.

5.13.5 Falls an der Formulierung des / der Prüf- oder Vergleichspräparate(s) im Laufe der klinischen Entwicklung wesentliche Änderungen vorgenommen werden, sollten vor einer Verwendung der neuen Formulierung in klinischen Prüfungen die Ergebnisse von allen weiteren Studien mit dem / den neu formulierten Präparat(en) (z. B. Stabilität, Freisetzungsrate, Bioverfügbarkeit) bekannt sein, um beurteilen zu können, ob diese Änderungen das /die pharmakokinetische(n) Eigenschaften des / der Präparate(s) wesentlich beeinflussen.

### **5.14 Lieferung und Handhabung des / der Prüfpräparate(s)**

5.14.1 Der Sponsor ist für die Lieferung des / der Prüfpräparate(s) an den Prüfer / die Institution verantwortlich.

5.14.2 Der Sponsor sollte den Prüfer / die Institution erst dann mit dem / den Prüfpräparat(en) beliefern, wenn ihm alle erforderlichen Unterlagen (z. B. Genehmigung / zustimmende Bewertung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission und die zuständige(n) Behörde(n)) vorliegen.

5.14.3 Der Sponsor sollte sicherstellen, daß schriftliche Unterlagen auch Anweisungen enthalten, die der Prüfer / die Institution bei der Handhabung der Prüfpräparate und deren Lagerung für die klinische Prüfung sowie bei der diesbezüglichen Dokumentation befolgen muß. In den Arbeitsanweisungen sollten der sichere Empfang und der bestimmungsgemäße Gebrauch der Prüfpräparate, deren Lagerung, die Ausgabe, die Rücknahme ungebrauchter Prüfpräparate von den Prüfungsteilnehmern sowie die Rückgabe ungebrauchter Prüfpräparate an den Sponsor (oder alternativ deren Entsorgung, falls vom Sponsor

genehmigt und im Einklang mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen) erläutert werden.

#### 5.14.4 Der Sponsor sollte:

- (a) die rechtzeitige Lieferung des / der Prüfpräparate(s) an den / die Prüfer sicherstellen.
- (b) Aufzeichnungen führen, die Versand, Empfang, Ausgabe, Rücknahme und Entsorgung des / der Prüfpräparate(s) dokumentieren (siehe 8. Essentielle Dokumente für die Durchführung einer klinischen Prüfung).
- (c) ein System einrichten, mit dem sich Prüfpräparate zurückrufen lassen (z. B. bei Rückruf eines mangelhaften Produktes, Rückforderung nach Abschluß der klinischen Prüfung, Rückruf von Produkten, deren Verfallsdatum überschritten ist) und das diese Maßnahme dokumentiert.
- (d) ein System für die Vernichtung ungebrauchter Prüfpräparate sowie für die Dokumentation dieser Vernichtung einrichten.

#### 5.14.5 Der Sponsor sollte:

- (a) Maßnahmen ergreifen, um die Stabilität des / der Prüfpräparate(s) während des Verwendungszeitraums sicherzustellen.
- (b) die in den klinischen Prüfungen verwendeten Prüfpräparate in ausreichender Menge rückstellen, um die Spezifikation bei Bedarf erneut bestätigen zu können, und eine Dokumentation zu den Analysen und Eigenschaften der Chargenrückstellmuster pflegen. Soweit es die Stabilität erlaubt, sollten Rückstellmuster solange aufbewahrt werden, bis die Auswertung der Prüfungsdaten abgeschlossen ist, bzw. wie es die geltenden gesetzlichen Bestimmungen vorschreiben - wobei der jeweils längere Aufbewahrungszeitraum gilt.

### 5.15 Zugang zu Dokumenten

5.15.1 Der Sponsor sollte sicherstellen, daß im Prüfplan oder in einer anderen schriftlichen Vereinbarung festgelegt ist, daß der Prüfer / die Institution zum Zwecke des prüfungsbezogenen Monitorings und Audits, einer Überprüfung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission und einer behördlichen Inspektion direkten Zugang zu Originaldaten / -dokumenten gewährt.

5.15.2 Der Sponsor sollte sich überzeugen, daß jeder Prüfungsteilnehmer schriftlich seine Einwilligung erteilt hat, daß im Rahmen eines prüfungsbezogenen Monitorings, Audits, einer Überprüfung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission und einer behördlichen Inspektion direkter Zugang zuseinen medizinischen Originaldokumenten gewährt wird.

### 5.16 Informationen zur Sicherheit

5.16.1 Der Sponsor ist für eine ständige Bewertung der Sicherheit des / der Prüfpräparate(s) verantwortlich.

5.16.2 Der Sponsor sollte alle betroffenen Prüfer / Institutionen sowie die zuständige(n) Behörde(n) unverzüglich über Beobachtungen informieren, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer

oder die Durchführung der klinischen Prüfung beeinträchtigen oder die Genehmigung / zustimmende Bewertung durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission zur Fortführung der klinischen Prüfung ändern könnten.

### **5.17 Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

- 5.17.1 Der Sponsor sollte unverzüglich alle beteiligten Prüfer / Institutionen über alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zugleich schwerwiegend und unerwartet sind, informieren. Sofern erforderlich, sollten das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sowie die zuständige(n) Behörde(n) unverzüglich unterrichtet werden.
- 5.17.2 Solche unverzüglichen Meldungen sollten gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmung sowie der *ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting* erfolgen.
- 5.17.3 Der Sponsor sollte der / den zuständigen Behörde(n) alle Aktualisierungen und alle periodischen Berichte zur Sicherheit gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vorlegen.

### **5.18 Monitoring**

#### **5.18.1 Zweck**

Mit dem Monitoring der Studie soll überprüft werden, daß:

- (a) die Rechte und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt werden.
- (b) die berichteten Prüfungsdaten korrekt, vollständig und anhand der Originalunterlagen nachprüfbar sind.
- (c) die Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit dem gültigen Prüfplan / der / den gültigen Prüfplanänderung(en), mit GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen erfolgt.

#### **5.18.2 Auswahl und Qualifikation der Monitore**

- (a) Die Monitore sollten vom Sponsor benannt werden.
- (b) Die Monitore sollten angemessen ausgebildet sein und die notwendigen wissenschaftlichen und / oder klinischen Kenntnisse haben, die zum korrekten Monitoring der klinischen Prüfung erforderlich sind. Die Qualifikationen eines Monitors sollten dokumentiert sein.
- (c) Monitore sollten umfassend mit dem / den Prüfpräparat(en), dem Prüfplan, der schriftlichen Einwilligungserklärung sowie allen weiteren schriftlichen Informationen, die den Prüfungsteilnehmern auszuhändigen sind, den SOPs des Sponsors, GCP sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vertraut sein.



### 5.18.3 Umfang und Art des Monitorings

Der Sponsor sollte sicherstellen, daß die klinischen Prüfungen angemessen überwacht werden. Der Sponsor sollte Umfang und Art des Monitorings festlegen, basierend auf Überlegungen zu z. B. Zielsetzung, Zweck, Design, Komplexität, Verblindung, Umfang und Zielparameter der klinischen Prüfung. Im allgemeinen muß ein Monitoring vor Ort vor, während und nach der klinischen Prüfung stattfinden. In Ausnahmefällen kann der Sponsor jedoch entscheiden, daß ein zentrales Monitoring zusammen mit Maßnahmen wie Schulungen und Prüfertreffen und ausführlichen schriftlichen Anleitungen eine ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit GCP gewährleisten kann. Eine statistisch kontrollierte Stichprobennahme kann ein annehmbares Verfahren zur Auswahl nachzuprüfender Daten darstellen.

#### **ADDENDUM**

Der Sponsor sollte einen systematischen, priorisierten, risikoorientierten Ansatz zum Monitoring klinischer Prüfungen entwickeln. Die Flexibilität hinsichtlich des Umfangs und der Art des Monitorings, die in diesem Abschnitt beschrieben wird, soll unterschiedliche Ansätze ermöglichen, die die Wirksamkeit und Effizienz des Monitoring verbessern. Der Sponsor kann ein Vor-Ort-Monitoring, eine Kombination aus Vor-Ort- und zentralem Monitoring oder, soweit gerechtfertigt, ein zentrales Monitoring wählen. Der Sponsor sollte die Begründung für die gewählte Monitoringstrategie (z. B. im Monitoringplan) dokumentieren.

Ein Vor-Ort-Monitoring wird an den Zentren durchgeführt, an denen die klinische Prüfung stattfindet. Ein zentrales Monitoring ist eine Fernauswertung von akkumulierenden Daten, die in angemessenen Fristen durchgeführt wird, unterstützt durch entsprechend qualifizierte und geschulte Personen (z. B. Datenmanager, Biostatistiker).

Zentrale Monitoringprozesse bieten zusätzliches Monitoringpotenzial, das das Vor-Ort-Monitoring ergänzen sowie dessen Ausmaß und / oder Häufigkeit verringern kann, und es kann dabei helfen, zuverlässige Daten von potenziell unzuverlässigen Daten zu unterscheiden.

Eine Überprüfung von sich ansammelnden Daten aus einem zentralen Monitoring, mit möglicherweise statistischen Analysen, kann verwendet werden, um:

- (a) fehlende Daten, inkonsistente Daten, Datenausreißer, unerwartetes Fehlen von Variabilität und Prüfplanabweichungen zu identifizieren;
- (b) Datentrends wie die Reichweite, Konsistenz und Variabilität der Daten innerhalb eines Prüfzentrums und über alle Prüfzentren zu untersuchen;
- (c) systematische oder signifikante Fehler bei der Datenerfassung und -berichterstattung an einem Prüfzentrum oder über alle Prüfzentren, oder potentielle Datenmanipulation oder Datenintegritätsprobleme, zu evaluieren;
- (d) Prüfzentrumsmarkierungen und Leistungsmessgrößen zu analysieren.
- (e) Prüfzentren und / oder Prozesse für ein gezieltes Vor-Ort-Monitoring auszuwählen.

