

# GCP – AUFFRISCHUNGSKURS MPG

## MODUL 4 – Durchführung

einer klinischen Prüfung mit MP/ Leistungsstudie mit IVD – Teil 2

Zertifizierte Fortbildung

**Dr. Eberhard Buchner**

Winicker Norimed GmbH - Clinical Research

# Inhalte

---

1. Dokumentation: Prüfprodukt, Quelldaten, Case Report Form (CRF), Queries und Archivierung
2. Überwachung: Monitoring, Audits und Inspektionen
3. Unerwünschte Ereignisse: Definitionen, Meldepflichten- und Fristen, korrektive Maßnahmen, Entblindung
4. Unterschiede MPDG/AMG

---

**1. Dokumentation:  
Prüfprodukt, Quelldaten, Case Report  
Form (CRF), Queries und Archivierung,**

# ★ Prüfprodukte

10.6 d) ISO 14155:2020  
5.5.2 e) ISO 20916:2019



Es liegt in der **Verantwortung des Hauptprüfers**, dass

[...] das Prüfprodukt ausschließlich von autorisierten Benutzern [...] und in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und der Gebrauchsanweisung verwendet wird.

Art. 72 Abs. 6 MDR  
Art. 68 Abs. 6 IVDR

- Festlegung eines **Verfahrens für Notfälle** durch den Sponsor, welches die sofortige Identifizierung und bei Bedarf einen **sofortigen Rückruf** von (IVD) Prüfprodukten ermöglicht.

§ 62 Abs. 2 MPDG

- Prüfer und Hauptprüfer tragen dafür Sorge, dass **(IVD) Prüfprodukte, die im Verdacht stehen, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis verursacht** zu haben, **nicht verworfen werden**, bevor die Bewertung der zuständigen BOB abgeschlossen ist (ggf. Übergabe des Produkts an den Sponsor zur Untersuchung).



# ★ Verwaltung der Prüfprodukte

7.9 ISO 14155:2020  
5.5.3.16 ISO 20916:2019



Folgende Punkte sind zu gewährleisten:

- Sichere **Lagerung**/ kontrollierter **Zugang**
- Aufzeichnungen zum **Verbleib aller Prüfprodukte**; jederzeit aktuell zu halten
- **Organisation**: Bestellung und Annahme der Lieferung planen; Bestätigungen/ Lieferscheine vorhalten
- Zuweisung von **Zuständigkeiten** für die Ausgabe am Prüfzentrum (Delegation Log) und **Schulung** des involvierten Personals
- Mindestens zu dokumentieren (ggf. im Device Accountability Log):

 Annahmedatum	 Zuordnung zu einem Patienten
 Identifizierung jedes Prüfprodukts	 Zeitraum der Anwendung
 Verfallsdatum, sofern zutreffend	 Datum der Rückgabe an das Prüfzentrum
 Lagerungsbedingungen, wenn relevant	 Datum der Rückgabe an den Sponsor

# ★ Dokumentation in der kl. Prüfung/LS



Alle Daten zu einer kl. Prüfung/ LS werden durch den Sponsor/ Prüfer so aufgezeichnet, verarbeitet, behandelt und gespeichert, dass sie korrekt übermittelt, ausgelegt und überprüft werden.

Art. 72 Abs. 3 u. 4 MDR,  
Art. 68 Abs. 3 u. 4 IVDR

Der Sponsor und der Prüfer müssen sicherstellen, dass

- alle Beobachtungen und Befunde **vollständig nachvollziehbar** sind,
- die Daten **korrekt erhoben** und **verarbeitet** werden und
- die **Schlussfolgerungen** korrekt abgeleitet werden.
- die **Vertraulichkeit** der **Unterlagen** und der **personenbezogenen Daten** der Prüfungsteilnehmer gewahrt bleibt (Datenschutz).

§ 62 Abs. 1 Satz 2 u. 3 MPDG

Von allen beteiligten Personen ist sicherzustellen, dass personenbezogene Daten

- **streng vertraulich** behandelt werden,
- vor **unbefugtem** und **unrechtmäßigem Zugriff, Bekanntgabe, Verbreitung** und **Veränderung**,
- vor **Vernichtung** und zufälligem **Verlust** geschützt werden.

Personenbezogene Daten müssen vom (Haupt-)Prüfer vor Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscode pseudonymisiert werden (§ 65 Absatz 3 u. 4 MPDG).

# ★ Quelldaten und Quelldokumente

3.47, 3.48 ISO 14155:2020

3.45, 3.46 ISO 20916:2019



## Quell-/Originaldaten (source data) - Definition

Alle Angaben in **ursprünglichen Aufzeichnungen**, beglaubigten Kopien von ursprünglichen Aufzeichnungen **klinischer Befunde, Beobachtungen oder sonstiger Aktivitäten** bei einer klinischen Prüfung/ Leistungsstudie, die für die Rekonstruktion und Auswertung der klinischen Prüfung/ Leistungsstudie erforderlich sind.

Anmerkung (nur ISO 14155): Dies schließt Quelldaten ein, die anfangs in einem elektronischen Format aufgezeichnet wurden.

## Quell-/Originaldokument (source document) - Definition



**Originaldokument** oder **beglaubigte Kopie** eines gedruckten, optischen oder elektronischen Dokuments, das Quelldaten enthält (ISO 14155) bzw.



**Gedrucktes** oder **elektronisches Dokument** oder **andere Medien**, welche Quelldaten enthalten (ISO 20916).

Beispiele: Krankenakten, Laborbefunde, Fotonegative, Röntgenbilder etc.



# ALCOA+

Im Jahr 2003 von der FDA (Food and Drug Administration → US-amerikanische Regulierungsbehörde) eingeführtes **Konzept für die Gewährleistung der Datenintegrität** bei der Durchführung von Studien, die im Code of Federal Regulations (CFR), Titel 21, Teil 11 per Gesetz definiert werden

ALCOA leitet sich von den Anfangsbuchstaben der folgenden englischen Begriffe ab:

A	attributable	zuordenbar	WER hat WAS und WANN für welchen Patienten durchgeführt? Papierakte Datum /Kürzel; elektronisch: Audit-Trail
L	legible	lesbar	Sind die Informationen leserlich? → Handschrift!; lassen sich Dateidaten über den gesamten Lebenszyklus lesen?
C	contemporaneous	zeitgleich	Wurde zeitnah zur Untersuchung dokumentiert? WANN wurde dokumentiert?
O	original	original	Ist das die ERSTE Aufzeichnung der Information oder eine zertifizierte Kopie?
A	accurate	korrekt	Entspricht die Dokumentation den tatsächlichen Angaben? Wurden Änderungen nachvollziehbar dokumentiert?