### 5.18.4 Verantwortlichkeiten des Monitors

Der Monitor sollte gemäß den Vorgaben des Sponsors sicherstellen, daß die klinische Prüfung ordnungsgemäß durchgeführt und sorgfältig dokumentiert wird, indem er die

folgenden Aufgaben erledigt, soweit sie für die klinische Prüfung und das Prüfzentrum von Belang und erforderlich sind:

- (a) Der Monitor handelt als wichtigstes Bindeglied für die Kommunikation zwischen Sponsor und Prüfer.
- (b) Der Monitor sollte sich davon überzeugen, daß:
  - (i) der Prüfer ausreichend qualifiziert ist.
  - (ii) der Prüfer über angemessene Ressourcen verfügt, die auch während der klinischen Prüfung ausreichend verfügbar bleiben.
  - (iii) die Einrichtungen einschließlich Labor, Ausstattung und Personal angemessen sind und es auch bleiben, um die klinische Prüfung sicher und ordnungsgemäß durchzuführen. (Siehe 4.1, 4.2, 5.6)
- (c) Ein Monitor sollte in bezug auf das / die Prüfpräparat(e) überprüfen, ob:
  - (i) die Lagerungszeiten und -bedingungen eingehalten werden und der gelieferte Vorrat während der gesamten klinischen Prüfung ausreichend ist.
  - (ii) das / die Prüfpräparat(e) nur in der / den im Prüfplan festgelegten Dosierung(en) und nur an in die klinische Prüfung eingeschlossene Teilnehmer ausgegeben wird / werden.
  - (iii) die Prüfungsteilnehmer die erforderliche Anleitung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch, zur Handhabung, Lagerung und Rückgabe des / der Prüfpräparate(s) erhalten.
  - (iv) Empfang, Anwendung und Rückgabe des / der Prüfpräparate(s) in den Prüfzentren angemessen kontrolliert und dokumentiert werden.
  - (v) die Entsorgung ungebrauchter Prüfpräparate in den Prüfzentren gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen sowie mit Genehmigung des Sponsors erfolgt.
- (d) Ein Monitor sollte sich davon überzeugen, daß der Prüfer den gültigen Prüfplan sowie alle gültigen Änderungen - sofern vorhanden - befolgt.
- (e) Ein Monitor sollte sich davon überzeugen, daß die schriftliche Einwilligungserklärung von jedem Prüfungsteilnehmer vor dessen Teilnahme an der klinischen Prüfung eingeholt wurde.
- (f) Ein Monitor sollte sicherstellen, daß der Prüfer die aktuelle Prüferinformation, alle Unterlagen und das gesamte Prüfungsmaterial erhält, die für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung sowie zur Einhaltung der geltenden gesetzlichen Bestimmungen erforderlich sind.
- (g) Ein Monitor sollte sicherstellen, daß der Prüfer sowie seine an der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeiter ausreichend über die klinische Prüfung informiert sind.
- (h) Ein Monitor sollte sich davon überzeugen, daß der Prüfer und seine an der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeiter die vereinbarten Prüfungsaufgaben gemäß Prüfplan und

- allen weiteren schriftlichen Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfer / Institution ausführen und keine Aufgaben an nicht autorisierte Personen delegiert haben.
- (i) Ein Monitor sollte sich davon überzeugen, daß der Prüfer Prüfungsteilnehmer nur gemäß Prüfplan in die klinische Prüfung einschließt.
  - (j) Ein Monitor sollte über die Rekrutierungsrate berichten.
  - (k) Ein Monitor sollte sich davon überzeugen, daß Originalunterlagen und andere Prüfungsaufzeichnungen korrekt und vollständig sind und ständig aktualisiert und gepflegt werden.
  - (l) Ein Monitor sollte sich davon überzeugen, daß der Prüfer alle erforderlichen Berichte, Benachrichtigungen, Anträge und Vorlagen bereitstellt und ob diese Unterlagen korrekt, vollständig, zeitnah und lesbar dokumentiert sowie datiert sind und den Bezug zur klinischen Prüfung erkennen lassen.
  - (m) Ein Monitor sollte die Richtigkeit und Vollständigkeit der Einträge in den Prüfbogen, Originalunterlagen und anderen prüfungsbezogenen Aufzeichnungen miteinander vergleichen. Der Monitor sollte sich insbesondere davon überzeugen, daß:
    - (i) die gemäß Prüfplan erforderlichen Daten in den Prüfbogen korrekt eingetragen wurden und mit den Originalunterlagen übereinstimmen.
    - (ii) alle Änderungen der Dosierung und / oder Therapie für jeden einzelnen Prüfungsteilnehmer korrekt dokumentiert wurden.
    - (iii) unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikationen sowie interkurrente Erkrankungen gemäß Prüfplan in den Prüfbogen eingetragen wurden.
    - (iv) von den Prüfungsteilnehmern nicht wahrgenommene Termine, nicht durchgeführte Tests und Untersuchungen auf den Prüfbogen klar ausgewiesen wurden.
    - (v) jede vorzeitige Beendigung der Prüfungsteilnahme auf den Prüfbogen berichtet und erläutert wird.
  - (n) Ein Monitor sollte den Prüfer auf jeden Eintragungsfehler, jede Auslassung oder jeden unleserlichen Eintrag auf einem Prüfbogen hinweisen. Der Monitor sollte sicherstellen, daß entsprechende Korrekturen, Ergänzungen oder Streichungen durchgeführt, datiert, erläutert (falls erforderlich) und vom Prüfer mit seinen Initialen abgezeichnet werden. Das Abzeichnen von Änderungen in einem Prüfbogen kann auch von einem an der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeiter des Prüfers übernommen werden, der hierzu berechtigt ist. Diese Berechtigung sollte dokumentiert sein.
  - (o) Ein Monitor sollte feststellen, ob alle unerwünschten Ereignisse (UEs) innerhalb des durch GCP, den Prüfplan, das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission, den Sponsor und die geltenden gesetzlichen Bestimmungen vorgegebenen Zeitraums korrekt gemeldet werden.
  - (p) Ein Monitor sollte feststellen, ob der Prüfer die essentiellen Dokumente aktuell hält, fortlaufend ablegt und aufbewahrt (siehe 8. Essentielle Dokumente für die Durchführung einer klinischen Prüfung).

- (q) Ein Monitor sollte den Prüfer auf Abweichungen vom Prüfplan, von den SOPs, GCP sowie den geltenden gesetzlichen Bestimmungen ansprechen und geeignete Maßnahmen ergreifen, um zu verhindern, daß sich die festgestellten Abweichungen wiederholen.

#### 5.18.5 Vorgehensweise beim Monitoring

Der Monitor sollte die vom Sponsor festgelegten schriftlichen SOPs und weitere Arbeitsanweisungen befolgen, die vom Sponsor für das Monitoring einer bestimmten klinischen Prüfung vorgegeben werden.

#### 5.18.6 Monitor-Bericht

- (a) Der Monitor sollte dem Sponsor nach jedem Besuch im Prüfzentrum bzw. nach jedem prüfungsbezogenen Kontakt einen schriftlichen Bericht vorlegen.
- (b) Die Berichte sollten Datum, Ort sowie den Namen des Monitors und des Prüfers bzw. anderer kontaktierter Personen enthalten.
- (c) Die Berichte sollten eine Zusammenfassung über den Umfang der Überprüfung sowie Feststellungen des Monitors bezüglich wesentlicher Befunde / Tatsachen, Abweichungen und Mängel, Schlußfolgerungen, ergriffener bzw. zu ergreifender Maßnahmen und / oder der zur Sicherstellung der Compliance empfohlenen Maßnahmen enthalten.
- (d) Die Überprüfung und die auf den Monitor-Bericht folgende Kommunikation mit dem Sponsor sollte von einem vom Sponsor benannten Vertreter dokumentiert werden.

#### ADDENDUM

- (e) Berichte über das Vor-Ort- und / oder das zentrale Monitoring sollten dem Sponsor (einschließlich den entsprechenden Management- und Personalverantwortlichen für die klinische Prüfung und die Prüfzentraumsaufsicht) rechtzeitig zur Überprüfung und Nachverfolgung vorgelegt werden. Die Ergebnisse der Monitoringmaßnahmen sollten hinreichend dokumentiert werden, um eine Überprüfung der Einhaltung des Monitoringplans zu ermöglichen. Die Berichterstattung über zentrale Monitoringaktivitäten sollte regelmäßig erfolgen und kann unabhängig von Prüfzentraumsbesuchen sein.

#### ADDENDUM

#### 5.18.7 Monitoringplan

Der Sponsor sollte einen Monitoringplan entwickeln, der auf den spezifischen Schutz der Prüfungsteilnehmer und die spezifischen Datenintegritätsrisiken der klinischen Prüfung zugeschnitten ist. Der Plan sollte die Monitoringstrategie, die Monitoringaufgaben aller beteiligten Parteien, die verschiedenen zu verwendenden Monitoringmethoden und die Gründe für ihre Verwendung beschreiben. Der Plan sollte auch die Überwachung kritischer Daten und Prozesse festhalten. Besonderes Augenmerk sollte auf jene Aspekte gelegt werden, die keine routinemäßige klinische Praxis sind und zusätzliche Schulungen erfordern. Der Monitoringplan sollte auf die geltenden Praktiken und Verfahren verweisen.

## 5.19 Audit

Falls bzw. wenn Sponsoren Audits als Teil eines etablierten Qualitätssicherungssystems durchführen, sollten sie folgendes berücksichtigen:

### 5.19.1 Zweck

Zweck eines Audits durch den Sponsor, das unabhängig und getrennt vom routinemäßigen Monitoring oder anderen Qualitätskontrollmaßnahmen ist, sollte es sein, die Durchführung der klinischen Prüfung sowie die Einhaltung des Prüfplans, von SOPs, von GCP und von den geltenden gesetzlichen Bestimmungen zu beurteilen.

### 5.19.2 Auswahl und Qualifikation der Auditoren

- (a) Der Sponsor sollte zur Durchführung von Audits Personen benennen, die von den klinischen Prüfungen und den daran beteiligten Funktionseinheiten (Systemen) unabhängig sind.
- (b) Der Sponsor sollte sicherstellen, daß die Auditoren aufgrund ihrer Ausbildung und Erfahrung zur ordnungsgemäßen Durchführung von Audits qualifiziert sind. Die Qualifikation eines Auditors sollte dokumentiert sein.

### 5.19.3 Vorgehensweise bei einem Audit

- (a) Der Sponsor sollte sicherstellen, daß das Audit von klinischen Prüfungen / Systemen gemäß den schriftlichen Anweisungen des Sponsors in bezug auf Inhalt, Form und Häufigkeit von Audits und in bezug auf Format und Inhalt eines Audit-Berichtes durchgeführt wird.
- (b) Der Auditplan des Sponsors und die Verfahrensweisen bei einem Audit im Rahmen einer klinischen Prüfung sollten sich an der Bedeutung der klinischen Prüfung bezüglich der Einreichung bei Zulassungsbehörden, Anzahl der Prüfungsteilnehmer, Art und Komplexität der klinischen Prüfung, Risikopotential für die Prüfungsteilnehmer und bekanntgewordenen Schwierigkeiten sowie an aufgetretenen erkannten Problemen orientieren.
- (c) Die Beobachtungen und Befunde Feststellungen des Auditors / der Auditoren sollten dokumentiert werden.
- (d) Um Unabhängigkeit und Wert der Auditfunktion zu wahren, sollte(n) die zuständige(n) Behörde(n) auf eine routinemäßige Anforderung von Audit-Berichten verzichten. Die Behörden können in Einzelfällen Einsicht in einen Audit-Bericht erbitten, wenn offensichtlich schwerwiegende Verstöße gegen GCP vorliegen oder im Fall von juristischen Auseinandersetzungen.
- (e) Sofern nach geltendem Gesetz bzw. geltenden Bestimmungen erforderlich, sollte der Sponsor ein Audit-Zertifikat ausstellen.

## 5.20 Mangelnde Compliance

5.20.1 Werden durch Prüfer / Institution oder Mitarbeiter des Sponsors die Regelungen des Prüfplans, der SOPs, von GCP und / oder geltenden gesetzlichen Bestimmungen verletzt, sollte der Sponsor Maßnahmen ergreifen, um die Einhaltung der Regelungen sicherzustellen.

### ADDENDUM

Wenn eine Noncompliance, die das Schutzniveau für die Prüfungsteilnehmer oder die Zuverlässigkeit der klinischen Prüfungsergebnisse signifikant beeinflusst oder das Potenzial dazu hat, entdeckt wird, sollte der Sponsor eine Ursachenanalyse durchführen und entsprechende Korrektur- und Präventionsmaßnahmen implementieren.

5.20.2 Wenn Monitoring und / oder Audits schwerwiegende und / oder andauernde Regelverletzungen seitens des Prüfers / der Institution feststellt, sollte der Sponsor die Teilnahme des Prüfers / der Institution an der klinischen Prüfung beenden. Scheidet ein Prüfer / eine Institution wegen Regelverletzung aus der Prüfungsteilnahme aus, sollte der Sponsor unverzüglich die zuständige(n) Behörde(n) benachrichtigen.

## 5.21 Vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung einer klinischen Prüfung

Wenn eine klinische Prüfung vorzeitig beendet oder unterbrochen wird, sollte der Sponsor den Prüfer / die Institution sowie die zuständige(n) Behörde(n) unverzüglich über den Abbruch bzw. die Unterbrechung und den Grund / die Gründe hierfür in Kenntnis setzen. Das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sollte ebenso gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen unverzüglich vom Sponsor oder vom Prüfer / von der Institution benachrichtigt und über den Grund / die Gründe für den Abbruch oder die Unterbrechung informiert werden.

## 5.22 Klinische Prüfungs- / Studienberichte

Unabhängig davon, ob eine klinische Prüfung abgeschlossen oder vorzeitig beendet wurde, sollte der Sponsor sicherstellen, daß die klinischen Prüfungsberichte erstellt und der / den Zulassungsbehörde(n) gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vorgelegt werden. Der Sponsor sollte ebenso gewährleisten, daß die bei Zulassungsanträgen eingereichten klinischen Prüfungsberichte dem Standard der *ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports* entsprechen.

(HINWEIS: Die *ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports* sieht vor, daß in bestimmten Fällen auch Prüfungskurzberichte zulässig sind.)

## 5.23 Multizenterstudien

Der Sponsor sollte für Multizenterstudien folgendes sicherstellen:

5.23.1 Alle Prüfer halten sich bei der Durchführung der klinischen Prüfung strikt an den Prüfplan, der mit dem Sponsor und - falls erforderlich - mit der / den zuständigen Behörde(n) vereinbart wurde und vom IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission genehmigt / zustimmend bewertet wurde.

5.23.2 Die Prüfbogen sind so angelegt, daß sie die Erfassung der benötigten Daten an allen (an der Multizenterstudie beteiligten) Prüfzentren erlauben. Den Prüfern, die zusätzliche Daten

erfassen, sollten Zusatzprüfbogen, die zur Eintragung der zusätzlichen Daten konzipiert wurden, zur Verfügung gestellt werden.

5.23.3 Die Verantwortlichkeiten des bzw. der koordinierenden Prüfer(s) und der weiteren an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer werden vor Beginn der klinischen Prüfung dokumentiert.

5.23.4 Alle Prüfer erhalten Anweisungen, wie sie den Prüfplan einhalten, entsprechend eines einheitlichen Standards klinische und Laborbefunde bewerten und die Prüfbogen ausfüllen sollen.

5.23.5 Die Kommunikation zwischen den Prüfern wird unterstützt .

## 6. PRÜFPLAN UND PRÜFPLANÄNDERUNGEN

Der Inhalt eines Prüfplans sollte im allgemeinen die nachfolgend aufgelisteten Themen umfassen. Prüfzentrumspezifische Informationen können jedoch auf separaten Prüfplanseiten angegeben bzw. in einer separaten Vereinbarung festgehalten werden. Einige der im folgenden aufgelisteten Informationen können in anderen Unterlagen enthalten sein, auf die im Prüfplan verwiesen wird, z. B. in der Prüferinformation.

### 6.1 Allgemeine Informationen

6.1.1 Titel des Prüfplans, Kennnummer des Prüfplans und Datum. Jede Prüfplanänderung sollte ebenso mit Änderungsnummer und Datum versehen werden.

6.1.2 Name und Adresse des Sponsors und des Monitors (falls nicht mit der des Sponsors identisch).

6.1.3 Name und Titel der Person(en), die zur Unterzeichnung des Prüfplans und der Prüfplanänderung(en) im Namen des Sponsors berechtigt ist / sind.

6.1.4 Name, Titel, Adresse und Telefonnummer(n) des medizinischen Experten (oder gegebenenfalls des Zahnarztes), den der Sponsor für die klinische Prüfung hinzuzieht.

6.1.5 Name und Titel des / der Prüfer(s), der / die für die Durchführung der klinischen Prüfung verantwortlich ist / sind, sowie Adresse(n) und Telefonnummer(n) des Prüfzentrums / der Prüfzentren.

6.1.6 Name, Titel, Adresse und Telefonnummer(n) des qualifizierten Arztes (oder gegebenenfalls des Zahnarztes), der für alle das Prüfzentrum betreffenden ärztlichen (bzw. zahnärztlichen) Entscheidungen verantwortlich ist (falls nicht mit Prüfer identisch).

6.1.7 Name(n) und Adresse(n) des / der klinischen Labors und anderer medizinischer und / oder technischer Abteilungen und / oder Institute, die an der klinischen Prüfung beteiligt sind.

### 6.2 Hintergrundinformationen

6.2.1 Bezeichnung und Beschreibung des / der Prüfpräparate(s).

- 6.2.2 Zusammenfassung der Beobachtungen aus präklinischen Studien, die möglicherweise von klinischer Bedeutung sind, sowie aus klinischen Prüfungen, soweit sie für diese klinische Prüfung Bedeutung haben.
- 6.2.3 Überblick über die bekannten und möglichen Risiken und Nutzen, sofern vorhanden, für den Menschen.
- 6.2.4 Beschreibung und Begründung der Art der Anwendung, der Darreichungsform, der Dosierung, des Dosierungsschemas und der Behandlungsdauer.
- 6.2.5 Erklärung, daß die klinische Prüfung gemäß Prüfplan, GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt wird.
- 6.2.6 Beschreibung der Studienpopulation.
- 6.2.7 Literaturangaben und Verweise auf Daten, die für die klinische Prüfung von Bedeutung sind und Hintergrundwissen zur klinischen Prüfung liefern.

### **6.3 Zielsetzungen und Zweck der klinischen Prüfung**

Eine eingehende Beschreibung der Zielsetzungen und des Zwecks der klinischen Prüfung.

### **6.4 Prüfdesign**

Die wissenschaftliche Integrität der klinischen Prüfung sowie die Glaubwürdigkeit der darin erhobenen Daten hängt entscheidend vom Prüfdesign ab. Eine Beschreibung des Prüfdesigns sollte folgendes umfassen:

- 6.4.1 eine genaue Angabe der Hauptzielparameter und gegebenenfalls der sekundären Zielparameter, die während der klinischen Prüfung zu messen sind.
- 6.4.2 eine Beschreibung der Art / des Designs der geplanten klinischen Prüfung (z. B. doppelblind, mit Plazebo-Kontrolle, mit Parallelanordnung) sowie eine schematische Darstellung von Prüfdesign, Ablauf und Prüfungsphasen.
- 6.4.3 eine Beschreibung der Maßnahmen zur Minimierung / Vermeidung von Verzerrungen (*bias*), einschließlich:
  - (a) Randomisierung.
  - (b) Verblindung.
- 6.4.4 Eine Beschreibung der Prüfbehandlung(en) sowie der Dosierung und des Dosierungsschemas des / der Prüfpräparate(s). Darüber hinaus sollte die Darreichungsform, Verpackung und Kennzeichnung des / der Prüfpräparate(s) beschrieben werden.
- 6.4.5 Die voraussichtliche Dauer der Teilnahme der Prüfungsteilnehmer sowie eine Beschreibung der Abfolge und Dauer sämtlicher Prüfungsabschnitte und einer eventuellen Nachbeobachtung.
- 6.4.6 Eine Beschreibung der "Abbruchkriterien" oder der "Unterbrechungsregeln" für Prüfungsteilnehmer, die gesamte klinische Prüfung oder Teile davon.



- 6.4.7 Verfahren zur Kontrolle des Verbleibs des / der Prüfpräparate(s), einschließlich Plazebo(s) und Vergleichspräparat(e), soweit vorhanden.
- 6.4.8 Verwahrung der Randomisierungs-codes für die Prüfbehandlung und Vorgehensweise bei einer Entblindung.
- 6.4.9 Festlegung aller Daten, die direkt auf den Prüfbogen eingetragen werden und als Originaldaten gelten sollen (d. h. es gibt keine vorherige schriftliche bzw. elektronische Datenaufzeichnung).