# ★ Beglaubigte Kopie (certified copy)

3.7 ISO 14155:2020



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

7.5.3 und 7.8.1 ISO 14155:2020



Während der gesamten klinischen Prüfung müssen von den Mitgliedern des Teams an der Prüfstelle **Quelldokumente erstellt und aufbewahrt** werden. Die Art und der Aufbewahrungsort dieser Quelldokumente müssen dokumentiert werden.

An die Erfassung, Überprüfung und Speicherung elektronischer Quelldaten sollten besondere Anforderungen gestellt werden, um deren Zuverlässigkeit, Qualität, Integrität und Rückverfolgbarkeit sicherzustellen.



siehe auch 8.3. und Annex H ISO 20916:2019

# Beispiele für Quell-/ essentielle Dokumente\*



## Quelldokumente

- **Identifikationsliste der Prüfungsteilnehmer\*\***
- Unterschriebene Einwilligungserklärungen
- Laborberichte
- Krankenakten
- Tagebücher der Prüfungsteilnehmer
- Röntgenbilder
- Geräteausdrucke (EKG, ...)
- und vieles mehr ...

## Essentielle Dokumente

- Prüfbögen (Case Report Form = CRF)
- CIP/ CPSP
- Prüferbroschüre (Investigator's Brochure = IB)
- Notfallumschläge zur Entblindung
- Ethikvotum
- und vieles mehr ...



\* Essentielle Dokumente gemäß Annex E ISO 14155:2020/ Annex H ISO 20916:2019

\*\*Die Identifikationsliste der Prüfungsteilnehmer ist eines der wichtigsten Dokumente am Prüfzentrum. Nur sie ermöglicht die Zuordnung der Nummern der Prüfungsteilnehmer zum vollen Namen des Prüfungsteilnehmers.



# Dokumentation der kl. Prüfung/Leistungsstudie – Quelldaten –



## Wo werden Quelldaten dokumentiert?

- **Handschriftlich in der Akte** der Prüfungsteilnehmer und/ oder in einer **elektronischen Akte**: Prüfungsteilnahme muss in/ auf der Akte vermerkt werden
- Bei PC-Dokumentation sind **signierte und datierte, überlappende Ausdrücke** der Daten erforderlich!

**Ausnahme:** **validierte** Dokumentations-Systeme → FDA Title 21 CFR Part 11 zu Electronic Records (z.B. Audit Trail)

- **Befunde:** **Kenntnisnahme** und ggf. **klinische Bewertung z.B. Laborbefunde (datiert/ signiert) durch den Prüfer**

**Kopien** (z.B. EKG-Befund): Anfertigung zertifizierter Kopien („**certified copies**“) durch **datierte Signatur** des Erstellers (oder validierter Prozess)

### Was wird dokumentiert?

*Faustregel:* Anhand der Eintragungen in der Patientenakte muss der Verlauf der klinischen Prüfung für diesen Prüfungsteilnehmer nachvollzogen werden können, ohne den CRF als Hilfe hinzuzuziehen.

# ★ Prüfbogen/CRF bei Leistungsstudien

5.6 und Annex A A.5  
ISO 20916:2019

## Besonderheiten:



Für Leistungsstudien, bei denen **keine klinischen Informationen** aufgezeichnet werden, **ist kein Case Report Form (CRF) erforderlich**, da die relevanten Informationen auf andere Weise erfasst werden (Datenerfassungsformulare, Instrumentenausdrucke usw.). Die Notwendigkeit eines CRF sollte in der Phase der Studienplanung erörtert werden. Wenn ein CRF erforderlich ist, sind die in Anhang A (A.5) der ISO 20916 enthaltenen Informationen über die Anforderungen zu verwenden:

- ➔ Es sind Case Report Forms zu erstellen, um **Daten für jeden eingeschlossenen Prüfungsteilnehmer/ jede Probe** gemäß den Anforderungen des Leistungsstudienplans zu erfassen.
- ➔ Die CRFs sollen **Informationen** zu jedem Probanden/ jeder Probe **zu Beginn und während des Verlaufs** der klinischen Leistungsstudie, zur Verwendung des zu prüfenden IVD-Produkts sowie alle anderen relevanten Informationen enthalten.
- ➔ Wenn eine **Änderung des Leistungsstudienplans** erforderlich ist, überprüft der Sponsor die CRFs, um festzustellen, ob eine Änderung dieser Formulare ebenfalls notwendig ist.



# Dokumentation der klinischen Prüfung\* – im Prüfbogen/ Case Report Form (CRF) –

- Der Prüfbogen (CRF) dient zur Erfassung aller erforderlichen Daten für jeden Prüfungsteilnehmer; bei elektronischen CRFs (eCRFs) Zuteilung von Passwörtern.
- Die Daten im (e)CRF müssen mit den Originaldaten übereinstimmen.
- Schulung i.d.R. im Rahmen des Initiierungsbesuchs.

## Häufig vorkommende Fehler in ausgefüllten Prüfbögen:

- Korrekturen wurden nicht mit Initialen/ Datum versehen (Vorteil eCRF: Audit Trail)
- Verwendung falscher Einheiten oder Eintrag von Daten im falschen Format (Vorteil eCRF: System weist auf Fehler hin)
- Eintrag fehlerhafter Daten (Übertragungsfehler)
- Daten sind für den falschen Prüfungsteilnehmer eingetragen worden
- Fehlende Einträge, leere Felder sind nicht gekennzeichnet:  
not done (n.d.) = nicht durchgeführt  
not known/ unknown (n.k./ unk) = nicht bekannt  
not applicable (n.a.) = nicht zutreffend



\*oder Leistungsstudie, wenn CRF verwendet wird

# ★ Queries („data cleaning“)

---



- Vom Datenmanagement (des Sponsors/ der CRO) oder vom Monitor erstellte **Rückfragen** zu **fehlenden, unvollständigen, unklaren** oder **implausiblen** Daten
- Queries werden gestellt, um die **Daten für die Auswertung** zu bereinigen.
- **Zeitnahe Beantwortung** nach Erhalt ist wichtig, vor allem vor Zwischenauswertungen/ Prüfungsende (hier z.T. vom Sponsor vorgegebene Fristen).
- Liefert die Beantwortung der Frage **neue** Informationen zu bereits gemeldeten A(D)E/ SA(D)E/ Produktmängeln oder über einen **bisher nicht berichteten** Fall, muss eine Meldung gemäß der Zeitvorgaben erfolgen.
- Die Beantwortung der Queries selbst ist nicht immer ausreichend, z.T. müssen die **Daten zusätzlich im CRF und/ oder der Krankenakte korrigiert** werden.
- Die Beantwortung aller Queries ist **Voraussetzung für den Datenbankschluss**.