## **6.5 Auswahl und Ausschluß von Prüfungsteilnehmern**

- 6.5.1 Einschlußkriterien für Prüfungsteilnehmer.
- 6.5.2 Ausschlußkriterien für Prüfungsteilnehmer.
- 6.5.3 Kriterien für den Ausschluß von Prüfungsteilnehmern (d. h. vorzeitige Beendigung der Behandlung mit dem / den Prüfpräparat(en) bzw. der / den Prüfbehandlung(en)) sowie Verfahren, die festlegen:
  - (a) wann und wie Prüfungsteilnehmer von der klinischen Prüfung / Behandlung mit dem / den Prüfpräparat(en) auszuschließen sind.
  - (b) welche Daten ausgeschlossener Prüfungsteilnehmer zu welchen Zeitpunkten zu erheben sind.
  - (c) ob und wie Prüfungsteilnehmer zu ersetzen sind.
  - (d) wie die Nachbeobachtung von Prüfungsteilnehmern, die von der Behandlung mit dem / den Prüfpräparat(en) / der Prüfbehandlung ausgeschlossen wurden, zu erfolgen hat.

## **6.6 Behandlung von Prüfungsteilnehmern**

- 6.6.1 Die anzuwendende(n) Behandlung(en), einschließlich der Bezeichnung(en) sämtlicher Produkte, Dosierungen, Dosierungsschemata, Arten der Anwendung, Darreichungsformen und Behandlungszeiträume, einschließlich des Nachbeobachtungszeitraums für Prüfungsteilnehmer. Dies gilt für jede Behandlung mit dem / den Prüfpräparat(en) / für jede Behandlungsgruppe und für jeden Prüfungsarm.
- 6.6.2 Medikation / Behandlung(en) (einschließlich Notfallmedikation), die vor und / oder während der klinischen Prüfung zulässig bzw. nicht zulässig ist / sind.
- 6.6.3 Verfahren, mit denen die Compliance der Prüfungsteilnehmer überwacht wird.

## **6.7 Bewertung der Wirksamkeit**

- 6.7.1 Festlegung der Wirksamkeitsparameter.
- 6.7.2 Methoden und Zeitpunkte für die Bewertung, Aufzeichnung und Auswertung der Wirksamkeitsparameter.

## **6.8 Bewertung der Sicherheit**

- 6.8.1 Festlegung der Sicherheitsparameter.
- 6.8.2 Methoden und Zeitpunkte für die Bewertung, Aufzeichnung und Auswertung der Sicherheitsparameter.
- 6.8.3 Verfahren zur Abfrage unerwünschter Ereignisse und interkurrenter Erkrankungen der Prüfungsteilnehmer und zur Aufzeichnung und Berichterstattung solcher Ereignisse.
- 6.8.4 Art und Dauer der Nachbeobachtung von Prüfungsteilnehmern nach unerwünschten Ereignissen.

## **6.9 Statistik**

- 6.9.1 Beschreibung der vorgesehenen geplanten statistischen Methoden, einschließlich der Zeitpunkte für geplante Zwischenauswertungen.
- 6.9.2 Die geplante Zahl von Prüfungsteilnehmern. Bei Multizenterstudien sollte die geplante Zahl der Prüfungsteilnehmer pro Prüfzentrum angegeben werden. Ebenso eine Begründung für den gewählten Stichprobenumfang, einschließlich Überlegungen (oder Berechnungen) zur Aussagekraft (*power*) der klinischen Prüfung und einer klinischen Begründung.
- 6.9.3 Das geplante Signifikanzniveau.
- 6.9.4 Kriterien für die Beendigung der klinischen Prüfung.
- 6.9.5 Regeln zum Umgang mit fehlenden, nicht verwendeten und zweifelhaften Daten.
- 6.9.6 Festlegung, wie Abweichungen von der ursprünglichen statistischen Planung berichtet werden (jede Abweichung von der ursprünglichen biometrischen Planung sollte im Prüfplan und / oder -falls zutreffend - im klinischen Prüfungsbericht beschrieben und begründet werden).
- 6.9.7 Die Auswahl von Prüfungsteilnehmern deren Daten in die Auswertung einbezogen werden sollen (z. B. alle randomisierten Prüfungsteilnehmer, alle Prüfungsteilnehmer, die Medikation erhalten haben, alle geeigneten Prüfungsteilnehmer, auswertbare Prüfungsteilnehmer).

## **6.10 Direkter Zugang zu Originaldaten / -dokumenten**

Der Sponsor sollte sicherstellen, daß im Prüfplan oder in einer anderen schriftlichen Vereinbarung festgelegt ist, daß der Prüfer / die Institution prüfungsbezogenes Monitoring, Audits, Überprüfungen durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission sowie behördliche Inspektionen erlaubt und dabei direkter Zugang zu den Originaldaten / -unterlagen gewährt wird.

## **6.11 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung**

### **6.12 Ethik**

Beschreibung der ethischen Überlegungen in bezug auf die klinische Prüfung.

### 6.13 Umgang mit den Daten und Aufbewahrung von Aufzeichnungen

### 6.14 Finanzierung und Versicherung

Finanzierung und Versicherung, falls nicht in einer separaten Vereinbarung geregelt.

### 6.15 Verfahrensweise bei einer Veröffentlichung

Für die Veröffentlichung geltende Verfahrensweise, falls nicht in einer separaten Vereinbarung geregelt.

### 6.16 Anhänge

(HINWEIS: Da der Prüfplan und der klinische Prüfungsbericht eng miteinander zusammenhängen, können weitere relevante Informationen in der *ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports* nachgelesen werden.)

## 7. PRÜFERINFORMATION

### 7.1 Einführung

Die Prüferinformation (IB, *Investigator's Brochure*) ist eine Zusammenstellung der klinischen und präklinischen Daten zu dem / den Prüfpräparat(en), die für eine klinische Prüfung des / der Produkte(s) am Menschen relevant sind. Zweck der Prüferinformation ist es, den Prüfern und anderen an der klinischen Prüfung beteiligten Personen die Informationen verfügbar zu machen, die es ihnen ermöglichen die Hintergründe der Kernpunkte des Prüfplans zu verstehen und sie einzuhalten, so z. B. die Dosis, Dosierungsfrequenz / -abstände, Art der Anwendung sowie Maßnahmen zur Überwachung der Unbedenklichkeit. Die Prüferinformation vermittelt zusätzliche Informationen, die bei der ärztlichen Betreuung der Prüfungsteilnehmer während der klinischen Prüfung hilfreich sind. Die Informationen sollten in prägnanter, einfacher, objektiver, ausgewogener Form und frei von Werbung dargestellt werden, so daß ein Kliniker oder potentieller Prüfer diese verstehen und seine eigene unvoreingenommene Risiko- / Nutzen-Bewertung bzgl. der Angemessenheit der vorgeschlagenen klinischen Prüfung durchführen kann. Aus diesem Grund sollte üblicherweise eine medizinisch qualifizierte Person an der Bearbeitung der Prüferinformation beteiligt sein. Der Inhalt der Prüferinformation sollte jedoch von den Experten genehmigt werden, die die beschriebenen Daten erhoben haben.

Diese Leitlinie stellt den Mindestumfang an Informationen dar, der in einer Prüferinformation enthalten sein sollte, und macht Vorschläge zu deren Gestaltung. Es ist davon auszugehen, daß Art und Umfang der verfügbaren Informationen vom Entwicklungsstadium des Prüfpräparats abhängen. Sofern sich das Prüfpräparat in Verkehr befindet und seine Pharmakologie den praktizierenden Ärzten weitgehend bekannt ist, ist eine umfangreiche Prüferinformation u. U. nicht erforderlich. Falls durch die zuständigen Behörden erlaubt, können Gebrauchsinformationen für Fachkreise, Packungsbeilage oder Kennzeichnung eine geeignete Alternative darstellen, vorausgesetzt, diese enthalten aktuelle, umfassende und eingehende Informationen zu allen Aspekten des Prüfpräparats, die für den Prüfer von Bedeutung sein können. Wenn ein im Verkehr befindliches Produkt für eine neue Anwendung (z. B. eine neue Indikation) geprüft werden soll, sollte eine Prüferinformation erstellt werden, die speziell auf die neue Anwendung eingeht. Die Prüferinformation sollte

mindestens einmal pro Jahr überprüft und, soweit erforderlich, unter Beachtung der schriftlich niedergelegten Verfahrensweisen des Sponsors überarbeitet werden. Je nach Entwicklungsstadium und Bekanntwerden neuer relevanter Daten kann eine häufigere Überarbeitung erforderlich sein. Neue Informationen können jedoch so wichtig sein, daß sie, in Übereinstimmung mit GCP, den Prüfern und möglicherweise den IRBs / unabhängigen Ethik-Kommissionen und / oder der / den zuständigen Behörde(n) bereits vor der Aufnahme in eine überarbeitete Prüferinformation mitgeteilt werden sollten.

Im allgemeinen ist der Sponsor dafür verantwortlich, sicherzustellen, daß der / die Prüfer mit aktuellen Prüferinformationen versorgt wird / werden. Die Prüfer sind dafür verantwortlich, die aktuelle Prüferinformation an die zuständigen IRBs / unabhängigen Ethik-Kommissionen weiterzuleiten. Falls bei einer klinischen Prüfung der Prüfer zugleich als Sponsor fungiert, sollte er erkunden, ob eine Prüferinformation vom Hersteller erhältlich ist. Sofern das Prüfpräparat vom Sponsor-Prüfer bereitgestellt wird, sollte er dem an der klinischen Prüfung beteiligten Personal die notwendigen Informationen zur Verfügung stellen. Ist die Erstellung einer formellen Prüferinformation nicht praktikabel, sollte der Sponsor-Prüfer als Ersatz einen ausführlichen Abschnitt mit Hintergrundinformationen in den Prüfplan aufnehmen, der zumindest die in dieser Leitlinie beschriebenen Informationen in aktueller Form enthält.

## **7.2 Allgemeine Überlegungen**

Die Prüferinformation sollte folgendes enthalten:

### **7.2.1 Titelseite**

Hier sollten der Name der Sponsors, die Kennzeichnung aller Prüfpräparate (d. h. Forschungsnummer, chemische Bezeichnung oder zugelassener generischer Name sowie Handelsname(n), sofern gesetzlich zulässig und vom Sponsor gewünscht) sowie das Freigabedatum stehen. Außerdem wird empfohlen, eine Versionsnummer sowie einen Verweis auf Nummer und Datum der vorhergehenden Version anzugeben. In Anhang 1 wird ein Beispiel gezeigt.

### **7.2.2 Geheimhaltungserklärung**

Es kann im Interesse des Sponsors sein, eine Erklärung aufzunehmen, die den Prüfer / Empfänger anweist, die Prüferinformation als vertrauliches Dokument zur alleinigen Information und Verwendung durch den Prüfer und seine an der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeiter sowie durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission zu behandeln.

## **7.3 Inhalt der Prüferinformation**

Die Prüferinformation sollte die folgenden Abschnitte enthalten, zu denen gegebenenfalls jeweils Literaturhinweise gegeben werden sollten:

### **7.3.1 Inhaltsverzeichnis**

Anhang 2 zeigt ein Beispiel für ein Inhaltsverzeichnis.

### 7.3.2 Zusammenfassung

Die Prüferinformation sollte eine kurze Zusammenfassung (vorzugsweise nicht länger als zwei Seiten) enthalten, in der die wesentlichen bekannten physikalischen, chemischen, pharmazeutischen, pharmakologischen, toxikologischen, pharmakokinetischen, metabolischen und klinischen Informationen herausgestellt werden, die entsprechend dem Stadium der klinischen Entwicklung des Prüfpräparats von Bedeutung sind.

### 7.3.3 Einleitung

Es sollte eine kurze Einleitung gegeben werden, in der die chemische Bezeichnung des Prüfpräparats (sowie die generische(n) Bezeichnung(en) und Handelsname(n), falls zugelassen), alle wirksamen Bestandteile, die pharmakologische Stoffklasse sowie seine erwartete Position innerhalb dieser Klasse (z. B. Vorteile), die Begründung für die Forschungsaktivitäten mit dem / den Prüfpräparat(en) sowie das / die erwartete(n) prophylaktische(n), therapeutische(n) oder diagnostische(n) Indikationen genannt werden. Schließlich sollte die Einleitung den allgemeinen Ansatz beschreiben, der bei der Erforschung des Prüfpräparats zur Anwendung kommen soll.

### 7.3.4 Physikalische, chemische und pharmazeutische Eigenschaften und Darreichungsform

Alle Bestandteile des Prüfpräparats (einschließlich der chemischen und / oder Strukturformel(n)) sollten beschrieben und die relevanten physikalischen, chemischen und pharmazeutischen Eigenschaften sollten kurz zusammengefaßt werden.

Um im Verlauf der klinischen Prüfung geeignete Sicherheitsmaßnahmen ergreifen zu können, sollte eine Beschreibung der verwendeten Darreichungsformen einschließlich der Trägersubstanzen gegeben und, wenn klinisch bedeutsam, begründet werden. Außerdem sollten Anweisungen zur Lagerung und Handhabung der Darreichungsformen gegeben werden.

Alle strukturellen Ähnlichkeiten mit anderen bekannten chemischen Verbindungen sollten erwähnt werden.

### 7.3.5 Präklinische Studien

#### *Einleitung:*

Die Ergebnisse aller relevanten präklinischen Studien zu Pharmakologie, Toxikologie, Pharmakokinetik und Metabolismus des Prüfpräparats sollten in Form einer Zusammenfassung dargestellt werden. Die Zusammenfassung sollte die verwendeten Methoden und die Ergebnisse darstellen und die Bedeutung der Beobachtungen in bezug auf die zu untersuchenden therapeutischen und möglichen ungünstigen und unerwünschten Wirkungen am Menschen diskutieren.

Die zur Verfügung gestellten Informationen können gegebenenfalls folgende Gesichtspunkte abdecken (soweit bekannt / verfügbar):

- Untersuchte Tierarten
- Anzahl und Geschlecht der Tiere in jeder Gruppe
- Dosierungseinheit (z. B., Milligramm / Kilogramm [mg / kg])

- Dosierungsintervall
- Art der Anwendung
- Dauer der Verabreichung
- Informationen über die systemische Verteilung
- Dauer der Nachbeobachtung nach der Verabreichung
- Ergebnisse, einschließlich folgender Aspekte:
  - Art und Häufigkeit pharmakologischer oder toxischer Wirkungen
  - Schweregrad oder Intensität pharmakologischer oder toxischer Wirkungen
  - Zeit bis zum Einsetzen von Wirkungen
  - Reversibilität der Wirkungen
  - Dauer der Wirkungen
  - Dosis-Wirkungs-Beziehung

Soweit wie möglich sollten Tabellen / Auflistungen zum Zwecke einer übersichtlicheren Darstellung verwendet werden.

In den folgenden Abschnitten sollten die wichtigsten Ergebnisse der Studien diskutiert werden, einschließlich der Dosisabhängigkeit beobachteter Wirkungen, der Bedeutung für den Menschen und von Gesichtspunkten, die am Menschen untersucht werden müssen. Wenn möglich, sollten die wirksamen und nicht toxischen Dosierungen, die an derselben Tierart gewonnen wurden, miteinander verglichen werden (d. h. der therapeutische Index sollte diskutiert werden). Die Bedeutung dieser Informationen hinsichtlich der am Menschen geplanten Dosierung sollte angesprochen werden. Soweit möglich, sollten Vergleiche nicht auf der Basis von [mg / kg], sondern auf der Basis von Blut- / Gewebespiegeln durchgeführt werden.

*(a) Präklinische Pharmakologie*

Es sollte eine Zusammenfassung der pharmakologischen Gesichtspunkte des Prüfpräparats und gegebenenfalls seiner wesentlichen, in Tierversuchen gefundenen Metaboliten vorhanden sein. In diese Zusammenfassung sollten Studien aufgenommen werden, die dazu dienen, die potentielle therapeutische Wirksamkeit (z. B. Wirksamkeitsmodelle, Rezeptorbindung und Spezifität) und die Sicherheit zu bewerten (z. B. spezielle Studien zur Bewertung der pharmakologischen Wirkungen, die neben der / den beabsichtigten therapeutischen Wirkung(en) auftreten).

*(b) Pharmakokinetik und Metabolismus des Präparats bei Tieren*

Es sollte eine Zusammenfassung der Pharmakokinetik und biologischen Umwandlung sowie der Ausscheidung des Prüfpräparats bei allen untersuchten Tierarten enthalten sein. Die Diskussion der Ergebnisse sollte die Absorption und die lokale und systemische Verfügbarkeit der Prüfsubstanz und ihrer Metaboliten und deren Beziehung zu pharmakologischen und toxikologischen Ergebnissen beim Tier umfassen.

*(c) Toxikologie*

Es sollte eine Zusammenfassung der toxikologischen Wirkungen, die bei relevanten Prüfungen an unterschiedlichen Tierarten gefunden wurden, unter den folgenden Überschriften - soweit sinnvoll - erstellt werden:

- Einmalige Verabreichung
- Wiederholte Verabreichung
- Kanzerogenität
- Spezielle Untersuchungen (z. B. Auslösung von Irritationen und Sensibilisierung)
- Reproduktionstoxizität
- Genotoxizität (Mutagenität)

### 7.3.6 Wirkungen am Menschen

#### *Einleitung:*

Sie sollte eine umfassende Diskussion der bekannten Wirkungen des / der Prüfpräparate(s) am Menschen enthalten, einschließlich Informationen über Pharmakokinetik, Metabolismus, Pharmakodynamik, Dosiswirkung, Sicherheit, Wirksamkeit und andere pharmakologische Wirkungen. Soweit möglich, sollte ein Überblick über alle abgeschlossenen klinischen Prüfungen gegeben werden. Ebenso sollten Informationen über Ergebnisse gegeben werden, die durch die Verwendung des Prüfpräparats außerhalb klinischer Prüfungen gewonnen wurden, z. B. Erfahrungen mit dem Handelspräparat

#### *(a) Pharmakokinetik und Metabolismus am Menschen*

- Eine Zusammenfassung der Daten zur Pharmakokinetik des / der Prüfpräparate(s) sollte einschließlich folgender Gesichtspunkte – sofern verfügbar – gegeben werden:
- Pharmakokinetik (einschließlich Stoffwechsel, soweit zutreffend, und Absorption, Plasmaproteinbindung, Verteilung und Elimination).
- Bioverfügbarkeit des Prüfpräparats (absolut, soweit möglich, und / oder relativ) unter Verwendung einer Referenzdarreichungsform.
- Populationsuntergruppen (z. B. Geschlecht, Alter, beeinträchtigte Organfunktion).
- Wechselwirkungen (z. B. Wechselwirkungen mit anderen Präparaten und Nahrungsmitteln).
- Weitere pharmakokinetische Daten (z. B. Ergebnisse von Populationsstudien, die innerhalb einer oder mehrerer klinischer Prüfungen durchgeführt wurden.)

#### *(b) Sicherheit und Wirksamkeit*

Es sollte eine Zusammenfassung der Daten zur Sicherheit, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Dosis-Wirkungsbeziehung des Prüfpräparats (einschließlich Metaboliten, wo möglich) gegeben werden, die aus früheren klinischen Prüfungen an Probanden und / oder Patienten gewonnen wurden. Die Tragweite dieser Informationen sollte diskutiert werden. Falls bereits mehrere klinische Prüfungen abgeschlossen wurde, lassen sich die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit u. U. übersichtlich darstellen, wenn man sie – aufgliedert nach Indikationen und Untergruppen – zusammenfaßt. Tabellarische Zusammenfassungen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus allen klinischen Prüfungen (einschließlich aller geprüften Indikationen) wären nützlich. Wichtige Unterschiede in den Nebenwirkungsmustern / -häufigkeiten zwischen Indikationen oder Untergruppen sollten diskutiert werden.

Die Prüferinformation sollte eine Beschreibung der auf der Grundlage früherer Erfahrungen mit dem Prüfpräparat und verwandten Produkten zu erwartenden möglichen Risiken und unerwünschten Arzneimittelwirkungen liefern. Weiterhin sollten

Vorsichtsmaßnahmen oder spezielle Überwachungsmaßnahmen beschrieben werden, die beim Gebrauch des Prüfpräparats in der klinischen Forschung zu beachten sind.