# ★ Archivierung

Anhang XV Kap. III Abschn. 3 MDR  
Anhang XIV, Kap. II Abschn. 3 IVDR



Die Dokumentation ist über einen Zeitraum von **mindestens 10 Jahren nach Beendigung der klinischen Prüfung/LS** mit dem betreffenden Produkt oder - falls das Produkt anschließend in Verkehr gebracht wird - mindestens zehn Jahren nach dem Inverkehrbringen des letzten Produkts aufzubewahren.



Bei **implantierbaren Produkten** beträgt dieser Zeitraum **mindestens 15 Jahre**.

## Was muss beim Prüfer archiviert werden:



- **Prüferordner** (ISF = Investigator Site File): signierte Einverständniserklärungen, Patienten-Identifikationsliste, SA(D)E-Meldungen, Ethikvoten, Behördengenehmigung, signierter Prüfplan, Lebensläufe, Vertrag, relevante Korrespondenz, Delegation-Log und andere Logs usw.)
- **Patientenakten/ Befunde**
- **CRF**-Kopien bzw. elektronische Datensätze des eCRF (z.B. CD)

## Anforderungen an das Archiv:

- Abschließbar, mit Zugangskontrolle und mit indexiertem Archivgut
- Maßnahmen zum Schutz von z.B. Feuer, Feuchtigkeit, Diebstahl.

# ★ Studiendatenbanken: Deklaration v. Helsinki

## Registrierungspflicht (Punkt 35)

Jedes Forschungsvorhaben, an dem Versuchspersonen beteiligt sind, ist **vor der Rekrutierung** der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren.

## Studiendatenbanken:

- Vor dem Start der Rekrutierung: Beschreibung des Vorhabens
  - Während der klinischen Prüfung: regelmäßige Updates
  - Am Ende: Eintrag der **Beendigung** (oder des Abbruchs) und der Ergebnisse
- z.B. **ClinicalTrials.gov**: US-Datenbank für klinische Studien (Ergebnisse/ Register für Patienten, Familienmitglieder und Angehörige der Gesundheitsberufe)
  - z.B. **drks.de**: German Clinical Trials Register/ Deutsches Register Klinischer Studien (**DRKS**): zentrales Portal für Informationen zur klinischen Forschung



Siehe auch: 5.4, 8.3, 8.4 ISO 14155:2020  
und 8.2, B.8.14 ISO 20916:2019



**Nach Abschluss/** vorzeitigem Abbruch/ Unterbrechung der klinischen Prüfung/Leistungsstudie muss ein schriftlicher **Bericht** verfasst werden:

- innerhalb eines Jahres nach Ende der klinischen Prüfung/Leistungsstudie
- innerhalb von drei Monaten nach vorzeitigem Abbruch oder Unterbrechung der kl. Prüfung/ Leistungsstudie
- Allen Daten von allen Zentren sollen ausgewertet werden.
- Bericht soll allen Hauptprüfern zum Review zur Verfügung gestellt werden.
- Bericht wird elektronisch über das DMIDS\* an die EK und die zuständige Behörde weitergeleitet.
- Es muss eine Zusammenfassung in leicht verständlicher Sprache erstellt werden.
- Bericht und Zusammenfassung müssen öffentlich zugänglich gemacht werden.

\*DMIDS = Deutsches Medizinprodukteinformations- und Datenbanksystem

---

## 2. Überwachung: Monitoring, Audits, Inspektionen

# ★ Qualitätskontrolle/-sicherung

Art. 72 Abs. 2 und XV Kap. III Abschn. 4 MDR  
Art. 68 Abs. 2 und XIV Kap. II Abschn. 4 IVDR



Um sich zu vergewissern, dass die **Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt** sowie die **gemeldeten Daten verlässlich und belastbar** sind und die Durchführung der kl. Prüfung/Leistungsstudie gemäß den Anforderungen [...] erfolgt, gewährleistet der **Sponsor** eine **angemessene Überwachung der Durchführung** der klinischen Prüfung/Leistungsstudie.

- Durchführung von **Monitoring** (Sponsor benennt von Prüfstelle unabhängigen Monitor/ CRA = Clinical Research Associate)
- Durchführung von **Audits** (separate Abteilung des Sponsors)

§62 Abs 1 Satz 4 MPDG

Der **Prüfer** oder Hauptprüfer stellt sicher, dass dem Sponsor oder seinem Beauftragten sowohl die **Prüfstelle** einschließlich der beauftragten **Laboratorien** als auch jede Art von **Daten** im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung, Leistungsstudie oder sonstigen klinischen Prüfung für Überprüfungen **zugänglich** sind.

# ★ Qualitätskontrolle/-sicherung

7.11 ISO 14155:2020



**Audits** der klinischen Prüfung dürfen durchgeführt werden, um **die Einhaltung des CIP**, der schriftlichen Verfahren [...] und der geltenden **gesetzlichen Bestimmungen** zu bewerten. Diese Audits dürfen **alle beteiligten Parteien**, Systeme, Prozesse **und Einrichtungen** einschließen und erfolgen unabhängig und getrennt von Qualitätskontrollen oder Routine-Monitoring.

→ **Qualitätssicherungsmaßnahmen**

9. ISO 20916:2019



Für Studien mit IVD Medizinprodukten wird eine **Auditierung empfohlen**, vor allem für komplexere Studien (siehe Annex I)

Art. 72 Abs. 5 MDR, Art. 68 Abs. 5 IVDR



**Die Mitgliedstaaten** überprüfen in geeignetem Ausmaß die Prüfstelle(n), um zu kontrollieren, ob die kl. Prüfungen/Leistungsstudien gemäß den Anforderungen [...] und dem genehmigten Prüfplan durchgeführt werden.