*(c) Erfahrungen mit dem Handelspräparat*

In der Prüferinformation sollten die Länder genannt werden, in denen das Prüfpräparat in Verkehr gebracht oder zugelassen wurde. Alle wesentlichen Informationen, die sich beim Gebrauch nach dem Inverkehrbringen des Präparats ergeben haben (z. B. Darreichungsformen, Dosierungen, Arten der Anwendung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen) sollten zusammengefaßt werden. Weiterhin sollten in der Prüferinformation die Länder aufgeführt werden, in denen das Prüfpräparat keine Marktzulassung / Registrierung erhielt oder wo es vom Markt genommen wurde / die Zulassung verlor.

### **7.3.7 Zusammenfassung der Daten und Anleitungen für den Prüfer**

In diesem Abschnitt sollten die präklinischen und klinischen Daten umfassend diskutiert und die aus verschiedenen Quellen stammenden Informationen zu unterschiedlichen Gesichtspunkten des Prüfpräparats –soweit möglich – zusammengefaßt werden. Auf diese Art und Weise kann dem Prüfer eine optimale Interpretation der verfügbaren Daten zusammen mit einer Bewertung dieser Daten und deren Auswirkungen auf klinische Prüfungen zur Verfügung gestellt werden.

Sofern sinnvoll, sollten Veröffentlichungen zu verwandten Produkten diskutiert werden. Dies könnte dazu beitragen, daß der Prüfer unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder andere Probleme bei klinischen Prüfungen im voraus einkalkuliert.

Das übergreifende Ziel dieses Abschnittes ist es, dem Prüfer ein klares Bild über mögliche Risiken und unerwünschte Arzneimittelwirkungen und über spezielle Untersuchungen, Beobachtungen und Vorsichtsmaßnahmen zu geben, die bei einer klinischen Prüfung notwendig sein können. Dieses Wissen sollte auf die verfügbaren physikalischen, chemischen, pharmazeutischen, pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Informationen zum / zu den Prüfpräparat(en) gestützt sein. Weiterhin sollte der klinische Prüfer angeleitet werden, eine mögliche Überdosierung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erkennen und zu behandeln, beruhend auf bisherigen Erfahrungen am Menschen und der Pharmakologie des Prüfpräparats zurückgegriffen wird.



#### 7.4 ANHANG 1: TITELSEITE *(Beispiel)*

NAME DES SPONSORS

Produkt:

Forschungsnummer:

Bezeichnungen: Chemisch, generisch (falls registriert)  
Handelsnamen (falls gesetzlich zulässig und vom Sponsor gewünscht)

## PRÜFERINFORMATION

Versionsnummer:

Datum der Freigabe:

Ersetzt Versionsnummer:

Datum:

7.5 ANHANG 2: INHALTSVERZEICHNIS EINER PRÜFERINFORMATION (Beispiel)

- Vertraulichkeitserklärung (wahlweise) .....
- Unterschriftenseite (wahlweise) .....
- 1 Inhaltsverzeichnis .....
- 2 Zusammenfassung .....
- 3 Einleitung .....
- 4 Physikalische, chemische und pharmazeutische Eigenschaften und Darreichungsform .....
- 5 Präklinische Studien .....
- 5.1 Präklinische Pharmakologie .....
- 5.2 Pharmakokinetik und Metabolismus beim Tier .....
- 5.3 Toxikologie .....
- 6 Wirkungen am Menschen .....
- 6.1 Pharmakokinetik und Metabolismus am Menschen .....
- 6.2 Unbedenklichkeit und Wirksamkeit .....
- 6.3 Erfahrungen mit dem Handelspräparat .....
- 7 Zusammenfassung der Daten und Anleitung für Prüfer .....

Hinweis: Verweise auf      1. Veröffentlichungen  
                                  2. Berichte

Diese Literaturangaben sollten am Ende jedes Kapitels aufgeführt werden.

Anhänge, sofern vorhanden

## 8. ESSENTIELLE DOKUMENTE FÜR DIE DURCHFÜHRUNG EINER KLINISCHEN PRÜFUNG

### 8.1 Einführung

Unter essentiellen Dokumenten sind die Unterlagen zu verstehen, die einzeln und zusammen eine Bewertung der Durchführung der klinischen Prüfung sowie der Qualität der erhobenen Daten ermöglichen. Anhand dieser Unterlagen läßt sich die Einhaltung von GCP und allen geltenden gesetzlichen Bestimmungen durch Prüfer, Sponsor und Monitor belegen.

Die essentiellen Dokumente erfüllen außerdem eine Reihe weiterer bedeutender Funktionen. Die rechtzeitige Verfügbarkeit der essentiellen Dokumente bei Prüfer / Institution und Sponsor kann wesentlich zur erfolgreichen Durchführung einer klinischen Prüfung durch den Prüfer, Sponsor und Monitor beitragen. Diese Unterlagen werden normalerweise auch von der unabhängigen klinischen Qualitätssicherungseinheit des Sponsors auditiert und von der / den zuständigen Behörde(n) als Teil des Verfahrens zur Feststellung der Validität der Durchführung der klinischen Prüfung und der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten inspiziert.

In der folgenden Liste sind die mindestens erforderlichen essentiellen Dokumente zusammengestellt. Die verschiedenen Dokumente sind nach den Prüfungsstadien, in denen sie normalerweise erstellt werden, in drei Gruppen unterteilt: 1) vor Beginn der Durchführung der klinischen Prüfung, 2) während der Durchführung und 3) nach Abschluß oder Abbruch der klinischen Prüfung. Der Zweck jedes Dokumentes wird erläutert und es wird angegeben, ob das jeweilige Dokument in den Akten des Prüfers / der Institution und / oder des Sponsors abgelegt werden soll. Einige der Dokumente können unter der Voraussetzung zusammengefaßt werden, sofern die Einzelelemente leicht erkennbar bleiben.

*Trial Master Files* sollten am Beginn der klinischen Prüfung sowohl beim Prüfer / bei der Institution als auch beim Sponsor eingerichtet werden. Der endgültige Abschluß einer klinischen Prüfung ist nur dann möglich, wenn der Monitor die Unterlagen sowohl des Prüfers / der Institution als auch des Sponsors nachgeprüft und bestätigt hat, daß alle erforderlichen Dokumente in den entsprechenden Akten vorliegen.

Jedes einzelne oder alle der in dieser Leitlinie angesprochenen Dokumente können u. U. Gegenstand eines Audits durch den Auditor des Sponsors sowie einer Inspektion durch die zuständige(n) Behörde(n) sein und sollten entsprechend zur Verfügung stehen.

### **ADDENDUM**

Der Sponsor und der Prüfer / die Institution sollten eine Aufzeichnung der Aufbewahrungsorte ihrer jeweiligen essentiellen Dokumente einschließlich Quelldokumente führen. Das während der klinischen Prüfung und für die Archivierung verwendete Aufbewahrungssystem (unabhängig vom verwendeten Medium) sollte die Dokumentidentifizierung, einen Versions-Trail, die Suche und den Abruf vorsehen.

Wenn es basierend auf der Bedeutung und Relevanz spezifischer Dokumente für die klinische Prüfung (im Vorfeld von deren Initiierung) gerechtfertigt ist, sollten essentielle Dokumente für die klinische Prüfung ergänzt oder können reduziert werden.

Der Sponsor sollte sicherstellen, dass der Prüfer Kontrolle über und kontinuierlichen Zugriff auf die CRF-Daten hat, die von ihm dem Sponsor berichtet wurden. Der Sponsor sollte keine ausschließliche Kontrolle über diese Daten haben.

Wenn eine Kopie verwendet wird, um ein Originaldokument (z. B. Quelldokumente, CRF) zu ersetzen, sollte die Kopie die Anforderungen für beglaubigte Kopien erfüllen.

Der Prüfer / die Institution sollte die Kontrolle über alle essentiellen Dokumente und Berichte haben, die der Prüfer / die Institution vor, während und nach der klinischen Prüfung erstellt hat.

## 8.2 Vor Beginn der Durchführung der klinischen Prüfung

Während dieser Planungsphase sollten die folgenden Dokumente erstellt werden und vor dem offiziellen Beginn der klinischen Prüfung in den Akten vorliegen.

	Titel des Dokumentes	Zweck	Ablage	
			Prüfer / Institu- tion	Sponsor
8.2.1	<b>PRÜFERINFORMATION</b>	Zur Dokumentation, daß dem Prüfer die relevanten und aktuellen wissenschaftlichen Informationen zum Prüfpräparat zur Verfügung gestellt wurden	X	X
8.2.2	<b>UNTERZEICHNETER PRÜFPLAN UND PRÜFPLANÄNDERUNGEN, SOWEIT VORHANDEN, SOWIE MUSTERPRÜFBOGEN (CRF)</b>	Zur Dokumentation der Zustimmung des Prüfers und des Sponsors zu Prüfplan / Prüfplanänderung(en) und Prüfbogen	X	X
8.2.3	<b>DEM PRÜFUNGSTEILNEHMER AUSGEHÄNDIGTE INFORMATIONEN</b>			
	<b>- FORMBLATT ZUR EINWILLIGUNGS ERKLÄRUNG</b> (einschließlich aller erforderlichen Übersetzungen)	Zur Dokumentation der Einwilligung nach Aufklärung	X	X
	<b>- WEITERE SCHRIFTLICHE INFORMATIONEN</b>	Zur Dokumentation, daß die Prüfungsteilnehmer angemessene schriftliche Informationen (Inhalt und Wortwahl) erhalten werden, um nach umfassender Aufklärung ihre Einwilligung geben zu können	X	X
	<b>- ZEITUNGSANZEIGE ZUR REKRUTIERUNG VON PRÜFUNGSTEILNEHMERN</b> (falls zutreffend)	Zur Dokumentation, daß die Rekrutierungsmaßnahmen angemessen waren und dabei keine Nötigung ausgeübt wurde	X	
8.2.4	<b>FINANZIELLE GESICHTSPUNKTE DER KLINISCHEN PRÜFUNG</b>	Zur Dokumentation der finanziellen Vereinbarung zwischen Prüfer / Institution und Sponsor für die klinische Prüfung	X	X
8.2.5	<b>VERSICHERUNGSNACHWEIS</b> (sofern erforderlich)	Zur Dokumentation, daß im Fall einer durch die klinische Prüfung bedingten Schädigung für die Prüfungsteilnehmer eine Entschädigung gewährleistet ist.	X	X

Titel des Dokumentes	Zweck	Ablage	
		Prüfer / Institu- tion	Sponsor
<b>8.2.6 UNTERZEICHNETE VEREINBARUNG ZWISCHEN DEN BETEILIGTEN PARTEIEN, z. B.:</b>	Zur Dokumentation von Vereinbarungen		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfer / Institution und Sponsor</li> <li>- Prüfer / Institution und Auftragsforschungsinstitut</li> <li>- Sponsor und Auftragsforschungsinstitut</li> <li>- Prüfer / Institution und Behörde(n) (sofern erforderlich)</li> </ul>		X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfer / Institution und Auftragsforschungsinstitut</li> <li>- Sponsor und Auftragsforschungsinstitut</li> </ul>		X	(sofern erforder- lich)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfer / Institution und Behörde(n) (sofern erforderlich)</li> </ul>		X	X
<b>8.2.7 DATIERTE, DOKUMENTIERTE GENEHMIGUNG / ZUSTIMMENDE BEWERTUNG FOLGENDER UNTERLAGEN DURCH DAS INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) / DIE UNABHÄNGIGE ETHIK- KOMMISSION (IEC):</b>	Zur Dokumentation, daß die klinische Prüfung dem IRB / der unabhängigen Ethik-Kommission zur Überprüfung und Genehmigung / zustimmenden Bewertung vorlag. Zur Kennzeichnung von Versionsnummer und Datum der Dokumente	X	X
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfplan und eventuelle Änderungen</li> <li>- Prüfbogen (falls zutreffend)</li> <li>- Formblätter zur Einwilligungserklärung</li> <li>- alle weiteren schriftlichen Informationen für Prüfungsteilnehmer</li> <li>- Zeitungsanzeige zur Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern (falls zutreffend)</li> <li>- Entschädigung für Prüfungsteilnehmer (falls zutreffend)</li> <li>- alle weiteren Dokumente, die genehmigt / zustimmend bewertet wurden</li> </ul>			
<b>8.2.8 ZUSAMMENSETZUNG DES INSTITUTIONAL REVIEW BOARD / DER UNABHÄNGIGEN ETHIK- KOMMISSION</b>	Zur Dokumentation, daß das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission gemäß GCP zusammengesetzt ist	X	X
			(sofern erforder- lich)

Titel des Dokumentes	Zweck	Ablage	
		Prüfer / Instituti on	Sponsor
<b>8.2.9 GENEHMIGUNG / ZULASSUNG / VORLAGE DES PRÜFPLANS DURCH DIE / BEI DER / DEN ZUSTÄNDIGE(N) BEHÖRDE(N)</b>  (sofern erforderlich)	Zur Dokumentation, daß die entsprechende Genehmigung / Zulassung durch die zuständige(n) Behörde(n) vor Beginn der klinischen Prüfung gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen eingeholt wurde bzw. daß die zuständige(n) Behörde(n) vor Beginn der klinischen Prüfung gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen in Kenntnis gesetzt wurde(n)	X  (sofern erforderlich)	X  (sofern erforderlich)
<b>8.2.10 LEBENSLAUF UND / ODER WEITERE RELEVANTE DOKUMENTE ZUM NACHWEIS DER QUALIFIKATION DES / DER PRÜFER(S) SOWIE DES / DER ZWEITPRÜFER(S)</b>	Zur Dokumentation der Qualifikation und der Eignung zur Durchführung der klinischen Prüfung und / oder zur medizinischen Überwachung der Prüfungsteilnehmer	X	X
<b>8.2.11 NORMALWERT(E) / -BEREICH(E) FÜR IM PRÜFPLAN GENANNT MEDIZINISCHE / TECHNISCHE / UND LABORVERFAHREN UND / ODER TESTS</b>	Zur Dokumentation von Normalwerten und / oder Normalbereichen der Tests	X	X
<b>8.2.12 MEDIZINISCHE / TECHNISCHE/ UND LABORVERFAHREN / UND TESTS</b> - Qualitätszertifikat oder - behördliche Zulassung oder - etablierte interne Qualitätskontrolle und / oder externe Qualitätsprüfung oder - andere Validierung (sofern erforderlich)	Zur Dokumentation der Kompetenz der Einrichtung, die die erforderlichen Tests durchführt, sowie zur Untermauerung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse	X  (sofern erforderlich)	X
<b>8.2.13 ETIKETTENMUSTER FÜR DIE KENNZEICHNUNG DES / DER PRÜFPRÄPARATBEHÄLTNIS(SEN)</b>	Zur Dokumentation der Einhaltung der geltenden gesetzlichen Bestimmungen für die Kennzeichnung sowie der Eignung der Anweisungen für Prüfungsteilnehmer		X
<b>8.2.14 ANWEISUNGEN ZUR HANDHABUNG DES / DER PRÜFPRÄPARATE(S) SOWIE DER VERWENDETEN MATERIALIEN</b> (falls nicht im Prüfplan oder in der Prüferinformation enthalten)	Zur Dokumentation der Anweisungen, die zur sachgerechten Lagerung, Verpackung, Ausgabe und Entsorgung der Prüfpräparate und der Materialien, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung verwendet werden, erforderlich sind	X	X

Titel des Dokumentes		Zweck	Ablage	
			Prüfer / Institution	Sponsor
8.2.15	<b>VERSANDUNTERLAGEN FÜR PRÜFPRÄPARAT(E) UND PRÜFUNGMATERIALIEN</b>	Zur Dokumentation des Versanddatums, der Chargenbezeichnung und der Versandart von Prüfpräparaten und Prüfungsmaterialien. Zur Rückverfolgung der Produktcharge, zur Überprüfung der Versandbedingungen und zum Verwendungsnachweis	X	X
8.2.16	<b>ANALYSEZERTIFIKAT(E) FÜR DAS / DIE VERSANDTE(N) PRÜFPRÄPARAT(E)</b>	Zur Dokumentation der Identität, Reinheit und Stärke des / der in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparate(s)		X
8.2.17	<b>DECODIERUNGSVERFAHREN BEI VERBLINDETEN KLINISCHEN PRÜFUNGEN</b>	Zur Dokumentation des Verfahrens, wie im Notfall der Code des verblindeten Präparats eingesehen werden kann, ohne den Code für die Behandlung der übrigen Prüfungsteilnehmer zu brechen	X	X (gegebenfalls durch Dritte)
8.2.18	<b>ORIGINAL DER RANDOMISIERUNGSLISTE</b>	Zur Dokumentation der bei der Randomisierung der Studienpopulation angewendeten Methode		X (gegebenfalls durch Dritte)
8.2.19	<b>MONITOR-BERICHT VOR BEGINN DER KLINISCHEN PRÜFUNG</b>	Zur Dokumentation der Eignung des Prüfzentrums für die klinische Prüfung (kann mit 8.2.20 kombiniert werden)		X
8.2.20	<b>MONITOR-BERICHT ZU BEGINN DER KLINISCHEN PRÜFUNG</b>	Zur Dokumenttion, daß die Prüfverfahren mit dem Prüfer und seinen an der klinischen Prüfung beteiligten Mitarbeitern besprochen wurden (kann mit 8.2.19 kombiniert werden)	X	X



### 8.3 Während der Durchführung der klinischen Prüfung

Zusätzlich zu den oben genannten Unterlagen sollten folgende Dokumente während der klinischen Prüfung als Nachweis dafür zu den Akten genommen werden, daß alle neuen relevanten Informationen dokumentiert werden, sobald sie bekannt werden

	Titel des Dokumentes	Zweck	Ablage	
			Prüfer / Institu- tion	Sponsor
8.3.1	<b>AKTUALISIERUNGEN DER PRÜFERINFORMATION</b>	Zur Dokumentation, daß der Prüfer relevante Informationen rechtzeitig erhalten hat, sobald sie bekannt werden	X	X
8.3.2	<b>ALLE ÜBERARBEITUNGEN VON:</b> - Prüfplan / Prüfplanänderung(en) und Prüfbogen - Formblatt zur Einwilligungserklärung - alle sonstigen schriftlichen Informationen für Prü- fungsteilnehmer - Zeitungsanzeige für die Rekrutierung von Prü- fungsteilnehmern (falls zutreffend)	Zur Dokumentation von Änderungen der prüfungsbezogenen Unterlagen während der klinischen Prüfung	X	X

<p><b>8.3.3 DATIERTE, DOKUMENTIERTE GENEHMIGUNG / ZUSTIMMENDE BEWERTUNG DER FOLGENDEN UNTERLAGEN DURCH DAS INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) / DIE UNABHÄNGIGE ETHIK-KOMMISSION (IEC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prüfplanänderung(en)</li> <li>- Änderungen von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formblatt zur Einwilligungserklärung</li> <li>- aller sonstigen schriftlichen Informationen für Prüfungsteilnehmer</li> <li>- Zeitungsanzeige zur Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern (falls zutreffend)</li> </ul> </li> <li>- alle weiteren Dokumente, die genehmigt / zustimmend bewertet wurden</li> <li>- regelmäßige Überprüfung der klinischen Prüfung (sofern erforderlich)</li> </ul>	<p>Zur Dokumentation, daß Änderungen und Überarbeitungen durch das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission überprüft und genehmigt / zustimmend bewertet wurden. Zur Identifizierung von Versionsnummer und Datum der Dokumente</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
---	--	----------	----------