→ Durchführung von **Inspektionen (durch Behörden bei Prüfstellen und Sponsoren)**

siehe auch §68, §77 und §79 MPDG: behördliche Überwachung

# ★ Monitoring

3.35 ISO 14155:2020  
3.30 ISO 20916:2019



Vorgang der **Beaufsichtigung des Fortschritts einer kl. Prüfung/Leistungsstudie**, um sicherzustellen, dass diese in **Übereinstimmung mit dem CIP/CPSP**, schriftlichen **Arbeitsanweisungen**, [der **ISO 14155/ ISO 20916**] und den entsprechenden **gesetzlichen Anforderungen** durchgeführt, dokumentiert und berichtet wird.

**Für einen Monitorbesuch** müssen **zeitliche, räumliche** und **personelle** Kapazitäten zur Verfügung stehen:

- **Vorbereitung:** Bereitstellung der Akten, Komplettierung der Prüfbögen und weiterer Dokumentation, Organisation des Besuchs (Termin, Raum, IT, etc.)
- **Während des Besuchs:** Freistellung des relevanten Prüfpersonals; Besprechung des Monitors mit (Haupt-)Prüfer, um Fragen zu klären und ggf. notwendige Maßnahmen zu besprechen
- **Nach dem Besuch:** Offene Punkte im Nachgang zum Monitoring erledigen (Follow up Letter; Monitorbericht)



siehe ergänzend 7.3 ISO 14155:2020

# ★ Monitoring

9.2.4 ISO 14155:2020  
6.4, 7.3, 8.1 ISO 20916:2019



- Selektionsbesuch/ Site Selection Visit (SSV) vor Beginn der Prüfung
- Initiierungsbesuch/ Initiation Visit (IV) zum Prüfungsstart
- Regelmäßige Monitorbesuche/ Periodic Monitoring Visit (PMV) während der Durchführung der Prüfung
- Abschlussbesuch/ Close-out Visit (COV) am Prüfungsende

## Monitore...

- sind durch Ausbildung, Erfahrung und wissenschaftlich-klinische Kenntnisse **qualifiziert**.
- sind auf das Prüfprodukt, die wesentlichen Unterlagen und auf die Vorgaben hinsichtlich der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle des Sponsors **geschult**.
- stellen sicher, dass **Prüfplanabweichungen** mit PI/Sponsor **besprochen, dokumentiert und gemeldet** werden.

# Monitoring - Besuchsarten

9.2.4 ISO 14155:2020

7.3 ISO 20916:2019



## Regelmäßige Monitoringbesuche (PMV):

**Überprüfung der Einhaltung von Vorgaben während der Durchführung der kl. Prüfung/LS (CRA: Einblick in Patientenakte, Unterstützung, Ansprechpartner):**

### Einhaltung des Prüfplans

- Gab es Abweichungen vom Prüfplan? (z.B. fehlende Untersuchungen)
- (S)A(D)Es/Produktmängel etc. korrekt dokumentiert und ggf. gemeldet

### Verwaltung der Unterlagen

- Prüferordner (inkl. relevanter Unterlagen) auf dem aktuellen Stand
- CRFs (Dokumentationsbögen)/ Queries: vollständig/zeitnah ausgefüllt und beantwortet
- Originaldatenabgleich (ODV) zwischen Patientenakten und CRF

### Prüfungsteilnehmer/ Prüfprodukt

- Korrekte Einholung der Einwilligung
- Rekrutierungsstatus
- Verwendung/Lagerung des MPs gemäß Vorgaben (Dokumentation)

### Prüfzentrum/ Management

- Nur autorisierte Mitglieder im Prüfteam
- Weiterhin adäquate Ressourcen
- Lösen von Problemen
- Motivieren des Teams, Schulung

# ★ Originaldatenvergleich (ODV)

---



## Englisch: Source Data Verification (SDV)

**Vergleich der Daten, die in den (e)CRF eingetragen wurden mit den Originaldaten auf Plausibilität, Vollständigkeit, Korrektheit und Lesbarkeit.**

Die Menge der zu prüfenden Datenpunkte pro Patient/ pro Visite wird vom Sponsor vorgegeben.

Durchgeführt wird der ODV vom Monitor/CRA.



## Englisch: Source Data Review (SDR)

Überprüfung der Originaldokumente (z.B. Krankenakten und Befunde), um die Qualität der Quelldaten zu prüfen, die Einhaltung des Prüfplans zu beurteilen und sicherzustellen, dass kritische Prozesse und die Dokumentation der Quelldaten angemessen sind.

siehe auch 6.7 und 9.2.3. ISO 14155:2020  
und 5.10 ISO 20916:2019

# Risikoadaptiertes Monitoring

---



- Der Datenabgleich zwischen Patientenakte und eCRF erfolgt nicht zu 100% (große Eigenverantwortung des Zentrums!)
- In der Regel müssen zu 100% geprüft werden: **Einwilligungserklärungen, SAEs, Endpunkt-relevante Daten, Ein- und Ausschlusskriterien**
- Zudem: Prüfung der Daten auf Konsistenz und Plausibilität
- Meist Besuche vor Ort (**on-site Monitoring**) und telefonische/computergestützte Kontakte (off-site oder **Remote Monitoring**) im Wechsel
- Voraussetzung für Remote Monitoring: Electronic Data Capture (= eCRF) – zentralisierter Zugriff auf Prüfungsdaten (Monitor, Datenmanagement)
- Häufigkeit des Monitorings je nach Komplexität der kl. Prüfung, Patientenlientel, Zentrumsfaktoren (z.B. Anzahl eingeschlossener Teilnehmer, Schulungsbedarf)
- Ausmaß der geprüften Punkte ist auch abhängig vom Grad der Abweichung der Intervention von der Routine.

# ★ Remote-Monitoring



## Remote Monitoring:

- via **Telefon** oder **Webkonferenz**
- **kein Austausch** von/ **keine Einsicht** (z.B. via Screen-Sharing) in Originaldokumente, welche **persönliche Daten** enthalten (Einwilligungserklärungen, Patientenakten, Arztbefunde- u. Berichte, Patiententagebücher usw.)
- Vor einem Remote Monitoring prüft der CRA i.d.R. den eCRF auf fehlende Daten oder implausible Einträge
- Während des Remote Monitorings können fehlende/implausible Daten nachgetragen/besprochen/korrigiert werden.
- **Zudem können folgende Punkte thematisiert werden:**
  - Rekrutierungsstatus
  - Unterstützung bei der Query-Lösung
  - Nachfragen bezüglich (S)A(D)Es
  - Besprechung von ausstehenden/neuen Prüfdokumenten
  - Nachfragen bezüglich Personaländerungen (notwendige Trainings)
  - Klärung von Fragen des Zentrums

# ★ Remote SDV (ODV)



Durchführung des Originaldaten-Vergleichs nicht vor Ort am Zentrum, sondern über die **Nutzung von elektronischen Systemen**, z.B. durch

- Weitergabe von pseudonymisierten (geschwärzten) Quell-Dokumenten an den Monitor per Fax oder E-Mail
- Remote Zugang des Monitors zu den elektronischen Krankenakten/ Befunden
- Video Review der Krankenakten durch den Monitor (ohne Aufnahme)

➔ In Deutschland ist Remote SDV in der Regel nicht üblich!

Gründe z.B:

- Bei geschwärzten Dokumenten ist nicht gesichert, dass diese zum richtigen Prüfungsteilnehmer gehören
- Weitergabe personenbezogener Gesundheitsdaten außerhalb der Prüfstelle zum Zweck des Monitorings ist nicht vorgesehen und rechtlich nicht zulässig

siehe dazu auch: ZLG-Paper V0500402, 2022 (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten)

# Remote SDV

---



Remote SDV nur möglich in **Sondersituationen** (z.B. Corona-Pandemie) und unter strengen Vorgaben.

Auch in solchen Fällen muss Remote SDV

- in Absprache mit den Zentren/Prüfern erfolgen
- unter strengen Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden
- im CIP beschrieben und begründet werden (Einreichung bei EK und BOB)

siehe auch EMA-Leitlinien zur Durchführung klinischer Prüfungen während der COVID-19 Pandemie

**Cave:** Remote SDV bedeutet viel Vorbereitungs-/Durchführungszeit für den Monitor und das Zentrum!

Remote SDV ≠ Remote Monitoring

# Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle



	Qualitätskontrolle	Qualitätssicherung
Funktion	Fortlaufende Überprüfung der korrekten Durchführung	Stichprobenartige Überprüfung der Prozesse in ihrer Gesamtheit
Verantwortung	Prüfer und sein Team, Monitor (Sponsor)	Unabhängige Audit-Gruppe, Inspektor
Beispiele	z.B. Originaldatenvergleich (ODV) zwischen Case Report Form (CRF) und Krankenakte <b>Monitoring</b>	Stichprobenkontrolle der Daten im Prüfbogen/ der Akte <b>Audit/ Inspektion</b>
Durchführung	Während der gesamten klinischen Prüfung - <b>MUSS</b>	Stichprobenartig - <b>KANN</b>
Zusammenfassung	Verfahrensweisen, die sicherstellen, dass der Prozess unter Kontrolle ist und „ <u>es richtig gemacht wird</u> “	Verfahrensweisen zur Verifizierung, dass Qualitätskontrollen wirksam sind und „ <u>das Richtige gemacht wird</u> “

# Einstufung von Findings (z.B. bei Audits)

## Minor

Abweichungen von anerkannten Verfahren/Bestimmungen, die **keine negativen Auswirkungen** auf Prüfungsteilnehmer/Daten haben, aber angemessen zu korrigieren sind

## Major

Die Qualität/ Integrität von Daten oder die Rechte und die Sicherheit von Prüfungsteilnehmern **könnten gefährdet werden**, wenn diese Praktiken fortgesetzt werden (erhebliche Defizite und direkte Verstöße gegen GCP-Prinzipien)

## Critical

Die Qualität/ Integrität von Daten oder die **Rechte und die Sicherheit von Prüfungsteilnehmern sind direkt gefährdet**

Einstufungen nach: EMA - Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

---

### **3. Unerwünschte Ereignisse: Definitionen, Meldepflichten- und Fristen, korrektive Maßnahmen, Entblindung**

---

# Definitionen

# ★ Begriffsbestimmungen

Art. 2 Nr. 57 MDR,  
Art. 2 Nr. 60 IVDR



## Adverse Event (AE) - Unerwünschtes Ereignis

Ein nachteiliges medizinisches Ereignis, eine nicht vorgesehene Erkrankung oder Verletzung oder nachteilige klinische Symptome, einschließlich anormaler Laborbefunde, bei **Prüfungsteilnehmern, Anwendern oder anderen Personen** im Rahmen einer klinischen Prüfung, **auch wenn diese nicht mit dem Prüfprodukt zusammenhängen.**



**Zusätzlich bei IVD:** AE ist auch **eine nicht sachgerechte Entscheidung zum Patientenmanagement.**

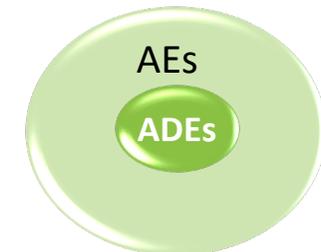
3.1 ISO 14155:2020, 3.1 ISO 20916:2019



## Adverse Device Effect (ADE) - Unerwünschte Wirkung des Produktes

Unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit dem Gebrauch des **Prüfproduktes.**

Diese Definition umfasst z.B. auch Fehlfunktionen, Anwendungsfehler, ungenaue Gebrauchsanleitung ...





## Adverse Event (AE) - Unerwünschtes Ereignis

Alle bei Prüfungsteilnehmern, Anwendern oder bei anderen Personen auftretenden unerwünschten medizinischen Ereignisse, unbeabsichtigte Erkrankungen oder Verletzungen oder unerwünschten klinischen Diagnosen (**einschließlich abnormer Laborergebnisse**), egal ob diese in Verbindung mit dem Prüfprodukt stehen oder nicht und **ob sie vorhersehbar waren oder nicht**.

Anmerkung:

1. Beinhaltet Ereignisse mit Bezug zum Prüfprodukt oder Vergleichsprodukt (Komparator)
2. Beinhaltet Ereignisse mit Bezug auf die betreffenden Verfahren
3. **Für Anwender und Dritte beschränkt auf Ereignisse, die in Bezug zur Anwendung des Prüf- oder Vergleichsprodukts stehen**



# ★ Begriffsbestimmungen

Art. 2 Nr. 58 MDR, Art. 2. Nr. 61 IVDR



## Serious Adverse Event (SAE) - Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ein unerwünschtes Ereignis, das eine der nachstehenden Folgen hatte:

- a) Tod,
- b) schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands des **Prüfungsteilnehmers (MP)** bzw. der **Testperson oder des Empfängers der getesteten Spenden oder Materialien (IVD)**, die ihrerseits eine der nachstehenden Folgen hatte:
  - i. **lebensbedrohliche Erkrankung** oder Verletzung,
  - ii. bleibender Körperschaden oder dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperfunktion,
  - iii. **stationäre Behandlung** oder Verlängerung der stationären Behandlung (des Patienten)
  - iv. medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung oder eines bleibenden Körperschadens oder einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperfunktion,
  - v. chronische Erkrankung,
- c) Fötale Gefährdung, Tod des Fötus oder kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigung oder Geburtsfehler.