Titel des Dokumentes	Zweck	Ablage	
		Prüfer / Instituti on	Sponsor
8.3.4 GENEHMIGUNG / ZULASSUNG / VORLAGE DURCH DIE / BEI DER / DEN ZUSTÄNDIGE(N) BEHÖRDE(N); SOFERN ERFORDERLICH: - Prüfplanänderung(en) und andere Unterlagen	Zur Dokumentation der Einhaltung der geltenden gesetzlichen Bestimmungen	X (sofern erforderlich)	X
8.3.5 LEBENSLAUF NEUER PRÜFER UND / ODER ZWEITPRÜFER	(siehe 8.2.10)	X	X
8.3.6 AKTUALISIERUNG DES / DER NORMALWERTE(S) / -BEREICHE(S) FÜR IM PRÜFPLAN GENANNTEN MEDIZINISCHE / TECHNISCHE UND LABORVERFAHREN UND TESTS	Zur Dokumentation der Normalwerte und -bereiche, die während der klinischen Prüfung überarbeitet werden (siehe 8.2.11)	X	X
8.3.7 AKTUALISIERUNG ÄRZTLICHER / TECHNISCHER / UND LABORVERFAHREN UND TESTS - Qualitätszertifikat oder - behördliche Zulassung oder - etablierte interne Qualitätskontrolle und / oder externe Qualitätsprüfung oder - andere Validierung (sofern erforderlich)	Zur Dokumentation, daß die Untersuchungen während des gesamten Prüfungszeitraums angemessen ausgeführt werden (siehe 8.2.12)	X (sofern erforderlich)	X
8.3.8 VERSANDUNTERLAGEN DES / DER PRÜFPRÄPARATE(S) UND DER VERWENDETEN MATERIALIEN	(siehe 8.2.15.)	X	X
8.3.9 ANALYSEZERTIFIKAT(E) FÜR NEUE CHARGEN DES / DER PRÜFPRÄPARATE(S)	(siehe 8.2.16)		X
8.3.10 MONITOR-BERICHTE	Zur Dokumentation von Besuchen des Monitors im Prüfzentrum und seiner Feststellungen		X

Titel des Dokumentes	Zweck	Ablage	
		Prüfer / Instituti on	Sponsor
<b>8.3.11 RELEVANTE KOMMUNIKATION AUSSER BESUCHE VOR ORT</b> - Briefe - Besprechungsnotizen - Telefonnotizen	Zur Dokumentation aller Vereinbarungen oder wichtiger Gespräche zum Management und zur Durchführung der klinischen Prüfungen, Prüfplanverstößen und Meldung von unerwünschten Ereignissen (UEs)	X	X
<b>8.3.12 UNTERSCHRIEBENE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNGEN</b>	Zur Dokumentation, daß die Einwilligung entsprechend GCP und Prüfplan vor Beginn der Teilnahme von jedem Prüfungsteilnehmer eingeholt wurde. Ebenso zur Dokumentation der Erlaubnis zum direkten Zugang zu den Daten (siehe 8.2.3)	X	
<b>8.3.13 ORIGINALDOKUMENTE</b>	Zur Dokumentation, daß der Prüfungsteilnehmer existiert sowie zur Untermauerung der Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten. Zur Aufnahme von Originaldokumenten, die mit der klinischen Prüfung, der medizinischen Behandlung und der Anamnese des Prüfungsteilnehmers in Zusammenhang stehen	X	
<b>8.3.14 AUSGEFÜLLTE, UNTERSCHRIEBENE UND DATIERTE PRÜFBOGEN</b>	Zur Dokumentation, daß der Prüfer oder sein bevollmächtigter Mitarbeiter die aufgezeichneten Daten bestätigt	X (Kopie)	X (Original)
<b>8.3.15 DOKUMENTATION VON KORREKTUREN IM PRÜFBOGEN</b>	Zur Dokumentation aller Änderungen/Ergänzungen, die nach dem initialen Dateneintrag vorgenommen wurden	X	X
<b>8.3.16 MITTEILUNG SCHWERWIEGENDER UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE SOWIE DAMIT IM ZUSAMMENHANG STEHENDE BERICHTE AN DEN SPONSOR DURCH DEN MELDENDEN PRÜFER</b>	Mitteilung schwerwiegender UEs sowie damit im Zusammenhang stehende Berichte an den Sponsor durch den meldenden Prüfer gemäß 4.11	X	X

8.3.17 UNTERRICHTUNG DER ZUSTÄNDIGEN BEHÖRDE(N) UND DES / DER IRB(s) / UNABHÄNGIGEN ETHIK-KOMMISSION(EN) ÜBER UNERWARTETE UND SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN SOWIE ÜBER ANDERE INFORMATIONEN ZUR SICHERHEIT DURCH DEN SPONSOR UND / ODER GEGEBENENFALLS DURCH DEN PRÜFER	Benachrichtigung der zuständigen Behörde(n) und des / der IRB(s) / unabhängigen Ethik-Kommission(en) über unerwartete und schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß 5.17 und 4.11.1 sowie über andere Informationen zur Sicherheit gemäß 5.16.2 und 4.11.2 durch den Sponsor und / oder gegebenenfalls durch den Prüfer	X (sofern erforderlich)	X
Titel der Dokumentes	Zweck	Ablage	
		Prüfer / Institution	Sponsor
8.3.18 BENACHRICHTIGUNG DER PRÜFER ÜBER INFORMATIONEN ZUR SICHERHEIT DURCH DEN SPONSOR	Benachrichtigung der Prüfer über Informationen zur Sicherheit durch den Sponsor gemäß 5.16.2	X	X
8.3.19 ZWISCHEN- ODER JAHRESBERICHTE AN DAS / DIE IRB(s) / UNABHÄNGIGE ETHIK-KOMMISSION(EN) UND DIE ZUSTÄNDIGE(N) BEHÖRDE(N)	Zwischen- oder Jahresberichte für das IRB / die unabhängige Ethik-Kommission gemäß 4.10 sowie für die zuständige(n) Behörden gemäß 5.17.3	X	X (sofern erforderlich)
8.3.20 LISTE ZUR AUSWAHL VON PRÜFUNGSTEILNEHMERN (SCREENING-LISTE)	Zur Dokumentation der Identifizierung der Prüfungsteilnehmer, die vor der klinischen Prüfung auf ihre Eignung hin überprüft wurden	X	X (sofern erforderlich)
8.3.21 LISTE MIT DEN IDENTIFIZIERUNGSCODES DER PRÜFUNGSTEILNEHMER	Zur Dokumentation, daß der Prüfer / die Institution eine vertrauliche Namensliste aller Prüfungsteilnehmer führt zusammen mit dem Identifizierungscode, der bei Aufnahme in die klinische Prüfung vergeben wurden. Dadurch kann der Prüfer / die Institution die Identität jedes Prüfungsteilnehmers offenlegen	X	

8.3.2 2	<b>LISTE DER EINGESCHLOSSENEN PRÜFUNGSTEILNEHMER</b>	Zur Dokumentation der chronologischen Aufnahme der Prüfungsteilnehmerentsprechend ihrer Identifizieruncodes	X	
8.3.2 3	<b>VERWENDUNGSNACHWEIS DER PRÜFPRÄPARATE IM PRÜF-ZENTRUM</b>	Um zu dokumentieren, daß das /die Prüfpräparat(e) gemäß Prüfplan verwendet wurde(n)	X	X
8.3.2 4	<b>UNTERSCHRIFTENBLATT</b>	Zur Dokumentation der Unterschriften und Initialen sämtlicher Personen, die berechtigt sind, auf den Prüfbogen Eintragungen und / oder Korrekturen vorzunehmen	X	X
8.3.2 5	<b>VERZEICHNIS DER AUFBEWAHRTEN KÖRPER-FLÜSSIGKEITEN / GEWEBEPROBEN (SOWEIT ZUTREFFEND)</b>	Zur Dokumentation von Aufbewahrungsort und Kennzeichnung aufbewahrter Proben, falls eine Wiederholung von Untersuchungen erforderlich ist	X	X

#### 8.4 Nach Abschluß oder Abbruch der klinischen Prüfung

Nach Abschluß oder Abbruch der klinischen Prüfung sollten alle in Abschnitten 8.2 und 8.3 angegebenen Dokumente zusammen mit den folgenden Dokumenten in den Akten vorhanden sein

	Titel des Dokumentes	Zweck	Ablage	
			Prüfer / Instituti on	Sponsor
8.4.1	<b>VERWENDUNGSNACHWEIS DES / DER PRÜFPRÄPARATE(S) IM PRÜFZENTRUM</b>	Zur Dokumentation, daß das /die Prüfpräparat(e) gemäß Prüfplan verwendet wurde(n). Zur abschließenden Dokumentation der Verwendung des / der Prüfpräparate(s), das / die an das Prüfzentrum ausgegeben, an die Prüfungsteilnehmer verteilt, von diesen wieder zurückgegeben und an den Sponsor zurückgegeben wurde(n)	X	X
8.4.2	<b>DOKUMENTATION ZUR ENTSORGUNG VON PRÜFPRÄPARATEN</b>	Zur Dokumentation der Entsorgung ungebrauchter Prüfpräparate durch den Sponsor oder im Prüfzentrum	X (falls vor Ort beseitigt )	X
8.4.3	<b>VOLLSTÄNDIG AUSGEFÜLLTE LISTE MIT DEN IDENTIFIZIERUNGSCODES DER PRÜFUNGSTEILNEHMER</b>	Zur Identifizierung aller in die klinische Prüfung aufgenommenen Prüfungsteilnehmer, falls eine Nachbeobachtung erforderlich ist. Die Liste sollte vertraulich behandelt werden und über den vereinbarten Zeitraum aufbewahrt werden	X	
8.4.4	<b>AUDIT-ZERTIFIKAT</b> (falls vorhanden)	Zur Dokumentation, daß ein Audit stattgefunden hat		X
8.4.5	<b>MONITOR--BERICHT BEI BEENDIGUNG DER KLINISCHEN PRÜFUNG</b>	Zur Dokumentation, daß alle zum Abschluß der klinischen Prüfung erforderlichen Maßnahmen durchgeführt wurden und Kopien der essentiellen Dokumente in den entsprechenden Akten vorliegen		X
8.4.6	<b>DOKUMENTATION ZUR BEHANDLUNGSZUORDNUNG UND DEKODIERUNG</b>	An den Sponsor zurückzugeben: Zur Dokumentation aller vorgenommenen Entblindungen		X
8.4.7	<b>ABSCHLUSSBERICHT DES PRÜFERS FÜR DAS / DIE IRB(s) / UNABHÄNGIGE(N) ETHIK- KOMMISSION(EN) FALLS ERFORDERLICH UND GEGEBENENFALLS FÜR DIE ZUSTÄNDIGE(N) BEHÖRDE(N)</b>	Zur Dokumentation des Abschlusses der klinischen Prüfung	X	

8.4.8	KLINISCHER PRÜFUNGSBERICHT	Zur Dokumentation der Ergebnisse und der Interpretation der klinischen Prüfung	X (gegebenfalls)	X
-------	----------------------------	--	---------------------	---