**Zusätzlich bei IVD:** Entscheidung zum Patientenmanagement, die zum Tod oder zu unmittelbar lebensbedrohenden Situation für die Testperson oder zum Tod ihrer Nachkommen geführt hat

# ★ Begriffsbestimmungen

3.44 ISO 14155:2020, 3.43 ISO 20916:2019



## Serious Adverse **Device Effect (SADE)** - Schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts

Unerwünschte Wirkung eines Produkts, die durch die typischen Folgen für ein **schwerwiegendes** unerwünschtes Ereignis gekennzeichnet ist.

3.51 ISO 14155:2020, 3.52 ISO 20916:2019



## **Unanticipated Serious Adverse Device Effect (USADE)** - unvorhersehbare schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produktes

Schwerwiegende unerwünschte Wirkung des Produkts, die wegen ihrer Art, ihres Auftretens, der Schwere oder der Folgen der Schwere oder der Folgen **in der aktuellen Risikobewertung (MP), der aktuellen Fassung des Risiko-Analyseberichts (IVD)** nicht identifiziert wurde.

➔ Es handelt sich also um Produktwirkungen, die bisher (so) **nicht** in der **Investigator Bochure** oder der **Gebrauchsanweisung** aufgeführt sind.

# ★ Bewertung von Kausalität und Intensität



## Kausalzusammenhang (Kausalität):

**Prüfer und Sponsor** geben **unabhängig** voneinander eine **Einschätzung** ab, ob bei aufgetretenen Ereignissen ein **kausaler Zusammenhang**

- zum Prüf-/Vergleichsprodukt besteht
- zur im Zusammenhang stehenden Prozedur besteht

Folgende **Einstufungen** sind möglich:

„**not related**“ (nein), „**possible**“ (möglich), „**probable**“ (wahrscheinlich) und „**causal relationship**“ (ja)

Die **Intensität** wird meist mittels einer **dreistufigen Skala** eingeschätzt:

<b>Leicht (mild):</b>	leichte Beschwerden, die die normalen täglichen Aktivitäten jedoch nicht beeinträchtigen
<b>Mittel/ mäßig (moderate):</b>	die Beschwerden sind so ausgeprägt, dass die normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt oder beeinträchtigt werden.
<b>Schwer (severe):</b>	Unfähigkeit zur Arbeit oder zur Ausübung der normalen täglichen Aktivitäten

Quelle: MDCG 2020-10/1  
(Safety Reporting)



# Common Terminology Criteria for AE reporting (CTCAE)

## = systematische Einteilung unerw. Ereignisse in der Medizin

### Bsp.: Magenblutung

<b>Grad 1: leicht (mild)</b>	asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert	Milde Symptome; Keine Intervention angezeigt
<b>Grad 2: mittelschwer (moderate)</b>	minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Einschränkung der altersentsprechenden instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Moderate Symptome; Intervention angezeigt
<b>Grad 3: schwer (severe)</b>	medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung indiziert; behindernd; Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Selbstversorgung	Transfusion angezeigt; invasiver Eingriff indiziert; Hospitalisierung
<b>Grad 4: lebensbedrohlich (life-threatening)</b>	dringende Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt
<b>Grad 5: Tod</b>	im Zusammenhang mit unerwünschtem Ereignis	Tod

# ★ Begriffsbestimmungen

Art. 2 Nr. 59 MDR  
Art. 2 Nr. 62 IVDR



## Device Deficiency (DD) - Produktmangel

**Unzulänglichkeit** bezüglich Identifizierung, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistung **eines Prüfprodukts**, einschließlich Fehlfunktionen, Anwendungsfehlern oder Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Information.

**Produktmangel mit SADE-Potential:** wenn es bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen bzw. unter weniger günstigen Umständen **zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis hätte kommen können.**

Art. 2 Nr. 64 MDR  
Art. 2 Nr. 67 IVDR



## (Device) Incident - Vorkommnis

**Vorkommnis** bezeichnet eine Fehlfunktion oder Verschlechterung der Eigenschaften oder Leistung **eines bereits auf dem Markt bereitgestellten Produkts**, einschließlich Anwendungsfehlern aufgrund ergonomischer Merkmale, sowie eine Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Informationen oder eine unerwünschte Nebenwirkung (MP) oder einen Schaden infolge einer medizinischen Entscheidung (IVD) ...

# ★ Begriffsbestimmungen

Art. 2 Nr. 65 MDR  
Art. 2 Nr. 68 IVDR



**Schwerwiegendes Vorkommnis** bezeichnet ein Vorkommnis, das direkt oder indirekt eine der nachstehenden Folgen **hatte, hätte haben können oder haben könnte**:

- a) den Tod eines Patienten, Anwenders oder einer anderen Person,
- b) die vorübergehende oder dauerhafte schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, Anwenders oder anderer Personen,
- c) eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit.

Art. 2 Nr. 66 MDR  
Art. 2 Nr. 69 IVDR



## **Schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit**

Ereignis, das das unmittelbare Risiko des Todes, einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands einer Person oder einer schweren Erkrankung, die sofortige Abhilfemaßnahmen erfordert, bergen könnte, und das eine signifikante Morbidität oder Mortalität bei Menschen verursachen kann oder das für einen bestimmten Ort und eine bestimmte Zeit ungewöhnlich oder unerwartet ist.



## Mutmaßliches schwerwiegendes Vorkommnis

Vorkommnis, **bei dem nicht ausgeschlossen ist**, dass es auf einer unerwünschten Nebenwirkung eines Produktes, auf einer Fehlfunktion, einer Verschlechterung der Eigenschaften oder der Leistung eines Produktes, einschließlich Anwendungsfehlern aufgrund ergonomischer Merkmale oder einer Unzulänglichkeit der vom Hersteller bereitgestellten Informationen beruht und **der direkt oder indirekt eine der nachstehenden Folgen hatte oder hätte haben können:**

1. den Tod eines Patienten, Anwenders oder einer anderen Person,
2. die vorübergehende oder dauerhafte schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, Anwenders oder anderer Personen,
3. eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit.

---

# Meldepflichten und -fristen



# Aufzeichnungs- und Meldepflichten des Sponsors in kl. Prüfungen (MDR) u. Leistungsstudien (IVDR)



Artikel 80 der MDR bzw. Artikel 76 der IVDR definiert die Meldeverpflichtungen des Sponsors im Rahmen klinischer Prüfungen. Hinzukommen die generellen Meldeverpflichtungen für auf dem Markt befindliche MP, die in Artikel 87 - 90 näher spezifiziert werden, für auf dem Markt befindliche IVD in Artikel 82 - 85.

Art. 80 MDR, Art. 76 IVDR



## **Vollständige Aufzeichnungspflicht (inkl. Updates) des Sponsors:**

- Alle AE, die **im kl. Prüfplan/ Leistungsstudienplan als entscheidend** für die Bewertung der Ergebnisse dieser kl. Prüfung/Leistungsstudie bezeichnet wurden (**A(D)E of „special interest“ = AEsi**)
- Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, also **alle SA(D)E**
- Jeden **Produktmangel mit SADE-Potential**

→ **Konsequenz: Meldepflicht des Prüfers von allen oben aufgeführten Elementen (inklusive Updates) an den Sponsor (einschließlich Aufzeichnung der Ereignisse)**



# Aufzeichnungs- und Meldepflichten des Sponsors in kl. Prüfungen (MDR) u. Leistungsstudien (IVDR)



## Meldepflichten (inkl. Updates) des Sponsors an die Behörde (unverzüglich):

- Jedes **schwerwiegende unerwünschte Ereignis**, das einen **Kausalzusammenhang** mit dem (IVD) Prüfprodukt, dem Vergleichsprodukt oder dem Prüf- bzw. Studienverfahren aufweist oder bei dem ein Kausalzusammenhang durchaus möglich erscheint = **SADE**
- Jeden Produktmangel, der bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen **zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können** = **Produktmangel mit SADE-Potential**

Die Frist, innerhalb der die Meldung zu erfolgen hat, hängt von der Schwere des Ereignisses ab.

→ Gemäß Art. 80 Abs. 5 MDR/ Art. 76 Abs. 5 IVDR gelten diese Meldeverpflichtungen **nicht** für kl. Prüfungen/Leistungsstudien **nach** dem Inverkehrbringen; es gelten stattdessen **Art. 87-90 MDR/ Art. 82-85 IVDR** (Meldungen im Feld).

→ Gemeldet werden müssen z.B. **schwerwiegende Vorkommnisse**, bei PMCF/ PMPF\* auch **SAEs mit Kausalzusammenhang zur Prüf- bzw. Studienprozedur**

\*nach Art. 74 (1) bzw. 70 (1)

# Meldepflichten in sonstigen klinischen Prüfungen (MPDG): Sponsor

§ 64 MPDG



Die Meldeverpflichtungen des Sponsors für klinische Prüfungen **per MDR** werden im deutschen Gesetz nicht weiterführend ergänzt.

## Meldepflichten des Sponsors an die Behörde per MPDG (unverzüglich):

- Jedes **schwerwiegende unerwünschte Ereignis**, das einen **Kausalzusammenhang** mit dem Prüfprodukt, dem Vergleichsprodukt oder dem Prüfverfahren aufweist oder bei dem ein Kausalzusammenhang durchaus möglich erscheint = **SADE**
  - Jeden Produktmangel, der bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen **zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hätte führen können** = **Produktmangel mit SADE-Potential**
- kein Unterschied zu den Vorgaben in der MDR, allerdings sind Updates hier nicht explizit erwähnt



# Meldepflichten des Prüfers in (sonstigen) klinischen Prüfungen/Leistungsstudien



Die Meldeverpflichtungen des Prüfers **per MDR/IVDR** entsprechen den Aufzeichnungspflichten des Sponsors (siehe Folie 49).

§ 63 Abs. 1+2 MPDG

## Meldepflichten des Prüfers an den Sponsor per MPDG:

- **Unverzüglich\***: jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis = **SA(D)E**
  - **Unverzüglich\***: jeden Produktmangel, der bei Ausbleiben angemessener Maßnahmen oder eines Eingriffs oder unter weniger günstigen Umständen zu **schwerwiegenden** unerwünschten Ereignissen hätte führen können = **Produktmangel mit SADE-Potential**
  - **Entsprechend den zeitlichen Vorgaben des Prüfplans**: jedes unerwünschte Ereignis = **A(D)E**
- Prüfer muss im Rahmen des MPDG im Vergleich zur MDR IVDR **zusätzlich auch alle nicht-schwerwiegenden AE** melden und nicht nur die AE of special interest.
- siehe auch: **MDCG 2020-10/1** – Sicherheitsberichtserstattung bei kl. Prüfungen

\*unverzüglich: es sind die Angaben im Prüfplan zu beachten!

# ★ Safety-Meldeverpflichtungen des Prüfers



Ereignis	Meldepflicht Prüfer	Kommentar
<b>A(D)E</b>	Zeitnah an Sponsor (z.B. Dokumentation im eCRF)	ggf. Meldung von AEsi/ Fristen gemäß CIP/ bei Prüfungsteilnehmern, Anwendern und anderen Personen
<b>SAE inkl. Updates</b>	Unverzüglich per Meldeformular/ eCRF an den Sponsor	
<b>SADE inkl. Updates</b>	Unverzüglich per Meldeformular/ eCRF an den Sponsor	Zusammenhang mit Produkt, Komparator und Prozedur beachten!
<b>Produktmängel mit SADE-Potential inkl. Updates</b>	Unverzüglich an Sponsor	Hierzu können auch Fehlfunktionen oder Anwendungsfehler zählen!
<b>Schwerwiegende Vorkommnisse</b>	Per Meldeformular an Sponsor + direkt per Onlineformular an die Behörde	Meldung bei Prüfungen <u>nach</u> CE-Kennzeichnung (nach dem Inverkehrbringen)
<b>Produktmängel/ Vorkommnisse</b>	Information an den Sponsor	Ggf. per E-Mail

# Sonstige Meldepflichten

§ 3 MPAMIV



Wer Produkte beruflich oder gewerblich betreibt oder anwendet, hat dabei aufgetretene **mutmaßliche schwerwiegende Vorkommnisse** unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde **zu melden**. Satz 1 **gilt entsprechend für Ärzte und Zahnärzte**, denen in Ausübung ihrer beruflichen Tätigkeit mutmaßliche schwerwiegende Vorkommnisse bekannt werden.

# Informationspflichten des Sponsors zum Ende von (sonstigen) kl. Prüfungen/Leistungsstudien

\*Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information

Art. 77 MDR bzw. Art. 73 IVDR  
Art. 82 Abs. 2 MDR i.V.m. § 64 MPDG



Mitteilung erfolgt über das DMIDS\* innerhalb von 15 Tagen

- an die zuständige EK, die zuständig BOB und die zuständige Landesbehörde bei
- regulärer Beendigung
- bei vorübergehender Aussetzung
- bei vorzeitigem Abbruch

→ erfolgt **die Aussetzung oder der Abbruch** der klinischen Prüfung/ Leistungsstudie **aus Sicherheitsgründen**, muss die Mitteilung **innerhalb von 24 Stunden** gemacht werden.

**Studienende:** i.d.R. Last Patient Last Visit (LPLV), sofern nicht anders im CIP/CPSP festgelegt.

Art. 77 Abs. 2 MDR  
Art. 73 Abs. 2 IVDR

---

# **Korrektive Maßnahmen und Entblindung**



# Korrektive Maßnahmen in kl. Prüfungen/ Leistungsstudien

Art. 72 Abs. 1 MDR, Art. 68 Abs. 1 IVDR



Der **Sponsor** und der **Prüfer** stellen sicher, dass die kl. Prüfung Leistungsstudie entsprechend dem genehmigten Prüfplan durchgeführt wird.

## Eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen

§ 66 MPDG

(1) **Treten während einer klinischen Prüfung, einer Leistungsstudie\*** oder einer sonstigen klinischen Prüfung **Umstände auf, welche die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, der Anwender oder Dritter beeinträchtigen können, ergreifen der Sponsor sowie der Prüfer oder Hauptprüfer**, der die klinische Prüfung, Leistungsstudie oder die sonstige klinische Prüfung durchführt, **unverzüglich alle erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen, um die Prüfungsteilnehmer, Anwender oder Dritte vor unmittelbarer oder mittelbarer Gefahr zu schützen.**

(2) **Der Sponsor unterrichtet** über das Deutsche Medizinprodukteinformations- und Datenbanksystem nach § 86 **unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde, die für ihn zuständige Behörde, die für die Prüfstellen zuständigen Behörden sowie die zuständige Ethik-Kommission über diese neuen Umstände.**

\*nach Art. 58 Abs. 1 o. Abs. 2 Satz 1 IVDR

# Korrektive Maßnahmen in kl. Prüfungen/ Leistungsstudien (CAPA)

---



**CAPA** = Corrective And Preventive Actions

Mögliche eingeleitete Maßnahmen:

- **Zeitweiliger Rekrutierungsstopp** (an einem Zentrum oder insgesamt)
- **Zeitweiliger Stopp der Anwendung** des MP (an einem Zentrum oder insgesamt)
- **Abbruch** der klinischen Prüfung aus Sicherheitsgründen (an einem Zentrum oder insgesamt)
- **Entblindung** von Prüfungsteilnehmern
- Abänderung der **Gebrauchsanweisung**
- Anpassung des **Prüfplans** (z.B. zusätzliche Kontrollvisite)
- Regelmäßige Anpassung der **Risikoanalyse**

# Entblindung/Unmasking

---



**Entblindung** = **Offenlegen** der **Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe** für einen Patienten in einer verblindeten Prüfung.

- Nur im **medizinischen Notfall** durchzuführen → wenn die **Kenntnis über die Identität der erhaltenen Behandlung** für die **weitere Behandlungsentscheidung** oder zur Gewährleistung **der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers** nötig ist
- In der Praxis vollzogen durch z.B. Öffnen des **Notfallumschlags**
- Kann den **Ausschluss des Patienten** aus der Prüfung nach sich ziehen
- wird gemäß der Information im Prüfplan/ Prüferordner durchgeführt und muss dokumentiert werden (wer/ wann/ warum)
- Sponsor muss unverzüglich über eine Entblindung **informiert** werden
- Sponsor hat ggf. **Meldeverpflichtungen** gegenüber Behörden und EK (Patientensicherheit)

---

## 4. Wesentliche Unterschiede MPDG/ AMG

# ★ Wesentliche Unterschiede MPDG zum AMG



Für Medizinprodukte bzw. Prüfungen mit MP oder Studien mit IVD treffen folgende Punkte zu:

- **Kein** Zulassungsverfahren durch die Behörde, sondern **Konformitätsbewertungsverfahren** durch die Benannte Stelle (CE-Kennzeichnung) bzw. durch Hersteller selbst (Klasse I bzw. Klasse A)
- Meldung der Prüfung über **DMIDS**-Portal (EK und Behörde) → später EUDAMED
- Einreichung **sequentiell** bei MP/IVD: EK vor Behörde, bei AM parallel möglich
- **Klassifizierung** nach Funktionsweise und Risiken (Risikoklasse **I-III** MP, **A-D** IVD)
- **KEINE** Einteilung in Studienphasen (Arzneimittel)
- **Alle Prüfer** (nicht nur Hauptprüfer) müssen durch die **EK** bewertet werden
- In den meisten Fällen **separate Einweisung** auf das Prüfprodukt notwendig (erfolgt durch speziell geschultes Personal beim Sponsor)
- Erfassen und Melden von (schwerwiegenden) **Vorkommnissen**
- (S)A(D)E/Vorkommnisse umfassen neben den Prüfungsteilnehmern auch **Anwender** und **Dritte**

# Zusammenfassung

---

**Wir würden uns freuen, Ihnen mit dieser Präsentation folgende Inhalte vermittelt zu haben:**

- 1.** Was im Bezug auf Dokumentation und Aufbewahrung im Rahmen kl. Prüfungen/Leistungsstudien zu beachten ist.
- 2.** Wie klinische Prüfungen/Leistungsstudien überwacht werden und was das Monitoring beinhaltet.
- 3.** Was im Bezug auf Sicherheitsmeldungen zu beachten ist und was korrektive Maßnahmen sind.

# Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

---

Bei der Erstellung dieser Fortbildungsmaßnahme bestanden seitens des Referenten keine Interessenskonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).